

ROSANGELA ZIGGIOTTI DE OLIVEIRA

**RESERVA FUNCIONAL RENAL EM INDIVÍDUOS OBESOS
COM E SEM HIPERTENSÃO**

**CURITIBA
2007**

ROSANGELA ZIGGIOTTI DE OLIVEIRA

**RESERVA FUNCIONAL RENAL EM INDIVÍDUOS OBESOS
COM E SEM HIPERTENSÃO**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna,
Curso de Pós-graduação em Medicina Interna,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná

Orientador Prof Dr José Gastão R de Carvalho

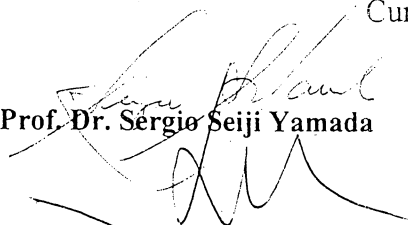
**CURITIBA
2007**

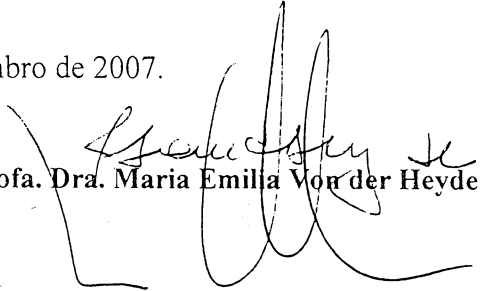


PARECER

Aos treze dias do mês de dezembro do ano de dois mil e sete, a banca examinadora constituída pelos Professores Doutores **Sergio Seiji Yamada**, **Dra. Maria Emilia Von der Heyde**, **Dr. Rogério Andrade Mulinari**, **Dr. Maurício de Carvalho** e **Dr. José Gastão Rocha de Carvalho**, exarou o presente parecer sobre a tese elaborada por **Rosangela Ziggotti de Oliveira**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde –Doutorado, da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “RESERVA FUNCIONAL RENAL EM INDIVÍDUOS OBESOS COM E SEM HIPERTENSÃO”. A Banca examinadora considerou que **Rosangela Ziggotti de Oliveira**, apresentou trabalho adequado para Tese de Doutorado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutor em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Curitiba, 13 de dezembro de 2007.


Prof. Dr. Sergio Seiji Yamada


Profa. Dra. Maria Emilia Von der Heyde


Prof. Dr. Rogério Andrade Mulinari


Prof. Dr. Mauricio de Carvalho


Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho

Oliveira, Rosangela Ziggotti

Reserva Funcional Renal em indivíduos obesos com e sem hipertensão/

Rosangela Ziggotti de Oliveira – Curitiba, 2006

xv, 63 f

Orientador Prof Dr José Gastão Rocha de Carvalho

Tese (Doutorado) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná

**1 Reserva Funcional Renal 2 Taxa de Filtração Glomerular 3 Obesidade
4 Hiperfiltração 5 Hipertensão I Título**

DOCAO/MUFPR-MEMORIA UFPR

Registro No 455 648 Data 10/04/2008

Autor OLIVEIRA ROSANGELA ZIGGIOTTI DE

Titulo RESERVA FUNCIONAL RENAL EM INDIVIDUOS OBESOS COM E SEM

Doador AUTOR

**Ao Renato, Leticia e Ligia pela tolerância,
apoio e carinho continuamente dedicados**

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários participantes deste estudo, pela confiança e disponibilidade para participar da execução deste projeto

Ao Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho pela dedicada orientação e estímulo durante o desenvolvimento deste estudo

A Valéria T A Knapp e Lúcia Lemiska, secretárias do curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da saúde pela prestatividade

Aos amigos conhecidos durante o cursar da pós-graduação, em especial a Vera Lúcia Furuata, pelas sugestões, atenção e companheirismo

As amigas, bioquímicas Ivonilde Pedralli Soares e Cleide Luciano, pela amizade, sugestões, atenção e carinho sempre presentes

As colegas e amigas dos Serviços Públicos de Saúde Meiri Vanderlei Nogueira de Lima, Lucimeri P Lucon, Sílvia S Nabhan, Daniela Cerino, Renata Nagao, Divina Lopez, Dulce Mayer pela atenção, carinho e paciência dispensados

Aos amigos e colegas da Universidade Estadual de Maringá, em especial a Paula Niyshiana, pelo incentivo, coleguismo e preocupação dispensados

Ao Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas – LEPAC – da Universidade Estadual de Maringá – Maringá-PR, pela disponibilização dos exames complementares indispensáveis à realização do estudo

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	IX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XII
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	04
3 REVISÃO DA LITERATURA	05
3 1 A OBESIDADE E O RIM	06
3 2 MECANISMOS DA OBESIDADE, RIM E HIPERTENSÃO	08
3 2.1 Mecanismos de Ativação do Simpático	10
3 2 2 Mecanismo de Ativação do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona	11
3 2 3 Compressão da medula renal	12
3 3 O SIGNIFICADO DA RESERVA FUNCIONAL RENAL	12
3 4 MECANISMOS ENVOLVIDOS NÓ FUNCIONAMENTO DA RESERVA FUNCIONAL RENAL	13
3 4 1 Retroalimentação glomérulo tubular	14
3.4 2 Prostaglandinas	16
3 4 3 Óxido nítrico	16
3.4 4 Glucagon	17
3 4 5 Hepático	17
3.4.6 Hormônio do Crescimento	17
3 5 ESTIMULOS PROTÉICOS	18
3 6 RESERVA FUNCIONAL RENAL E SUA EXPRESSÃO EM ALGUMAS AFECÇÕES	19
4 METODOLOGIA	25
4 1 POPULAÇÃO OBJETO DO ESTUDO	25
4 2 PROCESSO DE SELEÇÃO	25
4 3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
4 4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
4 5 TÉCNICA E COLETA DE DADOS	26

4.6	DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS	28
4.6.1	Taxa de filtração glomerular	28
4.6.2	Hipertensão	28
4.6.3	Obesidade	29
4.6.4	Controles	29
4.6.5	Obesos	29
4.6.6	Obesos hipertensos	29
4.6.7	Creatinina sérica e urinária	30
4.6.8	Glicemia e colesterol	30
4.6.9	Sódio sérico e urinário	30
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
5	RESULTADOS	32
5.1	PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS	32
5.2	AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL PRÉ E PÓS-INGESTÃO PROTÉICA	32
5.3	COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ENTRE OS GRUPOS	34
5.4	CARACTERÍSTICAS DAS RESPOSTAS INDIVIDUAIS	35
6	DISCUSSÃO	41
6.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	41
6.2	A RESERVA FUNCIONAL RENAL E AS RESPOSTAS AO ESTÍMULO	41
6.3	FUNÇÃO RENAL CREATININA E DEPURAÇÃO DA CREATININA ENDÓGENA	45
6.4	A NATRIURESE	47
6.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXOS	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 01	- Distribuição dos grupos estudados segundo índice de massa corporal, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, glicemia e colesterol	31
TABELA 02	- Voluntários normais segundo creatinina sérica, taxa de filtração glomerular, natnurese basal e estimulada	32
TABELA 03	- Voluntários obesos segundo creatinina sérica, taxa de filtração glomerular, natnurese basal e estimulada	32
TABELA 04	- Voluntários obesos hipertensos segundo creatinina sérica, taxa de filtração glomerular, natnurese basal e estimulada	33
TABELA 05	- Voluntários respondedores obesos, obesos hipertensos e normais segundo a taxa de filtração glomerular	34
TABELA 06	- Voluntários não respondedores obesos, obesos hipertensos e normais segundo a taxa de filtração glomerular	34

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	- Mecanismo pelo qual a obesidade aumenta a reabsorção de sódio	09
FIGURA 2	- Mudanças individuais na taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73 m ²) dos controles nos períodos basal e estimulado	36
FIGURA 3	- Mudanças individuais na taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73 m ²) dos participantes obesos nos períodos basal e estimulado	37
FIGURA 4	- Mudanças individuais na taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73 m ²) dos participantes obesos hipertensos no período basal e estimulado	38

LISTAS DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ANG II	- Angiotensinogênio II
DM	- Diabete mellitus
HA	- Hipertensão Arterial
IMC	- Índice de massa corporal
IECA	- Inibidores da enzima conversora de angiotensina
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
RFR	- Reserva Funcional Renal
SRA	- Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SNS	- Sistema nervoso simpático
TFG	- Taxa de Filtração Glomerular
TGF-β	- Fator de crescimento transformador
TNF-α	- Fator de necrose tumoral

RESUMO

Introdução Testes com carga protéica aguda oral são utilizados para identificar a reserva funcional renal (RFR). Alterações hemodinâmicas induzidas pela ingestão protéica são bem descritas e incluem um aumento de ambas, taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal. Contudo, poucos são os estudos que enfocam a RFR nos indivíduos obesos. **Objetivo** Avaliar a RFR dos indivíduos obesos com e sem hipertensão. **Metodologia** Foram incluídos no estudo homens e mulheres dos 18 aos 50 anos, com função renal aparentemente normal alocados em três grupos: obesos, obesos hipertensos e voluntários saudáveis. A TFG foi avaliada pela depuração da creatinina ($\text{ml}/\text{min}/1,73^2$) antes e após 180 min de uma ingestão proteica (caseína). **Resultados** Foram estudados 35 obesos, 24 obesos hipertensos e 12 voluntários saudáveis. O valor da TFG pré e pós ingestão protéica não exibiu uma mudança consistente nos obesos ($105,8 \times 109,7 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), obesos hipertensos ($123,9 \times 110,9 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) e voluntários normais ($109,9 \times 118,2 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Individualmente um aumento da TFG maior do que 10% foi observado em nove indivíduos no grupo dos obesos, em quatro nos obesos hipertensos e em seis nos voluntários normais. **Conclusão** A carga protéica aguda oral não aumentou consistentemente a TFG nos grupos estudados.

ABSTRACT

Introduction Acute oral protein loading tests have been used to identify the renal function reserve (RFR) The hemodynamic alterations induced by protein intake are well described and include an increase of both, the glomerular filtration rate (GFR) and the plasma renal flow However few are the studies that focus the RFR in obese individuals **Objective** To evaluate the RFR of the obese individuals with and without hypertension **Methodology** men and women aged 18-50 years old, with apparently normal renal function were allocated in three groups obese, hypertensive obese and healthy volunteers The glomerular filtration rate (GFR) was evaluated by creatinine clearance ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) before and after 180 min of the protein ingestion (casein) **Results** 35 obese, 24 hypertensive obese and 12 healthy volunteers were studied The pre and pos-protein intake GFR values did not exhibited a consistent change in the obese ($105,8 \times 109,7 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), hypertensive obese ($123,9 \times 110,9 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) and normal volunteers ($109,9 \times 118,2 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) Individually, an increase greater than 10% the GFR was observed in nine individuals of the obese group, in four of the hypertensive obese and six of the normal volunteers **Conclusion** The acute oral protein load did not consistently increase the GFR in the studied groups

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é a doença nutricional mais comum do mundo moderno e é considerada epidêmica tanto nos países industrializados como naqueles com menor industrialização (HASLAM & JAMES, 2005)

Embora largamente reconhecida como fator que contribui na morbimortalidade por diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HA) doença cardíaca, acidente vascular cerebral e alguns tipos de câncer, seu papel na progressão da doença renal é bem menos mencionado (ABRASS, 2004) Os riscos renais da obesidade como fator de risco independente, particularmente seu papel na iniciação, evolução de doença renal e seu potencial impacto no rim, tem sido recentemente reconhecido (SAXENA & CHOPRA, 2004)

Estudos experimentais indicam que a obesidade está associada à redução da função renal nos animais, dietas altamente gordurosas em cães induziram vasodilatação renal, hiperfiltração glomerular, aumento da excreção de albumina e mudanças histológicas no rim Outras pesquisas têm examinado a possível associação entre peso corporal e doença renal crônica nos seres humanos glomerulopatia, definida como glomeruloesclerose segmentar focal e glomerulomegalia, são as mais comuns alterações patológicas de doença renal (HALL, 2002, WIGGINS & JOHNSON, 2005, MATSUMOTO et al , 2005)

Um aumento no fluxo sanguíneo e na taxa de filtração glomerular (TFG), mediada por vasodilatação da arteríola aferente e citados nos estudos em animais obesos, têm sido encontrada nos experimentos em seres humanos (HALL, 2002)

A causa das mudanças hemodinâmicas parece relacionar-se ao aumento da reabsorção de sódio na alça de Henle e da taxa de filtração glomerular, mediados pelo mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular (HALL, 2002, SANDHU et al , 2004) Além disso, a hiperlipidemia e a hiperglicemia podem contribuir para alteração na estrutura e função renal observada na obesidade (PRAGA, 2002)

Os fatores hemodinâmicos têm recebido especial atenção nos últimos anos pela sua contribuição à gênese da lesão renal Brenner et al , (1982) descreveram em meados da década de 1980, que a hiperfiltração glomerular estaria associada à quebra da integridade da barreira glomerular, resultando em proteinúria,

acúmulo de depósitos mesangiais e eventualmente, esclerose glomerular, iniciando ou acelerando dessa forma a perda da função dos rins

Estudos realizados por Bosch (1983) sugeriram que os néfrons não trabalham com sua capacidade total durante o dia e que respondem a determinados estímulos, como a ingestão de proteínas, com aumento da filtração glomerular

A capacidade de aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) a partir de níveis basais indica a Reserva Funcional Renal (RFR) (BOSCH, 1983, BOSCH, LEW e LAUER, 1986), compreendida como a capacidade do rim aumentar sua operação sob certas exigências

Testes com ingestão protéica aguda são utilizados para avaliar a RFR, e detectar estados de hiperfiltração (BERGSTRÖM, AHLBERG, ALVESTRAND, 1985), condição tida como causa de deterioração da função glomerular (BRENNER, LAWLER, MACKENZIE, 1996) A manutenção ou redução da TFG após uma carga protéica, absoluta ou relativa, indica ausência da RFR, que pode ser equivalente a hiperfiltração, sugerindo que os néfrons disponíveis estão funcionando em sua capacidade máxima (BOSCH et al , 1986)

A RFR tem sido estudada em algumas doenças tais como DM (DE SANTO, ANASTASIO e CAPASSO, 1997, ANDERSON et al , 1998, NAKAMURA, ITO e SHIBATA, 1993), lupus entematoso sistêmico (HERRERA-ACOSTA et al , 1997), doenças renais (BOSCH, LEW e LAUER, 1986, BILO et al ,1989) e mesmo em indivíduos considerados saudáveis (SIMON et al , 1998) Entretanto, a resposta à carga protéica não é uniformemente observada em todos indivíduos, mesmo naqueles considerados normais

Apesar do impacto citado da obesidade sobre a hemodinâmica renal, poucos são os estudos que avaliam a RFR de indivíduos obesos com e sem hipertensão, provavelmente, pela heterogeneidade dos distúrbios metabólicos presentes nessa condição Nos indivíduos hipertensos, os resultados são divergentes, há indivíduos que respondem ao teste e outros não (COTTONE et al , 1994, GABBAI, 1995)

Ainda não se sabe se em algumas afecções ou diferentes nefropatias a resposta ao teste da RFR tenha o mesmo significado Na prática clínica, a dificuldade envolvida na realização do procedimento limita o teste da RFR para sua utilização Mesmo assim, este tem sido sugerido em algumas condições tais como

no acompanhamento da progressão de doenças renais em certos grupos de maior risco (diabéticos, hipertensos, doentes com rins policísticos, indivíduos com rim único) e na avaliação de indivíduos candidatos à doação do rim (MAHAJAN, TIWAN, 2002)

Em função do exposto, este estudo avalia a RFR de indivíduos obesos com e sem hipertensão

2 OBJETIVO

Avaliar a RFR de indivíduos obesos com ou sem hipertensão, pela TFG medida pela depuração endógena de creatinina, após ingestão de uma carga protéica oral

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A OBESIDADE E O RIM

A prevalência de sobrepeso e obesidade aumenta drasticamente em todo mundo (SAXENA, CHOPRA, 2004). Os estudos revelam que a obesidade já atinge 7% da população mundial e o sobrepeso de 14 a 20%. No Brasil, o avanço do excesso de peso tem sido constatado em pesquisas: 27 milhões de brasileiros (32,09 % da população) com 6,8 milhões obesos (FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2007).

As causas da obesidade são complexas. Há consenso que a população torna-se obesa como resultado de uma combinação de genes herdados que conferem suscetibilidade, associada ao meio ambiente favoravelmente obesogênico (SOWERS, 1998). No entanto, existem poucas evidências sugerindo que algumas populações são mais suscetíveis à obesidade por motivos puramente genéticos.

Um estilo de vida, com baixos níveis de atividade física e elevado consumo de alimentos densos em energia, tem papel dominante para explicar o acúmulo do excesso de gordura corporal em grandes proporções na população mundial (PEREIRA, 2003).

A obesidade é um termo ampliado para excesso de peso com alta proporção de gordura corporal. É definida pela Organização Mundial de Saúde baseada no índice de massa corporal (IMC): peso corporal em quilogramas dividido pela altura ao quadrado $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$. Infelizmente, a crítica a este cálculo deve-se pelo fato de não permitir avaliar a distribuição da gordura corporal.

Embora largamente reconhecida como fator que contribui na morbimortalidade por diabetes mellitus (DM), doença cardíaca, acidente vascular cerebral e alguns tipos de câncer, seu papel na progressão da doença renal é bem menos mencionado (ABRASS, 2004). Há evidências que o excesso de gordura visceral (por vezes referida como obesidade central, andróide ou abdominal) é especialmente preditivo de síndrome metabólica, risco aumentado de doença cardiovascular e mais recentemente de doença renal (SOWERS, 2003, BAGBY, 2004, ABRASS, 2004).

Os estudos têm consistentemente mostrado uma forte associação entre obesidade com HA e DM tipo 2. A obesidade pode ser um fator preditivo para evolução de nefropatias no DM tipo 2 e nas nefropatias proteinúricas não-diabéticas também (SAXENA & CHOPRA, 2004)

Indivíduos obesos com nefropatia por IgA e aqueles com rins solitários (nefrectomia ou agenesia renal) têm evolução mais rápida para doença renal, especialmente se hiperlipidemia e hipertensão forem associadas (SANDHU et al, 2004)

Em estudos prospectivos, obesidade foi relacionada a aumento do risco de carcinoma de células renais (MOYAD, 2001). Por outro lado, apesar de incertos os motivos, estudos têm demonstrado efeito favorável na sobrevivência de pacientes obesos em relação aos magros quando em diálise de manutenção. Uma das teorias apresentadas está relacionada a um suporte extra nutricional (KRAMER, LUKE, 2007)

Já no transplante renal, a sobrevivência dos pacientes com IMC mais alto parece ser menor, e uma maior incidência de DM em pacientes obesos pós-transplantados renais tem sido observado em algumas pesquisas (SANDHU et al, 2004)

Há evidências de que a obesidade por si só pode causar dano renal a indivíduos saudáveis (HENEGAR et al, 2001). Há décadas foi descrito glomeruloesclerose segmental focal com síndrome nefrótica em quatro pacientes extremamente obesos, dois deles também hipertensos. Nos anos seguintes foram publicados casos de glomeruloesclerose em indivíduos obesos, mas esta entidade foi considerada rara e bizarra (WOLF, 2003). Depois disso, as evidências aumentaram, demonstrando que a glomerulopatia relacionada à obesidade tem sido identificada como uma complicação isolada da obesidade, onde o quadro se assemelha a glomerulopatia induzida por DM, HA e similarmente seu curso clínico parece ser progressivo (TUTTLE, 2005). Mesmo a classe leve e moderada de obesidade pode levar ao desenvolvimento de glomerulopatia que é clínica e morfológicamente indistinguível daquela observada na mórbida e grave (DAVY, HALL, 2004, PAPAFRAGKAKI, TOLIS, 2005)

A obesidade tem sido registrada como um fator independente para o desenvolvimento de proteinúria. Em indivíduos não hipertensos a prevalência de

microalbuminúria foi positivamente aumentando com aumento da relação cintura-quadril. Sinais de disfunção endotelial precoce, manifestadas como microalbuminúria, foram fortes e independentemente associados com obesidade central. O excesso de peso corporal está associado com mudanças renais estruturais e funcionais, tais como aumento da TFG, fluxo plasmático renal e taxa de excreção de albumina (CHAGNAC et al, 2000)

O mecanismo responsável por vasodilatação e TFG aumentadas na obesidade não é completamente compreendido. Uma possibilidade é de que o aumento ocorra como uma resposta compensatória ao aumento da reabsorção tubular de sódio, antes da mácula densa, diminuindo o aporte de cloreto de sódio no túbulo distal, ativando o mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular com consequente vasodilatação da arteríola aferente (HALL et al, 2004). Outra possibilidade é de que pacientes obesos têm expansão do volume de fluido extracelular levando a uma resposta integrada do endotélio renal e óxido nítrico-sintase, ambos sistemas participantes da restauração de balanço e volume de sódio (GUIZAR et al, 2001)

A obesidade aumenta a demanda metabólica sobre o rim. Alguns estudos dão suporte a associação entre o estado de hiperfiltração renal e obesidade (RIBSTEIN, DU CALAIR, MIMRAN, 1995), outros que o volume glomerular seja mais alto na presença de um número idêntico de néfrons nos indivíduos com excesso de peso quando comparado com indivíduos magros (NYENGAARD, BENDTSEN, 1992). Observações da TFG aumentada principalmente nos néfrons superficiais e uma associação com expansão da área glomerular e matriz mesangial, foi encontrada em ratos do tipo Zucker e obesidade genética, estudados com nove e 13 semanas de idade. Em estágios mais tardios, a TFG tendeu a se normalizar e subsequentemente diminuiu junto com o desenvolvimento progressivo de albuminúria e glomeruloesclerose.

Nos experimentos realizados em cães com obesidade induzida dieteticamente, foi observado aumento da TFG e fluxo plasmático renal em associação com o desenvolvimento de HA. Juntas, estas observações feitas em estudos com modelos experimentais sugeriram que a hiperfiltração é uma característica da obesidade precoce e primariamente resultam da hiperperusão

renal mais do que da elevação da pressão no capilar glomerular (RIBSTEIN, DU CALAIR, MIMRAN, 1995)

3 2 MECANISMOS DA OBESIDADE, RIM E HIPERTENSÃO

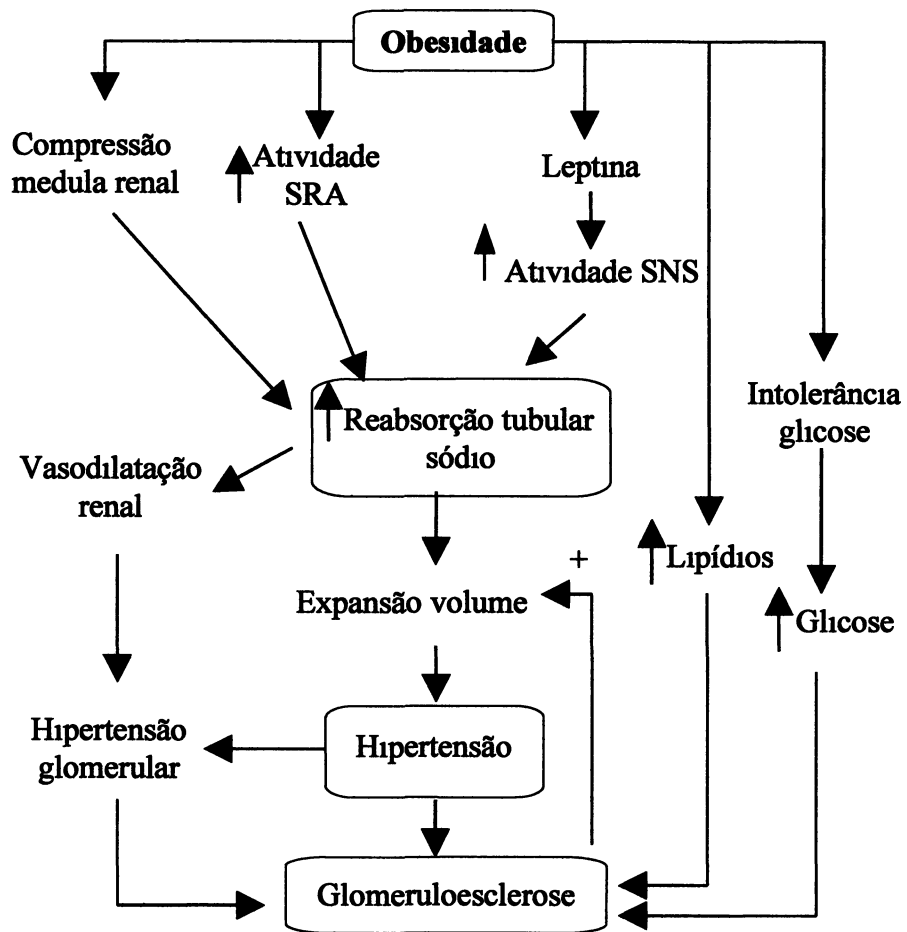
A associação entre obesidade e hipertensão é bem documentada, embora a natureza exata desta relação permaneça obscura. Os estudos têm claramente demonstrado que o excesso de tecido adiposo é um dos melhores preditores para o desenvolvimento da doença e o valor terapêutico da redução do peso na queda da pressão sanguínea é repetidamente demonstrado em estudos clínicos (HALL et al , 2003)

Quanto à condição de obesos não hipertensos esta tem sido interpretada de que existe uma variação geneticamente determinada na pressão sanguínea responsável pelo ganho de peso. Outra interpretação para a dissociação é que quase todos indivíduos experimentam elevação da pressão arterial com aumento do peso corporal, contudo, a pressão sanguínea basal varia nas diferentes populações (HALL, 2002)

Ao ganho excessivo de peso atribui-se 65 a 75% do risco de hipertensão. No estudo epidemiológico de Framingham foi sugerido que 65% do risco de HA nas mulheres e 78% nos homens estava associado à obesidade (KANDEL et al , 1967)

Embora o mecanismo pelo qual a obesidade eleva a pressão arterial não seja totalmente compreendido, as evidências tornam-se mais claras, atribuindo-se à função renal anormal, um papel maior na obesidade induzindo à hipertensão (HALL, 2002). Obesidade eleva a pressão sanguínea por aumento na reabsorção tubular renal de sódio e alteração na relação pressão/natrurese (elevação na pressão sanguínea e aumento proporcional na excreção urinária de sal e água) causando expansão de volume extracelular. Essas anormalidades da função podem ser devido à ativação do SNS, SRA e compressão física dos rins (especialmente quando obesidade visceral está presente). Além disso, as funções do tecido adiposo como órgão endócrino secretor de hormônios, podem ativar o SNS e alterar a função renal (HALL et al , 2004, SAXENA, CHOPRA, 2004). Na figura 1 observa-se o mecanismo pelo qual a obesidade aumenta a reabsorção de sódio

Figura 1 - Mecanismo pelo qual a obesidade aumenta a reabsorção tubular de sódio



3 2 1 Mecanismos de Ativação do Simpático

Evidências sugerem que o SNS é o maior fator na causa da hipertensão induzida pela obesidade. A atividade do sistema nervoso simpático, especialmente nos rins, está aumentada nos indivíduos obesos (HALL et al , 2004). Diferenças na distribuição da massa corporal podem também ser importante na determinação desta atividade. Por razões ainda não claras, obesidade abdominal parece induzir maior ativação simpática do que obesidade corporal periférica. Dentre os mediadores potenciais da ativação simpática incluem-se o nervo aferente renal, a hiperinsulinemia, os ácidos graxos, a angiotensina II e hiperleptinemia (HALL et al , 2004).

Atualmente, as células adiposas não são vistas apenas como estrutura de proteção e sustentação, mas concebidas como um verdadeiro órgão dotado de intensa atividade endócrina e metabólica (BARROSO, ABREU, FRANCISCHETTI, 2002).

O tecido adiposo é um órgão endógeno produtor de substâncias biologicamente ativas que tem ação local e sistêmica. A leptina, um hormônio peptídico produzido no tecido adiposo, parece ser o elemento mais promissor para ativação do SNS com uma ação mais direta sobre o rim (SAXENA, CHOPRA, 2004). Sua concentração no plasma é proporcional ao volume de células adiposas e sua quantidade aumenta em proporção à elevação do percentual de gordura corporal. A concentração de leptina no plasma está frequentemente elevada nos pacientes obesos, nos hipertensos e correlaciona-se também com a pressão sanguínea (HALL et al , 2000, BARROSO, ABREU, FRANCISCHETTI, 2002).

A leptina tem a propriedade de atravessar barreiras e agir no hipotálamo para regular o apetite e gasto energético (RAHMOUNI et al , 2005). Os receptores da leptina existem sob duas isoformas, a forma longa e a curta. Ambos podem ser encontrados nos rins agindo no epitélio do glomérulo e nas células mesangiais, respondendo com proliferação mesangial, deposição de colágeno e expansão da matrix extracelular.

Outros fatores derivados dos adipócitos que são significantes do ponto de vista renal além da leptina e outros hormônios (adiponectina, resistina), são as substâncias vasoativas com seus precursores angiotensina II (ANG II) e

angiotensinogênio, as adipocitoquinas tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o fator de crescimento transformador β (TGF- β) (SAXENA, CHOPRA, 2004) O angiotensinogênio tem seus níveis séricos elevados na obesidade devido a sua maior síntese no tecido adiposo, gerando mais ANG II e elevação da pressão arterial, seja pelos efeitos diretos do peptídeo sobre o rim ou pela ativação simpática. As citocinas são polipeptídeos produzidos e liberados por diferentes tipos celulares, regulando diversas fases da resposta imune e inflamatória, incluindo inflamação, proliferação, além de participarem do processo de cicatrização das lesões. O TGF- β produzido pelas células mesangiais e o TNF- α expresso pelo tecido adiposo, também estão envolvidos na gênese da resistência à insulina (NORONHA, 1996, BARROSO, ABREU, FRANCISCHETTI, 2002)

3.2.2 Mecanismo de Ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Os resultados de estudos nos seres humanos evidenciam que diversos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona estão elevados nos indivíduos obesos: a atividade da renina no plasma, o angiotensinogênio, a atividade da enzima conversora de angiotensina e os níveis plasmáticos de angiotensina II (HALL, 2002). Além disso, a atividade da renina no plasma declina com a perda de peso e correlaciona-se com a redução da pressão sanguínea (DAVY, HALL, 2004). Há diversos mecanismos possíveis pelos quais o sistema renina-angiotensina pode ser ativado na obesidade: a ativação do SNS, a hiperinsulinemia, a liberação de mediadores derivados dos adipócitos ou mesmo a hiperleptinemia (OIGMAN, 2000, HALL, 2002, WOLK, SHAMSUZZAMAN e SOMERS, 2003, DE FEZ et al, 2004). Ainda, o tecido adiposo expressa muitos componentes do sistema renina-angiotensina e este sistema local têm sido implicado na hipertensão induzida pela obesidade.

3.2.3 Compressão da Medula Renal

Obesidade causa mudanças estruturais e funcionais na medula renal. O tecido adiposo encapsula quase completamente os rins e penetra no hilo da medula, causando compressão e aumento da pressão intrarrenal. A pressão intra-abdominal dos indivíduos obesos é também aumentada na proporção do diâmetro abdominal sagital. O aumento da pressão intra-abdominal causado pelo envolvimento de gordura renal pode prejudicar a natrurese de pressão e contribuir para a obesidade associada à HA (HALL, 2003).

Comparada com células gordurosas periféricas, a gordura visceral é mais resistente aos efeitos metabólicos da insulina e mais sensível aos hormônios lipolíticos (EL-ATAT et al, 2004). Cães alimentados com dietas gordurosas mostraram importantes alterações histológicas, incluindo aumento do número de células intersticiais e matrix extracelular comprimindo túbulos e vasa recta. Mudanças similares foram encontradas em humanos.

3.3 O SIGNIFICADO DA RFR

A TFG é o indicador mais amplamente usado para avaliar a RFR nos pacientes com nefropatias. A severidade e o prognóstico da doença renal é frequentemente feito usando esse parâmetro sozinho. Por décadas tinha-se que a TFG era estável no dia a dia. Contudo, os trabalhos pioneiros de Bosch et al (1983) mostraram a influência da ingestão protéica evidenciando assim a variação desse indicador. Esses estudos tiveram como consequência inicial a introdução do conceito de RFR (BOSCH et al, 1986), um modo de entender que os rins apresentam alguns néfrons em repouso com capacidade de elevar a filtração do órgão como um todo quando necessário por maior carga de trabalho.

Em vista da hipótese de que a RFR correlaciona-se com o número de glomérulos lesados e inversamente com o número de glomérulos funcionantes, Hostetter et al (1981) e Zuccalá et al (1988) avaliaram a RFR de pacientes com glomerulonefrite demonstrada na biópsia. Os dados obtidos não confirmaram a hipótese de que a RFR esteja necessariamente diminuída ou ausente nos pacientes

com número reduzido de glomérulos funcionantes, e nem deram suporte a idéia de hiperfiltração constante nos néfrons remanescentes

As conclusões obtidas de outros estudos realizados nos glomérulos de algumas cepas de ratos após nefrectomia extensa, poderiam não ser aplicáveis aos glomérulos humanos. Para os autores, outros fatores além da hiperfiltração poderiam contribuir para a progressão da insuficiência renal (ZUCCALÁ et al, 1989)

A evidência dos resultados destas pesquisas sugere que, mesmo em indivíduos saudáveis, a resposta a uma carga protéica não é uniforme, podendo-se supor que existam padrões de respostas individuais, incluindo ausência de hiperfiltração ou até mesmo de uma redução da filtração glomerular (GEORGE, 1996)

Thomas, Colles e Williams (1994) descrevem que as mudanças na função renal após a ingestão de alimentos protéicos são relatadas desde 1923. Assim, ao descrever o significado da RFR os autores descreveram que a RFR parece estar ausente ou atenuada em situações que o rim esteja em máxima estimulação, ou seja, na hiperfiltração dos diabéticos e possivelmente nos doadores vivos portadores de rim único. Nestes grupos que apresentam hiperfiltração prolongada é aceitável que o dano renal possa não ser imediato, podendo a hiperfiltração contribuir para progressão da lesão renal quando há uma doença de base, e nesta situação, a perda da RFR poderá ser utilizada como marcador do estado de hiperfiltração. Caso a resposta não seja o reflexo da real RFR, deve-se considerar a hiperfiltração como um mecanismo de adaptação.

3.4 MECANISMOS ENVOLVIDOS NO FUNCIONAMENTO DA RFR

Diversas manobras podem aumentar a TFG e o fluxo plasmático renal tais como a ingestão protéica oral, a infusão parenteral de aminoácidos, de glucagon e dopamina. Embora todos possam provocar respostas os mais frequentemente utilizados são os alimentos protéicos orais e a infusão de aminoácidos (THOMAS, COLLES, WILLIAMS, 1994)

O aumento da TFG sob uma carga protéica aguda tem sido usado para avaliar a RFR e detectar situações de hiperfiltração (BERGSTROM, AHLBERG,

ALVESTRAND, 1985) Diversos são os mecanismos propostos como possíveis mediadores na resposta renal à carga de aminoácidos ou proteínas. Alguns pesquisadores apresentam os mediadores intra-renais e outros os extra-renais como possivelmente envolvidos na resposta que se segue à ingestão protéica (THOMAS, COLLES, WILLIAMS, 1994)

3 4 1 Retroalimentação glomérulo tubular

Atualmente dois mecanismos renais intrínsecos são expressos como os mais importantes mediadores da vasodilatação e hiperfiltração estimulada pela sobrecarga protéica: transporte tubular e retroalimentação glomérulo tubular (WOODS, 1995)

Seney e Wright (1985) demonstraram de maneira experimental que a utilização de longo prazo de uma dieta rica em proteínas, reduzia a ação do mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular. Um aumento dos níveis séricos de proteínas por ingestão ou infusão, aumenta a liberação de aminoácidos no sangue que são reabsorvidos pelo túbulo proximal. Como os aminoácidos e sódio são reabsorvidos juntos pelos túbulos proximais, o aumento da reabsorção de aminoácidos também estimula a reabsorção de sódio nos túbulos proximais. Este processo diminui o aporte de sódio para a mácula densa. Pelo mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular, isso induz um sinal que levava a diminuição de resistência da arteríola aferente aumentando o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular (THOMAS, et al, 1994)

Torna-se importante mencionar o papel do óxido nítrico e ANG II nos mecanismos de retroalimentação glomérulo tubular. Herrera e Garvin (2005) relataram o relevante papel do óxido nítrico no controle da função renal e em longo prazo na regulação da pressão sanguínea. Os efeitos do óxido nítrico na pressão sanguínea ocorreriam por meio de diversos mecanismos incluindo o aumento do fluxo sanguíneo renal causado pela vasodilatação, aumento na filtração glomerular, inibição do transporte de sódio ao longo do néfron e regulação na liberação de renina. O óxido nítrico reduziria o tônus vascular renal, em parte pela dilatação da arteríola aferente.

Delles et al (2004) descreveram que a arteríola aferente seria o principal local de síntese e ação do óxido nítrico em humanos e que as sínteses de óxido nítrico são produzidas sob três isoformas neuronal, endotelial e induzível. O óxido nítrico gerado pelo óxido nítrico sintase neuronal modularia o tônus da arteríola aferente via retroalimentação glomérulo tubular. O óxido nítrico sintase neuronal é ativado pelo aumento do fluxo na mácula densa, mas mudanças de pH intracelular também adquirem importância. No entanto, parece que a ANG II influencia a retroalimentação glomérulo tubular antagonicamente ao óxido nítrico.

De Nicola, Blantz e Gabai (1992) descreveram que a ANG II exerceria importante papel antagonista ao óxido nítrico na região tubular após administração de glicina.

Fuiano et al (2005) em estudo com cardiopatas e controles saudáveis, após infusão de aminoácidos, observaram aumento significativo da TFG apenas no grupo controle, sendo que a TFG não modificou nos cardíacos. Os autores sugeriram que a redução da TFG ou ausência da RFR após carga de aminoácidos em alguns indivíduos poderia ser atribuída ao incremento da ANG II e ou decréscimo da produção de óxido nítrico. A resposta da retroalimentação glomérulo tubular, tipicamente envolvendo modificações do tônus da arteríola aferente, causada por modificação da concentração de sal na mácula densa, provavelmente inicia-se pela geração de mediadores vasoativos dentro dos limites do aparelho justaglomerular.

Filtração glomerular no rim é um processo contínuo que age em harmonia com a reabsorção tubular para prevenir modificações anormais na composição de fluidos corporais. Apesar da filtração ser regulada por fatores sistêmicos, ela é também controlada por esse mecanismo intrínseco que se baseia na correção anatômica entre néfron distal e arteríolas glomerulares.

Embora ocorram controvérsias a respeito da influência dos diversos fatores envolvidos no funcionamento da RFR, este mecanismo exposto parece ser o mais aceito. Acredita-se que a participação de diversos fatores, especialmente os extrínsecos, seja secundária e o papel primordial seja exercido pelos aminoácidos.

3 4 2 Prostaglandinas

Apesar das prostaglandinas não representarem grande importância na regulação do fluxo sanguíneo renal ou na filtração glomerular, estes vasodilatadores podem atenuar os efeitos vasoconstritores dos nervos simpáticos ou da ANG II, particularmente seu efeito de constrição sobre a arteríola aferente. Alguns estudos têm mostrado que indometacina pode abolir ou atenuar a RFR em indivíduos saudáveis e isso leva a sugerir a resposta mediada em parte pela ação vasodilatadora da prostaglandina (HIRSCHBERG et al , 1988, THOMAS, COLLES, WILLIAMS, 1994)

3 4 3 Óxido nítrico

O óxido nítrico tem sido proposto como modulador da resposta renal à ingestão de proteínas bem como da hemodinâmica renal basal (DE NICOLA, BLANTZ, GABBAI, 1994). O óxido nítrico derivado do endotélio, que é liberado em todo o corpo pelo endotélio vascular, é um autacóide que diminui a resistência vascular renal. O nível basal de produção de óxido nítrico parece ser importante para evitar a vasoconstrição excessiva dos rins e permitir a excreção de quantidade normal de sódio e água. Substâncias que induzem a produção de óxido nítrico apresentam marcantes efeitos hemodinâmicos renais, como a bradicinina e acetilcolina, sugerindo um possível papel desta substância na vasodilatação e hiperfiltração renal associada à infusão de aminoácidos, ingestão de proteínas e dietas hiperprotéicas.

Estudos de sua atuação na filtração glomerular, obtidos a partir de sua inibição, em longo e curto prazo, por meio de análogos da L-arginina, mostram que ocorre diminuição da filtração glomerular às custas da redução do fluxo plasmático glomerular e do coeficiente de ultrafiltração (THOMAS, COLLES, WILLIAMS, 1994)

3 4.4 Glucagon

Outro fator estudado como mediador da hemodinâmica renal em resposta a aminoácidos e proteína é o glucagon (CASTELLINO et al , 1990) Contudo, alguns autores demonstraram que tal participação parece não ter um papel primário neste processo, já que o aumento do fluxo plasmático renal e índice de filtração glomerular não é paralelo ao aumento dos níveis plasmáticos do glucagon Os níveis de glucagon permanecem elevados mesmo que os índices de filtração glomerular retornem aos níveis basais (DE SANTO, ANASTASIO e CAPASSO, 1992)

A participação do glucagon na RFR parece se basear em algumas evidências a estimulação de aminoácidos estimula a liberação de glucagon pelas células pancreáticas, o glucagon exógeno mimetiza o efeito hemodinâmico dos aminoácidos nos rins, o bloqueio da liberação endógena de glucagon pela somatostatina evita o aumento da RFR e do índice de filtração glomerular induzido pelos aminoácidos, a infusão de aminoácidos não aumenta o índice de filtração glomerular ou o fluxo plasmático renal em pacientes pancreatectomizados enquanto o glucagon aumenta (PREMEN et al , 1990)

3 4 5 Hepático

A influência do fígado foi sugerida na hemodinâmica renal por alguns fatores a infusão portal de aminoácidos induz vasodilatação renal, a infusão de aminoácidos não afetou o índice de filtração glomerular em pacientes portadores de hepatopatias, o glucagon foi incapaz de aumentar o índice de filtração glomerular em modelos experimentais com ascite e cirrose (ALVESTRAND, BERGSTRÖM, 1984)

3 4 6 Hormônio de crescimento

Knopf et al (1965) demonstraram um rápido e transitório aumento na secreção do hormônio de crescimento após uma sobrecarga de aminoácidos e que sua administração levaria a um incremento do fluxo plasmático renal e da TFG Entretanto, Hirschberg et al (1988) demonstraram que o aumento da TFG era tardio

e secundário a um aumento na liberação de uma substância IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina) Dessa forma o hormônio de crescimento não tem sido visto como um potente mediador do processo

3.5 OS ESTÍMULOS PROTÉICOS

Diversos são os estudos que identificam os aspectos implicados nas diferentes respostas aos estímulos protéicos: qualidade das proteínas ingeridas, antecedentes dietéticos, tempo utilizado para medir estas mudanças e quantidade do alimento proposto (BILO et al, 1989, ANDERSON et al, 1998) Porém, parece que a qualidade das proteínas ingeridas tem sido a mais consistentemente estudada (BREGMAN, 1997)

Alguns autores, ao comparar proteína de origem animal com vegetal (soja), não encontraram alteração na hemodinâmica glomerular com esta última e os achados encontrados em vegetanos parecem dar suporte a essa hipótese (WINCHESTER, CHAPMAN, 1989)

Jones, Lee e Swaminathan (1987) investigaram os efeitos da ingestão da carne e do leite na TFG de indivíduos saudáveis No estudo, 20 homens (seis com ingestão de 90 gr de carne, oito com 90 g de caseína e cinco controles) com pesos normais observaram aumento da TFG de 18 ml/min após duas horas da ingestão com carne e não encontraram aumento após ingestão da caseína

Para alguns autores, a ingestão protéica, particularmente a carne vermelha causa elevação da TFG, fluxo plasmático renal e natriurese, em incrementos que variam de 10 a 50% Outros estudos também mostram que a lactoproteína, não altera a filtração glomerular na mesma intensidade que a carne e seu efeito permanece controverso (BILO et al, 1989, ORITA et al, 2004)

Aminoácidos na forma de mistura ou isolados também produzem aumentos da TFG particularmente a glicina, arginina e alanina (WINCHESTER, CHAPMAN, 1989)

Tem sido proposto que não apenas a fonte utilizada, mas a quantidade diária de proteína ingerida e a quantidade de estímulo ofertado poderiam influenciar os resultados

A elevação da TFG encontrada por alguns pesquisadores pareceu depender da dieta no período que antecedia à ingestão. Em estudos realizados por Holm e Solling (1996), os autores observaram que o máximo de filtração glomerular obtida aconteceu nos pacientes submetidos a período de alta ingestão protéica. Bilo et al, (1989) também observaram uma dose-dependente na elevação da TFG com a infusão de aminoácidos, em analogia com diversos outros estudos com diferentes quantias de carne ingerida.

Para Holm e Solling (1996) mudanças na TFG e fluxo plasmático renal são variáveis e os pesquisadores nem sempre identificam mudanças na filtração glomerular com a ingestão e mesmo em indivíduos saudáveis, a ingestão protéica induz a uma variabilidade de respostas que suscita indagações a respeito da influência qualitativa e quantitativa do estímulo utilizado.

3.6 RFR E SUA EXPRESSÃO EM ALGUMAS AFECÇÕES

O rim humano não trabalha na sua capacidade máxima e sob certas condições, adapta-se e pode alcançar um estado de hiperfiltração. Tal capacidade adaptativa geralmente não é perdida durante as doenças, embora a magnitude da resposta da hiperfiltração caia proporcionalmente a RFR. A tentativa de tentar poupar esta hiperfiltração é verdadeira, mas sem dúvida apresenta limitações.

Fundamentados no conceito da hiperfiltração e na abrangência do teste da RFR, estudos têm sido realizados em pacientes com doenças renais crônicas, DM, HA e outras para investigar o papel da hiperfiltração na progressão da doença renal.

Com o propósito de definir quais as modificações hemodinâmicas mediadoras da resposta aguda a uma carga protéica oral em pacientes com DM, Bosch et al (1986) estudaram 18 indivíduos portadores da doença. Após a ingestão de 1,0-1,5 g/kg/peso/dia de proteína, a TFG afundou pela depuração da creatinina endógena caiu significativamente de 102 ml/min para 77,1 ml/min. Essa queda demonstrada pareceu depender da TFG basal, pois quanto maior a taxa, maior a queda após o teste. Para os autores, este fato estaria relacionado ao permanente estado de vasodilatação diminuindo assim a RFR em diabéticos. Foi observado também que apesar do declínio na TFG, o fluxo plasmático renal permaneceu o

mesmo em todos pacientes independente de serem ou não insulino-dependentes, apresentarem ou não evidências clínicas de nefropatia diabética Isso poderia ser resultado tanto de aumento da pressão total de ultrafiltração como da diminuição na permeabilidade e/ou superfície de filtração glomerular (BOSCH et al , 1986)

Outros pesquisadores evidenciaram que a TFG basal dos pacientes diabéticos dependia da condição metabólica prévia, da ingestão dietética recente e do estímulo protéico utilizado (JONES, VIBERTI, 1995) Pacientes com DM tipo 1, com hiperfiltração basal e hiperglicemia leve, quando submetidos à carga protéica, mostraram menores aumentos do que pacientes com TFG inicialmente normal, com taxas aumentando em alguns e diminuindo em outros A resposta foi melhorada, mas não normalizada quando o estudo foi conduzido em condições de euglicemia (JONES, VIBERTI, 1995)

Foi postulado por alguns pesquisadores que na doença renal a resposta à carga protéica é modificada e que o recrutamento da RFR na insuficiência renal seria compensado pela perda de massa funcionante Estes resultados foram baseados nos estudos feitos por Bosch et al (1983) que observaram aumento induzido por alimento protéico menor nos pacientes com doença renal do que nos controles

Outros pesquisadores, porém, foram incapazes de mostrar diferenças no aumento da RFR induzido por carga protéica em controles e pacientes com insuficiência renal crônica (DE SANTO, ANASTASIO e CAPASSO, 1990) Além disso, considerações a respeito das mudanças hemodinâmicas como dependentes da fonte protéica utilizada com efeitos não completamente compreendidos ainda são apresentadas

Rodriguez-Iturbe, Herrera e Garcia (1985) avaliaram 25 doadores renais (até dez anos após nefrectomia), 35 pacientes com história de glomerulonefrite aguda pos-infecciosa e 44 indivíduos saudáveis, investigando sua capacidade em aumentar a TFG após ingestão de uma carga aguda de proteínas (100 gr para indivíduos com superfície corporal menor do que 1,73 m² e 150 g para indivíduos com superfície corporal maior do que 1,73 m²) na forma de carne de hambúrguer mal cozida e magra Comparadas médias de depuração de creatinina basal o valor foi similar nos três grupos Porém, após a ingestão do estímulo protéico, o grupo de doadores e pacientes com glomerulonefrite apresentou TFG significativamente

menor do que os controles, concluindo que os dois primeiros grupos mostraram capacidade de reserva reduzida, possivelmente relacionada ao número diminuído de néfrons funcionantes sob condições relativas de hiperfiltração

Dhaene et al (1986) avaliaram a RFR de sete receptores renais após ingestão de 2 g/kg de proteína sob a forma de carne vermelha cozida e observaram uma RFR significativa apenas em três indivíduos. Para os autores, os pacientes transplantados renais com TFG semelhantes, que não exibiram incremento da TFG após a ingestão, podem ter comprometimento de sua RFR.

George et al (1996) avaliaram a RFR em nove homens doadores renais, quatro semanas após a cirurgia. A carga protéica utilizada foi carne vermelha de carneiro cozida. Os resultados encontrados revelaram que não houve mudanças significativas na TFG após a ingestão de proteínas. Quanto à resposta individual os resultados demonstraram que dois dos nove apresentaram aumento significativo da TFG após a ingestão.

A importância da RFR tem sido avaliada em indivíduos com hipertensão essencial. Embora a maioria dos pacientes com hipertensão essencial tenha função renal normal de acordo com os critérios clínicos geralmente usados, o prejuízo da função renal tem sido detectado no curso da doença não tratada em aproximadamente 42% dos pacientes (LOSITO et al, 1988).

A HA é associada com aumento da pressão e fluxo glomerular. A importância da hipertensão e hiperfiltração glomerular como mecanismo que leva ao dano renal em experimentos animais é claramente demonstrada. Manobras que mantêm ou aumentam a hipertensão ou hiperfiltração glomerular pioram o dano renal enquanto correção da hiperfiltração limita o desenvolvimento de glomerulosclerose. Estudos hemodinâmicos na hipertensão essencial mostram que o fluxo sanguíneo renal é rapidamente reduzido e que a TFG normal é mantida por constrição da arteríola eferente, isso poderia levar a hipertensão glomerular e possibilidade de dano glomerular progressivo pelo mecanismo de hiperfiltração (LOSITO et al, 1988).

Pesquisadores estudando a RFR de indivíduos hipertensos não encontram resultados homogêneos. A TFG basal reduziu de 92 ± 3 para $75 \pm 3,4$ ml/min com estímulo protéico. Após tratamento anti-hipertensivo à administração de uma carga protéica nestes pacientes foi associada com significativo aumento da TFG.

observada 90, 120 e 150 minutos após sobrecarga, mostrando que o tratamento anti-hipertensivo restaurou a RFR (GABBAI, HERRERA-ACOSTA, 1986)

Losito et al (1988) estudando pacientes com hipertensão leve e moderada com função renal normal, quando comparados a controles saudáveis, encontraram maior aumento na resposta nos controles do que nos pacientes. Por outro lado, dos 34 hipertensos estudados, 11 foram considerados não respondedores.

Com estímulo protéico oral Valvo et al (1990) estudaram 15 pacientes hipertensos (sete com microalbuminúria) com função renal preservada e 12 indivíduos saudáveis. Após ingestão protéica um aumento de 20% na TFG foi observado nos pacientes hipertensos. A TFG aumentou de 91 para 108 ml/min/1,73 m² evidenciando a presença de RFR. A resposta glomerular nos pacientes hipertensos foi independente da idade, duração da hipertensão, níveis de pressão sanguínea, atividade de renina no plasma, excreção de albumina na urina e alteração vascular da retina. Todos os pacientes foram reavaliados depois de seis semanas de tratamento com IECA (benazepril). A pressão arterial apresentou-se mais baixa em todos os pacientes e a droga não afetou a resposta aguda à ingestão protéica ou a magnitude da excreção de albumina urinária. Os achados de uma RFR normal e falta de mudança em ambas, excreção de albumina na urina e resposta glomerular depois do uso deste anti-hipertensivo, deixaram para os autores, incertezas sobre a existência de aumento da pressão intraglomerular nos pacientes hipertensos.

Cottone et al (1994) estudaram 16 hipertensos não obesos com diagnóstico recente de hipertensão e antecedentes familiares da doença e dez indivíduos saudáveis, submetidos à dieta padrão por uma semana. Após infusão de aminoácidos, o incremento na depuração endógena de creatinina foi evidenciado em 13 dos 16 hipertensos. Os resultados foram similares ao obtido nos controles após estimulação. Sugeriram estes autores que a RFR não pode ser usada para avaliar o papel do mecanismo hemodinâmico no dano renal induzido pela hipertensão. O mesmo estudo avaliou a excreção urinária de sódio. Após estímulo a natriurese dos hipertensos reduziu de 115 ± 18 mEq/l para $78,3 \pm 8,4$ mEq/l. Os autores discutiram a hipótese de que combinação de aminoácidos deve induzir reabsorção de sódio no túbulo proximal e redução na quantidade de fluidos que alcança o néfron distal. Tal redução no fluxo tubular distal determina, via mecanismo de

retroalimentação glomérulo tubular, vasodilatação das artérias pré-glomerulares o qual está associado ao aumento da TFG. Esta hipótese, para os autores, poderia explicar as duas observações: diminuição da excreção de sódio e elevação da depuração da creatinina endógena depois da administração de uma combinação de aminoácidos.

Sanaï e Kimua (1996) investigaram 15 indivíduos hipertensos, com o intuito de avaliar a presença ou ausência de RFR em resposta à carga protéica crônica, pensando ser útil na predição da existência de hipertensão glomerular. Na primeira fase do estudo os voluntários foram mantidos uma semana com dieta normossódica e na semana subsequente com dieta hipossódica. Aqueles que reduziram a pressão arterial média mais do que 10% foram considerados sensíveis ao sal (sete) e os demais (oito) não sensíveis ao sal. Na segunda fase do estudo os pacientes se expuseram a mais uma semana de baixa ingestão protéica e outra semana a alta ingestão protéica com dietas normo e hipossódica. Os resultados deste estudo mostraram marcada diferença entre a hemodinâmica renal dos indivíduos não sensíveis e sensíveis ao sal. Foi evidenciado que os hipertensos tipo sal sensíveis tinham pressão no capilar glomerular elevado e RFR prejudicada. Indagaram os autores se a hipertensão sal sensível evoluiria mais rapidamente que a não sensível para um quadro de insuficiência renal.

Com relação aos indivíduos obesos, poucos estudos de RFR são encontrados, provavelmente pelas alterações metabólicas presentes nestes indivíduos, pela dificuldade da escolha na estimativa da TFG, pela possibilidade de peso flutuante e pelo tempo de duração da obesidade. Mesmo nos estudos com indivíduos hipertensos, a obesidade é geralmente fator de exclusão.

Pecly, Genelhu, e Francischetti (2006) investigaram a RFR de 14 indivíduos hipertensos magros e nove obesos hipertensos, estimando a TFG pela depuração com inulina, utilizando como estímulo protéico a carne vermelha. Os resultados mostraram que a RFR dos obesos hipertensos foi prejudicada quando comparada com hipertensos magros. Além disso, o grupo dos obesos mostrou uma reduzida capacidade de elevar os níveis de óxido nítrico sérico após estímulo protéico quando comparados aos indivíduos magros hipertensos. Outros parâmetros também encontrados com valores basais mais altos nos voluntários obesos hipertensos foram a TFG, fluxo plasmático renal, óxido nítrico e calicreína urinária.

Enfim, o que se observa nos estudos da RFR é que mesmo nos indivíduos saudáveis eles não são de fácil comparação Tamanho da amostra, tempo de duração da doença, diferenças metodológicas e a forma de análise dos resultados, global ou individualmente, dificultam as interpretações

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.

4.1 POPULAÇÃO OBJETO DE ESTUDO

Voluntários homens e mulheres do grupo dos 18 aos 50 anos usuários dos serviços públicos de saúde alocados em três grupos: controles, obesos e obesos hipertensos.

4.2 PROCESSO DE SELEÇÃO

Os participantes foram encaminhados para a pesquisadora após triagem clínica e laboratorial rotineira gerada pela consulta clínica. Aqueles que se mostraram aptos e concordaram em assinar o formulário de consentimento foram incluídos no estudo (Anexo 1).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Indivíduos que assinaram o termo de consentimento livre e informado para participação no estudo,
- b) Faixa etária dos 18 aos 50 anos,
- c) Exame clínico com creatinina e glicemia sem alterações. O valor de referência utilizado para a glicemia foi inferior a 110 mg/dl. Para a creatinina a referência utilizada foi inferior a 1,2 mg/dl nos homens e inferior a 1,1 mg/dl nas mulheres.
- d) Hipertensos não tratados ou em terapia medicamentosa desde que sem uso de medicação anti-hipertensiva nas três semanas antecedentes à execução do experimento,
- e) Hipertensos no estágio I (Pressão arterial sistólica (PAS) de 140 a 159 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) de 90 a 99 mmHg) e do estágio II (PAS de 160 a 179 mmHg e/ou PAD de 100 a 109 mmHg).
- f) Diagnóstico de hipertensão com tempo inferior a cinco anos.
- g) IMC inferior a 40 Kg/m².

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Com doença cardíaca (excluída por história e exame físico) ou renal (excluída por história, exame físico e dosagem de creatinina no soro),
- b) Gestantes,
- c) Mulheres no período menstrual na data da realização da pesquisa,
- d) Hipertensos do estágio III,
- e) Indivíduos com IMC > 40 Kg/m²,
- f) Em uso de anti-hipertensivos nas três semanas antecedentes a realização da pesquisa,
- g) Em uso de medicação como tais como a cimetidina, tmetropim, anti-inflamatórios não hormonais, salicilatos, trantereno, espironolactona e amilorida até cinco dias antecedentes à realização da pesquisa

4.5 TÉCNICAS E COLETA DE DADOS

Os participantes selecionados foram submetidos à orientação nutricional com relação à manutenção de uma dieta normossódica e normoprotéica nas 24 horas anteriores à realização do experimento. A orientação consistiu basicamente de uma solicitação para não aumentar a ingestão de alimentos protéicos de origem animal (carnes, leite e ovos) e alimentos com maior teor de sódio tais como enlatados, conservas, embutidos, frios e salgadinhos.

A carga oral ofertada consistiu de um isolado protéico de alto valor biológico, na forma de concentrado de uma proteína do leite, a caseína (caseinato de cálcio).

As estimativas de necessidades de proteína utilizada foram de 0,8 g/kg de peso corporal (WHO, 1998). Admite-se que a necessidade de proteína por quilo corpóreo é considerada constante. Para adultos, a necessidade protéica por kg de peso corpóreo é considerada igual para homens e mulheres com diferentes idades e peso dentro de uma faixa adequada desejada.

No presente estudo a quantidade de proteína oferecida aos indivíduos com IMC maior ou igual a 30 Kg/m² também foi idêntica, mas com cálculos baseados no peso médio aceitável para altura e não no peso real (WHO, 1998). Para os

indivíduos do grupo controle (normotensos e IMC < 30,0 kg/m²) o cálculo foi baseado no peso real

A opção pela utilização de uma proteína isolada na forma de ingestão oral foi pela praticidade em relação à de carga endovenosa, pelos resultados dos estudos sugerirem que os efeitos hemodinâmicos induzidos pelas proteínas são principalmente aquelas de origem animal e pela pureza do produto (HOLM, SOLLING, 1996) Outros aspectos considerados na eleição da proteína foram praticidade, a possibilidade de realização do experimento em ambulatório, não necessidade de cocção e menor desconforto para os participantes

O local definido para realização do estudo e coleta dos exames foi o ambulatório de uma unidade básica de saúde, de fácil acesso, espaço físico amplo e sossegado

O agendamento dos participantes foi realizado com antecedência e a presença solicitada na unidade às 7 horas e 30 minutos No momento da chegada foram realizadas medidas de peso, altura e tomadas medidas da pressão arterial

O protocolo do experimento teve três momentos distintos fase basal (180 minutos antes da ingestão protéica), ingestão da proteína (intervalo de 60 minutos) e fase estimulada ou experimental (180 minutos após ingestão protéica)

- A fase basal teve início às 8 horas Após o esvaziamento vesical completo por micção espontânea (considerado o tempo zero), iniciou-se a contagem de três horas Foram administrados 180 ml de água Posteriormente esta foi oferecida em quantidade similar ao volume eliminado a cada micção A ingestão hídrica regular foi mantida com intuito de obter um bom débito urinário, minimizando assim erros que pudessem ocorrer relacionados ao esvaziamento vesical incompleto, pois, sabe-se que a carga de água afeta a função renal (WINCHESTER, CHAPMAN, 1989)

Após as três horas do esvaziamento vesical inicial dava-se por encerrada a fase basal Neste momento, eram coletadas amostras de sangue (glicemia, colesterol, sódio e creatinina), medido o volume urinário (ml/min) e retiradas alíquotas para exames bioquímicos (creatinina e sódio na urina),

- Após estes procedimentos foi administrado o isolado protéico (caseína) oral (0,8 g/kg peso) ajustado ao peso do indivíduo O paciente podia ingerir o preparado protéico em até uma hora A reconstituição do alimento foi feita em água, mantendo-se a composição original do produto obtendo-se uma consistência cremosa O

alimento final pode ser adoçado, se desejado pelo voluntário, com o edulcorante sucralose em pó, isento de proteínas, sódio e outros componentes que pudessem interferir na composição do isolado

Após a ingestão do alimento protéico era solicitado esvaziar a bexiga novamente por micção espontânea iniciando então a fase estimulada ou experimental (12 horas) Durante as próximas três horas, repetiam-se as mesmas etapas da fase basal O protocolo do experimento encerrou-se às 15 horas

Durante todo período o paciente permaneceu sentado

As amostras de sangue e urina coletadas para exames laboratoriais foram encaminhadas ao Laboratório conveniado da Unidade Básica de saúde e ao LEPAC /Laboratório Estadual de Patologia e Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá, pela pesquisadora

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (COPEP), da Universidade Estadual de Maringá-Maringá-PR, em 14/10/2004 Todos participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado

4.6 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.6.1 Taxa de Filtração Glomerular

A TFG foi calculada conhecendo-se a excreção urinária de creatinina no período de cada fase do teste (pré e pós-ingestão da proteína) e determinando-se rigorosamente o tempo de coleta A depuração da creatinina endógena foi calculada pela fórmula UV/P onde U é a concentração de creatinina (mg/dl) na urina, V o volume urinário por minuto e P a concentração de creatinina no plasma (mg/dl) A TFG foi corrigida por superfície corpórea de $1,73m^2$

4 6 2 Hipertensão

Foram considerados hipertensos indivíduos com história clínica da doença em uso de anti-hipertensivos ou não. O critério de hipertensão adotado para os participantes encaminhados como hipertensos, que desconheciam ou não sua condição, foi o do Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (2002), níveis tensionais $\geq 140/90$ mmHg medidos em pelo menos duas ocasiões diferentes. O registro da pressão arterial do estudo foi aquele tomado após os primeiros 30 minutos de repouso, na posição sentada, braço direito e com esfigmomanômetro aneróide.

4 6 3 Obesidade

A condição de obesidade foi definida pelo IMC (peso em Kg dividido pela altura ao quadrado) ≥ 30 Kg/m².

4 6 4 Controles

Foram incluídos neste grupo os participantes que apresentaram IMC inferior a 30,0 Kg/m² e níveis de pressão arterial inferiores a 140/90 mmHg.

4 6 5 Obesos

Foram incluídos neste grupo os participantes com IMC ≥ 30 kg/m² e pressão arterial $< 140/90$ mmHg.

4 6 6 Obesos hipertensos

Foram incluídos neste grupo os participantes com IMC ≥ 30 kg/m² e pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg.

4 6.7 Creatinina sérica e Urinária

As dosagens de creatinina sérica e urinária foram realizadas através do método de Jaffé que se baseia na detecção de um complexo colorido resultante da combinação da creatinina com ácido pícrico, em um meio alcalino, medido no espectrofotômetro (analisador automático Cobas Mira, Hoffmann-La Roche & Co Software 873 G) A coloração é proporcional a concentração de creatinina na amostra e os resultados são expressos em miligramas por decilitro (no soro) A amostra de urina é diluída a 1 10 com água destilada e os resultados obtidos multiplicados por 10

4 6.8 Glicemia e colesterol total

As amostras de sangue coletadas foram processadas no aparelho MEGA R (MERCK, Germany e dosada pelo método cinético glicose – desidrogenase com reagente específico) A dosagem do colesterol total foi realizada pelo método colorimétrico usando autoanalyser Selectra-Vitaldo Merck

4 6 9 Sódio sérico e urinário

As determinações foram realizadas através do método de fotometria de emissão de chama (Instrumentation Laboratory S P A modelo 943) Neste método de fotometria de emissão de chama (Instrumentation SpA modelo 943), a amostra é diluída em solução de cloreto de cézio 1,5 mmol/l, passa através de um atomizador e depois é colocada em contato com uma chama Os elétrons dos íons presentes na solução, submetidos à ação da chama, absorvem o calor e passam a um nível de energia mais elevado Quando os elétrons voltam a um nível de energia menor, há emissão de luz, que é captada pelo sistema óptico específico A quantidade de luz emitida é proporcional a concentração de sódio na amostra Natnurese foi calculada como o quociente de sódio urinário pela creatinina urinária e os resultados expressos em microequivalentes por mg creat ($\mu\text{Eq}/\text{mg creat}$)

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A presente investigação corresponde a um estudo transversal. A análise descritiva das variáveis foi expressa pelo uso da média, desvio padrão e mediana. Testes de normalidade compreendendo o de "W" de Shapiro-Wilks, além da apreciação de histogramas, foram realizados no sentido de precisar o padrão de distribuição das observações.

Para análise estatística foram utilizados testes não paramétricos, Wilcoxon na comparação da fase basal e estimulada, Kruskal-Wallis para comparação entre os três grupos.

Para indicar entre os grupos tomados dois a dois, onde ocorreram as diferenças, foi utilizado teste de comparações múltiplas (ANOVA).

Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. As análises foram realizadas com auxílio do programa Statistica 6.0 (Stat Soft inc).

5 RESULTADOS

5.1 PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Foram investigados 71 indivíduos: 35 obesos normotensos (26 mulheres), 24 obesos hipertensos (13 mulheres) e 12 controles (cinco mulheres). Dos obesos hipertensos cinco faziam tratamento para hipertensão. A tabela 1 apresenta os participantes do estudo segundo exames laboratoriais, PAS, PAD e IMC.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS SEGUNDO IDADE, IMC, PAS, PAD, GLICEMIA E COLESTEROL

	OBESOS		OBESOS HIPERTENSOS		CONTROLES		VALOR <i>p</i>
	média ± dp	mediana	média ± dp	mediana	média ± dp	mediana	
Idade (anos)	37,7 ± 6,7	38	39,8 ± 7,7	42	37,9 ± 9,49	42	0,32
IMC (Kg/m ²)	33,8 ± 3,2	33	33 ± 3,0	32	24,3 ± 2,9	24,9	0,001
PAS (mmHg)	116,1 ± 9,3	120	142,3 ± 15,3	120	110,3 ± 11,7	110	0,001
PAD (mmHg)	78,8 ± 7,5	80	95,2 ± 11	94	75,2 ± 7,4	71	0,001
Glicemia (mg/dl)	79,2 ± 9,8	77	84,9 ± 12,5	83,4	80,5 ± 11	80	0,15
Colesterol (mg/dl)	203 ± 52,4	191	207,2 ± 8,3	212,8	192 ± 52,3	203	0,75

Todas variáveis foram similares exceto, IMC, PAS e PAD. O teste de comparações múltiplas dois a dois mostrou que os voluntários normais diferiam dos demais quanto ao IMC e os obesos hipertensos quanto a PAS e PAD.

5.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL PRÉ E PÓS-INGESTÃO PROTÉICA

A creatinina sérica, a TFG e a natriurese dos períodos pré e pós-ingestão protéica dos grupos estudados são apresentadas nas tabelas 2, 3 e 4.

TABELA 2 – PARTICIPANTES DO GRUPO CONTROLE SEGUNDO CREATININA SÉRICA, TFG E NATRIURESE BASAL E ESTIMULADA

	Basal		Estimulada	
	media ± dp	mediana	média ± dp	mediana
Creatinina (mg/dl)	0,88 ± 0,21	0,9	*0,9 ± 0,21	0,9
TFG (ml/min/1,73m ²)	109,9 ± 39,6	101,3	**118,2 ± 44,9	104,4
Sódio (meqNa/mgcreat)	209,6 ± 194,5	194,5	*** 222,6 ± 86,9	209,4

* $p=0,31$ ** $p=0,38$, *** $p=0,75$ (basal x estimulado)

A creatinina sérica, a TFG e a natriurese dos participantes do grupo controle, não mostraram diferenças estatisticamente significantes após ingestão de caseína

TABELA 3 – PARTICIPANTES OBESOS SEGUNDO CREATININA SÉRICA, TFG E NATRIURESE BASAL E ESTIMULADA

	Basal		Estimulada	
	media ± dp	mediana	média ± dp	mediana
Creatinina (mg/dl)	0,79 ± 0,3	0,8	*0,82 ± 0,15	0,8
TFG (ml/min/1,73m ²)	105,8 ± 25,1	110	**109,7 ± 32,7	109,5
Sódio (meqNa/mgcreat)	204,2 ± 122,6	168,6	***216,8 ± 95,9	217,2

* $p=0,91$ ** $p=0,53$ *** $p=0,21$ (basal x estimulado)

A creatinina sérica, a TFG e a natriurese dos participantes obesos, não mostraram diferenças estatisticamente significantes após ingestão de caseína

TABELA 4 – PARTICIPANTES OBESOS HIPERTENSOS SEGUNDO CREATININA SÉRICA, TFG E NATRIURESE BASAL E ESTIMULADA

	Basal		Estimulada	
	média ± dp	mediana	média ± dp	mediana
Creatinina (mg/dl)	0,92 ± 0,3	0,9	*0,91 ± 0,1	0,9
TFG (ml/min/1,73m ²)	123,9 ± 34,1	119,5	**110,9 ± 29,8	109,3
Sódio (meqNa/mgcreat)	189,6 ± 81,9	159	***211,6 ± 186,5	147

* $p=0,46$, ** $p=0,06$, *** $p=0,60$ (basal x estimulada)

A creatinina sérica, a TFG e a natriurese dos participantes obesos hipertensos, não mostraram diferenças estatisticamente significantes após ingestão de caseína

5.3 COMPARAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ENTRE OS GRUPOS

Comparando, respectivamente, o grupo dos controles, obesos e obesos hipertensos com relação a creatinina sérica basal (0,88 x 0,79 x 0,92 mg/dl), os achados mostraram diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,01$), a diferença encontrava-se na creatinina dos obesos hipertensos quando comparados aos obesos e controles. Com relação ao gênero masculino e feminino, respectivamente, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p=0,2$ e $0,1$). Comparando, respectivamente, o grupo dos controles, obesos e obesos hipertensos com relação a creatinina pós-estimulação (0,9 x 0,8 x 0,91 mg/dl), os achados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p=0,1$).

Comparando, respectivamente, o grupo dos controles, obesos e obesos hipertensos com relação a TFG basal (109,9 x 105,8 x 123,9 ml/min/1,73 m²), os achados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,2$). Comparando, respectivamente, o grupo dos controles, obesos e obesos hipertensos

com relação à TFG estimulada (118,2 x 109,7 x 110,9 ml/min/1,73 m²) os achados não mostraram diferença estatisticamente significativa nos grupos ($p=0,9$)

Comparando, respectivamente, o grupo dos controles, obesos e obesos hipertensos com relação a natriurese basal (209,6 x 204,2 x 189,6 meqNa/mgcreat), os achados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,5$) Comparando, respectivamente, o grupo dos controles, obesos e obesos hipertensos com relação à natriurese estimulada (222,6 x 216,8 x 211,6 meqNa/mgcreat) os achados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,2$)

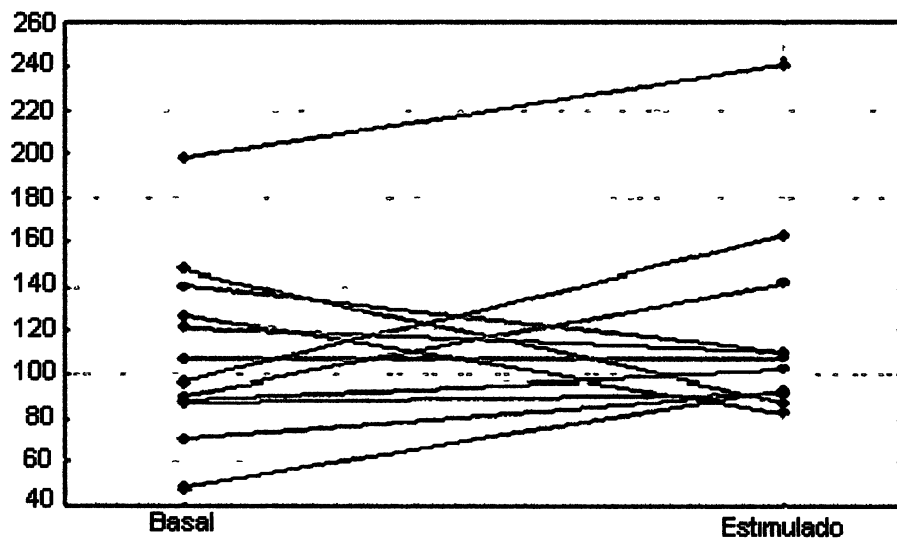
Individualmente, após a estimulação às respostas da natriurese não foram homogêneas No grupo dos obesos 17 voluntários (48,5%) aumentaram a natriurese após ingestão protéica, nos obesos hipertensos nove (37,5%) e no grupo controle seis (50%)

5 4 CARACTERÍSTICAS DAS RESPOSTAS INDIVIDUAIS NA TFG

As figuras 1, 2 e 3 apresentam as respostas individuais (aumento maior do que 10%) dos participantes do estudo após ingestão da carga protéica oral Ao considerar a característica da resposta individual (respondedores e não respondedores), foram encontrados indivíduos que responderam ao teste nos três grupos estudados

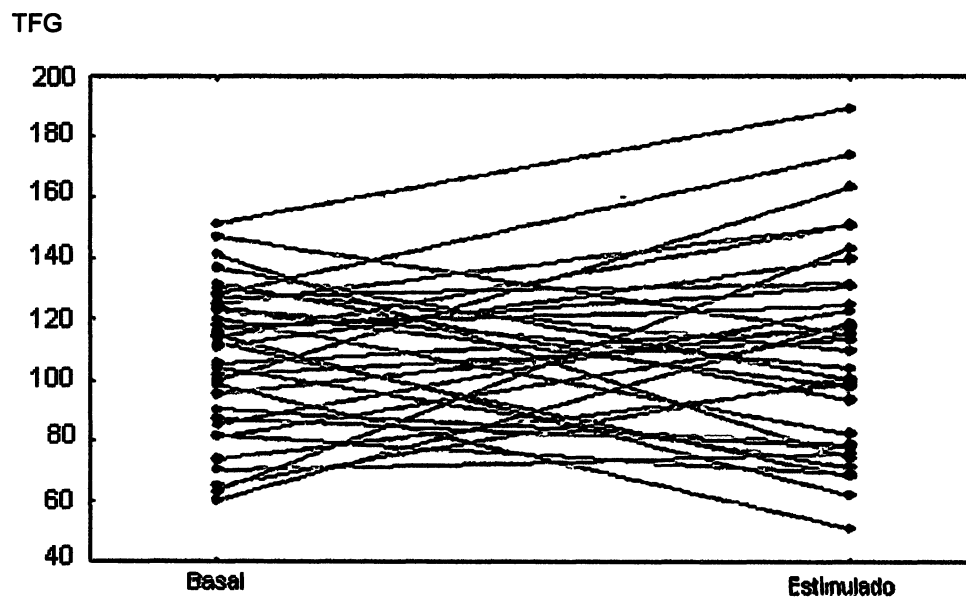
FIGURA 2 – MUDANÇAS INDIVIDUAIS NA TFG (ml/min/1,73 m²) DOS CONTROLES NOS PERÍODOS BASAL E ESTIMULADO

TFG



Na avaliação individual das respostas do grupo controle, observa-se que foram encontrados seis indivíduos (50%) que aumentaram a TFG após ingestão de caseína

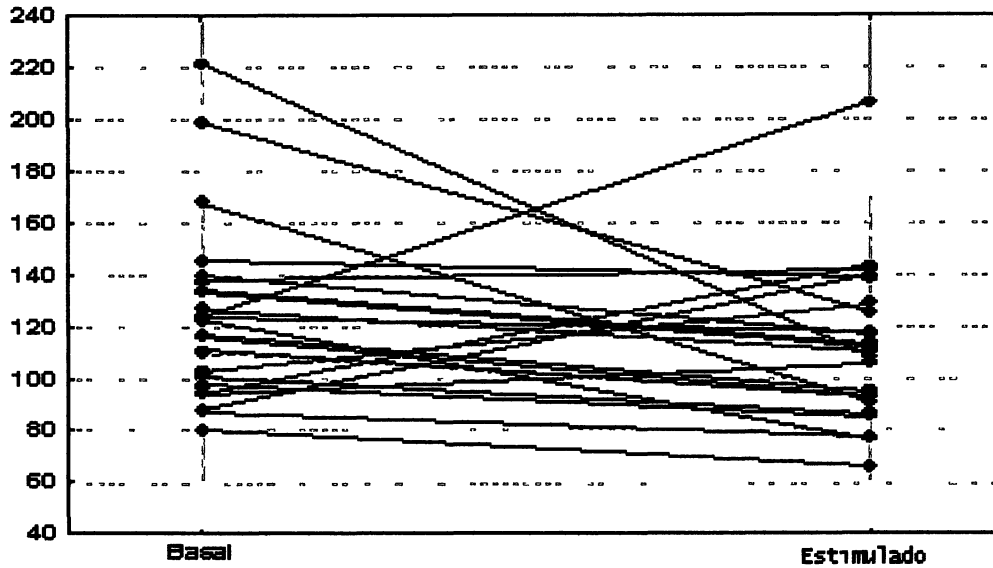
FIGURA 3 – MUDANÇAS INDIVIDUAIS NA TFG (ml/min/1,73 m²) DOS PARTICIPANTES OBESOS NOS PERÍODOS BASAL E ESTIMULADO



Na avaliação individual das respostas do grupo dos obesos observa-se que nove indivíduos (25,7%) aumentaram a TFG após ingestão de caseína

FIGURA 4 – MUDANÇAS INDIVIDUAIS NA TFG (ml/min/1,73 m²) DOS PARTICIPANTES OBESOS HIPERTENSOS NOS PERÍODOS BASAL E ESTIMULADO

TFG



Na avaliação individual das respostas no grupo dos obesos hipertensos foram encontrados quatro indivíduos (16,6%) que aumentaram a TFG após ingestão de caseína

As tabelas 5 e 6 apresentam os grupos estudados e suas TFG segundo resposta ou não à ingestão protéica

TABELA 5 - PARTICIPANTES RESPONDEDORES OBESOS, OBESOS HIPERTENSOS E CONTROLES SEGUNDO TFG (ml/min/1,73 m²)

GRUPOS	VOLUNTÁRIOS	TFG (MÉDIA±DESVIO-PADRÃO)	MÉDIA DOS POSTOS
Obesos	09	99,4±26,1	16,2
Obesos hipertensos	04	101,9±15,4	17,2
Controles	06	96,8±47,2	12,5

Ao comparar a TFG basal, respectivamente, dos participantes respondedores à ingestão protéica, no grupo dos obesos, obesos hipertensos e controles (99,4 x 101,9 x 96,8 ml/min/1,73 m²), observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,5$)

TABELA 6 - PARTICIPANTES NÃO RESPONDEDORES OBESOS, OBESOS HIPERTENSOS E CONTROLES SEGUNDO TFG (ml/min/1,73 m²)

GRUPOS	VOLUNTÁRIOS	TFG (MÉDIA±DESVIO-PADRÃO)	MÉDIA DOS POSTOS
Obesos	26	262,5±133,1	22,2
Obesos hipertensos	20	193,7±86,3	15,6
Controles	06	251±74,7	24

Ao comparar a TFG basal, respectivamente, dos participantes não respondedores à ingestão protéica no grupo dos obesos, obesos hipertensos e controles, a TFG (262,5 x 193,7 x 251 ml/min/1,73 m²) não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os mesmos ($p=0,3$)

6 DISCUSSÃO

6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Uma elevação transitória da TFG é observada após ingestão protéica. Embora as respostas envolvidas nas mudanças hemodinâmicas em seres humanos não tenham sido bem definidas (COTTONE et al., 1994), atribui-se ao mecanismo intra-renal de retroalimentação glomérulo tubular o mediador mais aceito (WOODS, 1995).

A capacidade do rim em aumentar a TFG tem sido denominada RFR (BOSCH, 1983). Testes com ingestão protéica ou por infusão de aminoácidos têm sido utilizados para medir a RFR e detectar estados de hiperfiltração. A RFR tem sido estudada em algumas doenças tais como DM, doenças renais e lúpus eritematoso sistêmico, mas a literatura apresenta achados contraditórios mesmo em pacientes considerados normais.

A interpretação dos estudos, não parece tarefa fácil. Diferenças metodológicas são encontradas, como o estímulo utilizado, quantidade do estímulo, preparo do paciente para o teste, dieta habitual, marcadores e métodos utilizados para estimar a TFG, duração da doença e tamanho da amostra. Além disso, alguns investigadores reconhecem a presença de dois grupos na sua população, respondedores e não respondedores, enquanto outros analisam os pacientes de uma forma global.

O presente estudo avaliou a RFR de indivíduos obesos hipertensos e não com função renal aparentemente normal. Nesta investigação após três horas de uma ingestão protéica aguda nenhum dos grupos exibiu aumento da TFG, entretanto, as respostas obtidas não foram homogêneas. Por outro lado, apesar do impacto do teste da RFR ele necessita ainda ser melhor compreendido.

6.2 A RFR E A RESPOSTA AO ESTÍMULO

A literatura é escassa com relação a RFR em indivíduos obesos, provavelmente, pela heterogeneidade de distúrbios metabólicos presentes nesta condição. Em um estudo identificando presença ou não de RFR em indivíduos obesos hipertensos, pesquisadores encontraram RFR reduzida quando comparados a hipertensos magros (PECLY, GENELHU, FRANCISCHETTI, 2006).

Com relação a HA alguns autores têm mostrado que está associada à perda da RFR (LOSITO et al, 1988), outros que a perda da RFR nem sempre é sugestiva de hiperfiltração porque alguns agentes anti-hipertensivos corrigem a hiperfiltração e hipertensão glomerular, mas não restauram a RFR (GABBAI, 1995). Por outro lado também são encontrados estudos em hipertensos que quando submetidos ao teste exibem RFR semelhante à população considerada normal (GABBAI, 1995, COTTONE et al, 1994).

Nesta investigação, quando se observam as respostas à ingestão proteica de uma forma global, é possível somar os achados à diversidade dos dados existentes na literatura e tentar interpretá-los especialmente em função dos aspectos metodológicos utilizados. No entanto, quando as respostas são analisadas de forma individual, não parece suficiente justificar os resultados obtidos apenas pelo tamanho amostral e pelas diferenças metodológicas identificadas nos mais diversos estudos. No grupo dos obesos hipertensos quatro participantes (16,6%) aumentaram a TFG, nove (25,7%) no grupo dos obesos e seis (50%) nos participantes do grupo controle. Esta variabilidade de respostas permite supor que existe um padrão de respostas individuais, entendida talvez como uma suscetibilidade ou atributo pessoal presente mesmo nos controles considerados normais. Por outro lado, para o grupo de pacientes com determinada afecção ou fator de risco, no caso, obesidade isolada ou associada à hipertensão, seria oportuno analisar a resposta em diferentes momentos de evolução da doença. Desta forma, o impacto da duração da doença e suas possíveis implicações nas respostas individuais poderiam ser observados mais adequadamente. Para dar suporte a essas afirmativas seriam necessários estudos de seguimento, nesta casuística, especialmente para os indivíduos obesos não hipertensos.

Com relação à ingestão protéica e avaliação da presença ou ausência de RFR, sabe-se que alguns fatores podem influenciar as respostas obtidas, especialmente aqueles relacionados à qualidade e quantidade da proteína ingerida. Nos indivíduos normais a carga protéica na forma de carne vermelha ou uma infusão de aminoácidos aumenta a TFG, o fluxo plasmático renal e reduz a resistência vascular (BOSCH, 1995, HOSTETTER, 1986). As mudanças que acontecem na função renal após a ingestão de proteína têm sido relacionadas ao tipo de proteína consumida. Assim, carne bovina parece produzir maior mudança, seguida de carne de frango e peixe. A proteína de soja parece não alterar significativamente a função renal (NAKAMURA, TAKASAWA e KASAHARA, 1989) e lactoproteína não altera a filtração glomerular na mesma intensidade que a proteína da carne (BILO et al, 1989). Alguns autores usando mistura de ingredientes com proteínas também observaram aumento da TFG após ingestão deste alimento (HADJ-AISSA et al, 1992).

Em uma revisão sobre os efeitos dos diversos componentes da dieta na função renal, Winchester e Chapman (1989) discorreram sobre alguns estudos sugestivos de que a ingestão de lipídios na forma de ácidos graxos polinsaturados, potencializariam o efeito proteína na TFG, descrevendo que uma carga protéica isolada aumentaria a TFG em 42% e quando associada à gordura, este aumento seria de 60%. Outros autores acrescentam que a dificuldade de incremento da TFG após ingestão de proteína que não a da carne poderia ser atribuída à diferença na composição dos aminoácidos, especialmente glicina, alanina e arginina (NAKAMURA, ITO e SHIBATA, 1993). Entretanto alguns pesquisadores observaram aumento da TFG após estímulo lacteoprotéico em indivíduos saudáveis, com nefropatias crônicas e DM tipo 1, apesar destes últimos apresentarem RFR menor do que a evidenciada nos outros dois grupos (FELIP et al, 1998).

Jones, Lee e Swaminathan (1987) observaram que glicina e em menor intensidade alanina, apresentavam quantidades inferiores na proteína do leite quando comparada à de carne e embora esta diferença seja considerada pequena, poderiam influenciar na resposta ao estímulo protéico. Adicionalmente, outros pesquisadores questionam o uso da carne como estímulo para o teste quando o método utilizado para avaliação da função renal é a depuração da creatinina endógena. A ingestão de creatina originada da própria carne poderia por si só elevar

numericamente os resultados da TFG (BREGMAN, 1997, GASPARE et al , 1995) No presente estudo, apesar da ingestão de carne bovina mostrar maiores modificações após ingestão aguda na TFG, a opção pela caseína deu-se especialmente pelo fato de ser um isolado protéico puro, de fácil preparo, sem necessidade de cocção e de fácil administração Além disso, a escolha de caseína foi favorecida pela opção de estimar a TFG, pela depuração da creatinina endógena, reduzindo as dificuldades da interpretação, inerentes a ingestão de carne vermelha

Para alguns autores mudanças importantes na estimulação aguda seriam representadas pela situação de uma ingestão cronicamente elevada de proteínas (BILO et al , 1989) Pesquisadores têm demonstrado que a resposta máxima à carga protéica aguda é mais baixa nos indivíduos que tem uma ingestão cronicamente mais baixa de proteínas e TFG basal mais alta é encontrada nos indivíduos com ingestão crônica maior (BOSCH, GLABMAN, LAUER, 1986) Com relação aos indivíduos obesos sabe-se que à ingestão de alimentos densos em energia é considerado um dos fatores determinantes do excesso de peso Além disso, ingestão mais alta de proteínas nos indivíduos que consomem excesso de nutrientes também é possível (TUTTLE, 2005)

No presente trabalho, não foi explorada a ingestão diária ou calórica rotineira dos participantes, a orientação dietética foi direcionada para as 24 horas anteriores à realização da pesquisa É possível que a ingestão crônica de alimentos densamente calóricos, provavelmente incorporados na dieta dos indivíduos obesos participantes do estudo, tenha afetado os resultados Entretanto, a TFG basal dos participantes do grupo controle não foi diferente do grupo dos indivíduos com IMC > 30 mg/m²

Com relação à quantidade protéica, alguns autores mostraram que diferentes quantias de carne vermelha induziram respostas diferentes no aumento da TFG (HOSTESTTER, 1986, WINCHESTER, CHAPMAN, 1989, BERGESTRÖM, AHLBERG, ALVESTRAND, 1985) No presente estudo, a carga protéica ofertada aos pacientes obesos foi proporcional a seu peso ideal e não o real Furuhata (2006) avaliando a RFR de indivíduos candidatos à doação renal, com IMC inferior a 30 Kg/m² e com quantidade de caseína (0,8 g/kg/peso) semelhante ao presente estudo, não evidenciou aumento global da TFG Felip et a (1998) utilizando

estímulo com proteínas lácteas, mas sem definir quais produtos e em quantidade superior ao presente estudo (1,5 g/kg/peso), observou aumento na TFG no grupo dos pacientes com nefropatias, DM tipo 1 e saudáveis. Não parece possível afirmar, que a quantidade usada como estímulo neste estudo foi insuficiente para provocar mudanças na TFG tanto nos indivíduos do grupo controle quanto nos indivíduos com IMC > 30 Kg/m².

Com relação à escolha do tempo máximo para obtenção da TFG após o estímulo, os 180 minutos foram definidos baseados na justificativa utilizada por alguns pesquisadores, que a digestão e absorção de proteínas ocorre gradualmente, após ingestão do alimento protéico, presumivelmente resultando em efeito estimulatório mais prolongado (BERGESTRÖN, MAHLBERG, ALVESTRAND, 1985). Alguns autores relatam picos máximos de uma a três horas após administração do estímulo como o máximo para obtenção de resposta na TFG (FELIP et al, 1998).

Com relação à hidratação, pesquisadores evidenciaram que o fluxo urinário é um fator que pode influenciar a RFR (HADJ-AISSA et al, 1992). Para alguns autores hidratação mais intensa correspondena a menor TFG e nesta mesma condição poderia ocorrer aumento da natrurese (ANASTASIO et al, 2001). Neste estudo a tentativa de manter bom débito urinário foi ofertando água em igual quantidade ao volume urinário eliminado. Não é possível afirmar que houve uma hidratação desproporcional durante a realização da pesquisa.

6.3 FUNÇÃO RENAL CREATININA E DEPURAÇÃO DE CREATININA ENDÓGENA

A creatinina sérica isolada, a medida mais utilizada pelos clínicos para avaliação da função renal, é afetada por fatores independentes da filtração como idade, gênero, dieta e do método de calibração da creatinina. Por isso não tem sido considerada sensível para identificar indivíduos com doença renal (STEVENS, LEVEY, 2006). No presente estudo, os participantes tinham idade inferior a 50 anos e não apresentavam alteração aparente de função renal. Entretanto, a creatinina sérica basal dos participantes obesos hipertensos foi maior que nos obesos e controles. Ainda que significativa, a discreta alteração encontrada na creatinina sérica dos obesos hipertensos não se acompanhou de variações na TFG. Embora

este achado não assuma maior importância clínica neste estudo, os níveis de creatinina no soro continuam a ter importância para o acompanhamento dos pacientes portadores de hipertensão ao longo do tempo

O teste padrão ouro para estimativa da função renal é a TFG com inulina. Técnicas para medida desta taxa utilizando marcadores exógenos são caras, complexas, invasivas e nem sempre praticáveis especialmente para o uso clínico (BOSTON, KLONENBERG e RITZ, 2000). Embora com limitações, a depuração da creatinina endógena corrigida tem sido extensivamente utilizada para medir e/ou estimar a TFG. Dentre os principais inconvenientes na sua utilização, citam-se aspectos relacionados à coleção incompleta da urina, técnicas de medida da creatinina sérica, secreção e produção endógena desta substância (STEVENS, LEVEY, 2006), situação esta mais crítica quando a TFG é severamente reduzida.

Com relação aos indivíduos obesos, alguns autores questionam os métodos e equações disponíveis para obtenção da TFG e sugerem modificações, tentando reduzir vícios encontrados nos extremos de peso corporal (DELANAYE et al, 2005, VERHAVE et al, 2005). Alguns autores sugerem não indexar a TFG por superfície corpórea (DELANAYE et al, 2005) porque a indexação subestima a taxa, outros consideram útil o uso da massa corporal magra ou peso ideal para indexar a taxa nos indivíduos com obesidade grave (CHAGNAC et al, 2000) e também encontramos pesquisadores que dizem parecer inadequado à utilização deste cálculo nos indivíduos com obesidade extrema (TUCKER, ALEXANDER, 1960). Neste estudo a opção pela depuração endógena da creatinina corrigida levou em consideração que os voluntários não apresentavam alteração aparente de função renal, a acurácia do método, o custo do exame, praticidade de sua execução, o IMC dos participantes ser inferior a 40 kg/m^2 ($33,8$ nos voluntários obesos e 33 kg/m^2 nos obesos hipertensos) e a possibilidade de comparação com o grupo de indivíduos com $\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$.

A TFG é frequentemente mencionada como aumentada nos indivíduos obesos (RIBSTEIN, DU CALAIR, MIMRAN, 1995, HALL, 2003, PECLY, GENELHU e FRANCISCHETTI, 2006). Para alguns autores 30% dos indivíduos obesos apresentam TFG aumentada (DELANAYE et al, 2005). Embora não completamente entendido, mecanismos decorrentes da reabsorção aumentada de sódio e da expansão do volume extracelular parecem estar implicados na vasodilatação que

propicia esse aumento. Numa pesquisa estudando a RFR de indivíduos obesos hipertensos (IMC $32,9 \pm 0,3$) comparados a hipertensos magros, corrigindo a TFG por superfície corpórea, alguns autores, encontraram TFG basal maior nos primeiros (PECLY, GENELHU, FRANCISCHETTI, 2006). Outros estudos evidenciaram TFG aumentada em indivíduos hipertensos com obesidade central quando comparados a indivíduos hipertensos com obesidade periférica e hipertensos magros. Para estes autores, a diferença encontrada foi significativa quando a TFG não foi ajustada por superfície corporal (USATCCHOV et al, 1999). No entanto, Anastasio et al (2000) estudando indivíduos extremamente obesos sem complicações clínicas aparente, não encontrou TFG aumentada quando comparados aos controles não obesos, atribuindo os resultados à seleção amostral que incluiu indivíduos obesos sem outras co-morbidades. Chagnac et al (2000) estudando a hemodinâmica glomerular de 21 indivíduos com obesidade extrema, 11 com obesidade mórbida encontraram aumento da TFG absoluta em dois terços dele. Para os pesquisadores uma possível explicação foi de que estes pacientes teriam uma média normal baixa antes do ganho de peso e que este normal da TFG representaria hiperfiltração. Outra argumentação foi de que fatores não conhecidos podem evitar as mudanças hemodinâmicas em alguns indivíduos obesos. Ribstein, Du Calair e Mimram (1995) estudando os efeitos combinados do excesso de peso e hipertensão, encontraram hiperfiltração (TFG > 140 ml/min) em 27,5% nos indivíduos hipertensos obesos e 12,5% nos hipertensos magros.

No presente estudo alguns aspectos que podem ter afetado os achados encontrados foram o tempo de duração da obesidade e a presença de obesidade visceral ou periférica não definida no estudo. Os erros possíveis, decorrentes de esvaziamento vesical incompleto, foram minimizados com as orientações fornecidas aos participantes e ingestão hídrica adequada durante todo o experimento.

6.4 NATRIURESE

O aumento da natriurese é observado em alguns estudos após infusão de aminoácidos (WINCHESTER e CHAMPMAN, 1989), outras pesquisas, mostram que em indivíduos normais, a carne também parece estimular a natriurese quando

comparada à proteína vegetal, embora sem significância estatística (KONTESIS et al , 1990)

Cirillo et al (1998) observaram uma resposta renal à ingestão de carne (2 g/kg de peso) e estímulo consistente da natriurese em 25 indivíduos saudáveis estudados, atribuindo aos mesmos mecanismos que atuaram favoravelmente no aumento da TFG como responsáveis pela resposta obtida com a natriurese

Losito et al (1988) observaram aumento da excreção de sódio urinário tanto nos indivíduos hipertensos quanto nos controles saudáveis Os pacientes que não exibiram aumento da depuração de creatinina após a sobrecarga também não aumentaram a excreção urinária de sódio Entretanto, a sobrecarga utilizada foi infusão de aminoácidos, além disso, nos hipertensos, a obesidade foi fator de exclusão Estas considerações metodológicas dificultam a comparação com o presente estudo Mesmo assim, após o estímulo protéico, em nenhum dos três grupos estudados foi observado o padrão de resposta citada nos estudos anteriormente descritos

Furuhata (2006) estudando 21 indivíduos saudáveis candidatos à doação renal, obteve resposta na natriurese com estímulo da caseína, mas não observou aumento global da TFG A diferença entre os voluntários desta investigação para a casuística do presente estudo, residiu no fato dos participantes ficarem deitados durante a execução da pesquisa Além disso, o número de participantes do grupo controle no presente estudo foi menor e isso pode ter afetado os resultados

Outros autores avaliando a RFR também com infusão de aminoácidos em indivíduos não obesos com diagnóstico recente de hipertensão (história de doença inferior a três anos), observaram diminuição da natriurese e aumento da depuração de creatinina após estimulação (COTTONE et al , 1994)

Alguns estudos fazem considerações sobre dieta e outros aspectos metodológicos que poderiam influenciar a natriurese, tais como a ingestão habitual de proteínas e hidratação durante a realização dos experimentos Para alguns pesquisadores a ingestão crônica de proteínas relaciona-se à excreção urinária de sódio Isto pode ser evidenciado por modificações que acontecem na estimativa da função renal conforme ingestão protéica e pelo fato de alguns estudos experimentais demonstrarem que a ingestão crônica de proteínas afetou a depuração do sódio em experimentos realizados nos animais (CIRILLO et al , 1998)

No presente estudo, como citado anteriormente, a orientação dietética dos participantes foi direcionada para as 24 horas que antecederam a realização da pesquisa e a ingestão habitual não sofreu modificações. Por isso não é possível afirmar que a ingestão rotineira dos participantes não tenha afetado os resultados.

Para alguns autores, exceto as mudanças na taxa do fluxo urinário e concentração da urina, os efeitos da hidratação sobre a função renal não são bem definidos. Anastasio et al (2001) avaliando a função renal de indivíduos saudáveis observaram que a ingestão hídrica afetou tanto a TFG quanto a natriurese. Após estímulo protéico a natriurese aumentou apenas no regime de baixa hidratação. Neste estudo também não é possível afirmar que houve baixo ou alto regime de hidratação dos participantes. A ingestão hídrica foi proporcional ao volume urinário eliminado com intuito de manter um bom débito de urina como sugerem alguns autores (AMIÉL, 1992).

Para alguns autores, a elevação da natriurese encontrada em alguns estudos, não parece completamente entendido (COTTONE et al, 1994). Além das questões metodológicas que parecem estar envolvidas nas respostas da natriurese após ingestão a protéica, o mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular que estabelece a ligação entre alterações da concentração de sódio na mácula densa e controle da resistência arteriolar renal tem também sido proposto (COTTONE et al, 1994, WINCHESTER, CHAPMAN, 1989).

Apesar dos grupos não exibirem modificações na natriurese após estímulo protéico, as respostas não foram uniformes. Essa observação, não descrita em estudos anteriores, sugere que individualmente distúrbios na regulação do sódio possam ser responsáveis pelas respostas, especialmente, nos indivíduos obesos. Entretanto, esta consideração necessitaria maiores esclarecimentos.

6.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos cuidados metodológicos envolvidos no experimento, especialmente, a utilização de um isolado protéico como estímulo, a TFG não modificou nos grupos estudados, no entanto, as respostas obtidas não foram homogêneas.

Somente estudos de seguimento nestes indivíduos, poderão elucidar a importância de ser respondedor ao teste da RFR. Por outro lado, apesar do impacto do estudo da RFR, o potencial clínico do teste necessita ser melhor compreendido.

7 CONCLUSÃO

- 1 A ingestão de uma carga protéica aguda com lactoproteína não aumentou a TFG nos grupos estudados**

REFERÊNCIAS

ABRASS KC Obesity What does it have to do with kidney disease? **J Am Soc Nephrol** v 15, p 2775-2791, 2004

ALVESTRAND A, BERGSTRÖM J Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome **Lancet** v 1, n 8370, p 195-197, 1984

AMIEL et al Renal Functional Reserve **Rev Prat** v 42, p 413-416, 1992

ANASTASIO P et al Level of hydration and renal function in healthy humans **Kidney Int** v 60, n 2, p 749-756, 2001

ANDERSON JW, BLAKE JE, TURNER J, SMITH B Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes **Am J Clin Nutr** v 68 (suppl), p 1347S-53S, 1998

ANEJA A, EI-ATAT F, McFARLANE IS, SOWERS JR Hypertension and Obesity **Recent Progress in Hormone Research** v 59, p 169-205, 2004

BAGBY PS Obesity-initiated metabolic syndrome and kidney a recipe for chronic kidney disease? **J Am Soc Nephrol** v 15, p 2775-2791, 2004

BARROSO SG, ABREU VG, FRANCISCETTI, EA A participação do tecido adiposo visceral na gênese da hipertensão e doença cardiovascular aterogênica Um conceito emergente **Arq Bras Cardiol** v 78, n 6, p 618-630, 2002

BERGSTROM J, AHLBERG H, ALVESTRAND A Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subjects **Acta med Scand** v 217, p 189-196, 1985

BILO HJ, SCHAAP GH, GANS RO, OE PL, DONKER AJ Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency **Nephron** v 53, n 3, p 181-187, 1989

BOSCH et al Renal functional reserve in humans Response to protein loading in normal and diseased kidney **Am J Med** v 81, n 5, p 809-815, 1983

BOSCH JP, LEW S, GLABMAN S, LAUER A Renal hemodynamic changes in humans Response to protein loading in normal and diseased kidneys **The American Journal of Medicine** v 81, p 809-814, 1986

BOSCH JP Reserve Renal A functional view of Glomerular Filtration Rate **Seminars in Nephrology** v 15, n 5, p 381-85, 1995

BOSTON AG, KLONENBERG F, RITZ E Predictive performance of renal function equation for patients with Chronic Kidney Disease and Normal Serum Creatinine Levels **J Am Soc Nephrol** v 13, p 2140-44, 2000

BREGMAN R Papel da Ingestão de proteínas e lipídios na Filtração Glomerular normal **J Bras Nefrol.** v 19, n 1, p 42-46, 1997

BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETTER TH Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease **The New England Journal of Medicine** v 307, n 11, p 652-659, 1982

BRENNER BM, LAWLER EV, MACKENZIE HS The hyperfiltration theory A paradigm shift in nephrology **Kidney International** v 49, n 6, p 1774-1777, 1996

CASTELLINO P, LEVIN R, SHOHAT J, DE FRONZO R Effect of specific aminoacid groups on renal hemodynamics in humans **Am J Physiol** v 258, p F992-F997, 1990

CHAGNAC et al Glomerular hemodynamics in severe obesity **Am J Physiol Renal Physiol** v 278, n 5, p F817-F822, 2000

CIRILLO M, ANASTASIO P, SPINALLI L, SANTORO D, DE SANTO, NG Effects of the meat meal on renal sodium handling and sodium balance **Miner and Electrolyte Metab** v 24, p 279-284, 1998

CONSENSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial São Paulo, 2002

COTTONE S, VADALA A, MANGANO MT, ZAGARRIGO C, PANEPINTO N, CERASOLA G The renal functional reserve in recently diagnosed essential hypertension **Clinical Nephrology** v 41 n 4, p 219-224, 1994

DAVY PK, HALL EJ Obesity and Hypertension two epidemics or one? **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v 286, p R803-R813, 2004

DELLES et al The role of nitric oxide in the regulation of glomerular hemodynamics in humans **Nephrology Dialysis Transplantation** v 19, n 6, p 1392-1397, 2004

DHAENE et al Renal functional reserve of transplanted kidneys **Nephron**, v 44, n 2, p 157-158, 1986

DE FEZ LCM, GAZTELU MT, RUBIO T, CASTAÑO A Mecanismos de Hipertensión en obesidad **An Sist Sanit. Navar** v 27, n 2, p 2004

DELANAYE P, RADERMECKER R, RORIVE M, DEPAS GK Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading concept and example **Nephrol Dial Transplant** v 20, p 2024-28, 2005

DE SANTO NG, ANASTASIO P, CAPASSO G Renal response to acute oral protein load in healthy humans and in patients with renal disease or liver cirrhosis **Seminars in nephrology** v15, n 5, p 433-448, 1997

DE NICOLA L, BLANTZ R C, GABBAI F B Nitric oxide and angiotensin II Glomerular and tubular interaction in the rat **The Journal of Clinical Investigation** v 89, n 4, p 1248-1256, 1992

EL-ATAT F, SAMEER NS, MCFARLANE SI, SOWERS JR The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease **J Am Soc Nephrol** v 15, p 2816-2827, 2004

FELIP A, BONET A, GALÁN A, ROMERO R Estudio de la respuesta hemodinámica funcional renal y hormonal después de una sobrecarga oral de proteínas em diabéticos com nefropatía incipiente respectyo a diversas glomerulonefritis y controles jóvenes com función renal normal **Nefrologia** v 8, n 1, p 42-47, 1998

FUIANO et al Early detection on progressive renal dysfunction in patients with coronary artery disease **Kidney International** v 68, n 6, p 2773-2780, 2005

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo Obesidade na favela 2006 Disponível em <http://agencia.fapesp.br/boletim_dentro.php?id=4937> Acesso em 13 março 2007

FURUHATA VLL Os efeitos do isolado protéico de soja e caseína na taxa de filtração glomerular, na excreção urinária de eletrólitos em indivíduos saudáveis 2006 Dissertação (mestrado), Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006

GABBAI FB Renal reserve in patients with high blood pressure **Semin Nephrol** v 15, n 5, p 482-7, 1995

GABBAI F, HERRERA-ACOSTA J Is renal hypertensive lesion really ischemic? **Arch Inst Cardiol Mex**, v 56, p 81-87, 1986

GASPARE N, DE SANTO G, CIRILLO M, ANASTACIO P, SPITALI L, CAPASSO G Renal response to an acute oral protein load in healthy humans and patients with renal disease or liver cirrhosis **Seminars in Nephrology** v 15, p 433-448, 1995

GEORGE et al Renal functional reserve in kidney donors assessed in diferent settings using scintigraphy **Nephron**, v 73, n 2, p 396-404, Sep 1996

GUIZAR JM, KORNHOUSER C, MALACARA JM, AMADOR N, BARRERA JA, ESPARZA R Renal functional reserve in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria **Nephron** v 87, n 3, p 223-30, 2001

HADJ-AISSA et al Influence of the level of hydration on the renal response to a protein meal **Kidney Int** v 42, n 5, p 1207-1216

HALL JE Pathophysiology of obesity hypertension **Curr Hypertens Rep** v 2,n 2,p 139-147, 2002

HALL et al ,, Mechanisms of obesity associated cardiovascular and renal disease **Am J Med Sci**, v 324, p 127-37, 2002

HALL et al Obesity-associated hypertension and kidney disease **Curr Opin Nephrol Hypertens** v 12, n 2, p 195-200, 2003

HALL, J E The Kidney, Hypertension and Obesity **Hypertension**, v 41, p 625-633, 2003

HALL et al Is Obesity a major cause of chronic kidney disease? **Advances in Renal Replacement Therapy** v 11 n 1 p 41-54, 2004

HASLAM D, JAMES PW Obesity **The Lancet** v 366, p 1197-1209, 2005

HENEGAR JR, BIGLER SA, HENEGAR LK, TYAGI SC, HALL J Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity **J Am Soc Nephrol** v 12, n 6, p 1211-17, 2001

HERRERA-ACOSTA et al La inhibicion de la síntesis de prostaglandinas supnme la reserva funcional renal en pacientes con nefropatia lupica **La Rev Invest Clin** v 39, p 107-114,1997

HERRERA M, GARVIN J L Recent advances in the regulation of nitric oxide in the kidney **Hypertension**, v 45, n 6, p 1062-1067, 2005

HIRSCHBERG R et al Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid induced rise in hemodynamics **Kidney Int** v 33, n 6, p 1147-1155, 1988

HOLM EA, SOLLING K Dietary protein restriction and the progression of chronic renal insufficiency a review of literature **Journal of Internal Medicine** v 239, p 99-104,1996

HOSTETTER TH et al Hyperfiltration in remnant nephrons a potentially adverse response to renal ablation **The American Journal of Physiology**, v 241, n 1, p F85-F93, 1981

HOSTETTER TH Human renal response to a meat meal **Am J Physiol** v 250, p F613-618, 1986

JONES SL, VIBERTI G Renal Functional Reserve in subjects with diabetic mellitus **Seminars in Nephrology** v 15, n 5, p 475-481, 1995

JONES MG, LEE K, SWAMINATHAN R The effect of dietary on glomerular filtration rate in normal subjects **Clinical Nephrology** v 5, n 2, p 1773-1777, 1989

KANNEL WB, BRAND N, SKINNER JJ Jr, DAWBER TR, McNAMARA PM The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension the Framingham study **Ann Intern Med** v 67 p 48-59,1967

KNOPF et al ,, Plasma growthhormone response to intravenous administration of amino acids **The American Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v 25, p 1140-1144,1965

KRAMER H, LUKE A Obesity and Kidney disease a big dilemma **Curr Opin Nephrol Hypertens** v 16, p 237-241, 2007

LOSITO A, FORTUNATI F, ZAMPI I, DEL FAVEO A Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension **Br Med Journal** v 296, p 1562-63, 1988

MAHAJAN S, TIWAN SC Stress test for the kidney **Journal Indian Academy of Clinical Medicine** v 3, p 189-192, 2002

MATSUMOTO H, NAKAO T, TOMONARI O, NAGAOKA Y, IWASAWA H, TOMARU R, WADA T Insuline Resistance contributes to Obesity-related proteinuria **Internal Medicine** v 44, n 6, p 548-553, 2005

MOYAD MA Obesity interrelated mechanisms and exposures and kidney cancer **Semin Urol Oncol** v 19, p 270-279,2001

NAKAMURA H, TAKASAWA M, KASAHARA S, et al ,, Effects of acute protein loads of different sources on renal function of patients with diabetics nephropathy **Tokohu J Exp Med** v 159, p 153-62,1989

NAKAMURA H, ITO S, SHIBATA A Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetic patients **Diabetes care** v 16, p 1071-1075,1993

NYENGAARD JR, BENDTSEN TF Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface **Anat Rec** v 232, n 2, p 194-201,1992

NORONHA IL Rim e Fatores de Crescimento In **Atualidades em Nefrologia** 4 p 58-69 Ed Sarvier São Paulo, 1996

OIGMAN W O papel do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona no desenvolvimento da hipertensão arterial associada à obesidade **Rev Bras Hipertens** v 7, nº 2, 2000

ORITA Y, OKADA M, HARADA S, HORIO M Skim soy protein enhances GFR as much as beefsteak protein in healthy human subjects **Clin Exp Nephrol** v 8, p 103-108, 2004

PAPAFRAGKAKI D, TOLIS G Obesity and renal disease a possible role of leptin **Hormones** v 4, n 2, p 90-95, 2005

PECLY MD, GENELHU EA, FRANCISCHETTI EA Renal functional reserve in obesity hypertension **Int J Clin Pract** v 60, n 10, p 1198-1203, 2006

PEREIRA LO, FRANCISCHI RP, LANCHETA JR A Obesidade hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina **Arq Bras Endocrinol Metab** v 47, n 2, 2003

PRAGA M Obesity – a neglected culprit in renal disease **Nephrol Dial Transplant** v 17, p 1157-1159, 2002

PREMEN AJ, POWELL DA, CARROLL RG, DOBBINS DE Renal vascular response to amino acid effects effects of pancreatectomy **Am J Physiol** v 253, n 5, p F1154-F1163, 1990

RAHMOUNI K, CORREIA ML, HAYNES WG, MARK AL Obesity associated hypertension new insights into mechanisms **Hypertension** v 45, n 1, p 9-14, 2005

RIBSTEIN J, DU CALAIR G, MIMRAM A Combined renal effects of overweight and hypertension **Hypertension** v 26, p 610-615, 1995

RODRIGUEZ-ITURBE B, HERRERA J, GARCIA R Response to acute protein load in kidney donors and apparently normal postacute glomerulonephritis patients Evidence for glomerular hyperfiltration **The Lancet** v 31, p 461-464, 1985

SANAI T, KIMURA G Renal function reserve and sodium sensitivity in essential hypertension **J Lab Clin Med** v 128, n 1, p 89-96, 1996

SANDHU JS, SINGLA M, AHUJA A, SONI A, CHOPRA P Renal Risks of obesity **Journal, Indian Academy of Clinical Medicine** n 5, v 4, p 335-338, 2004

SAXENA KA, CHOPRA R Renal Risks of an emerging Epidemic of obesity the role of adipocyte-derived factors **Dialysis & Transplantation** v 33, n 1, p 11-20, 2004

SENEY FD, WRIGHT FS Dietary protein suppresses feedback control of glomerular filtrations in rats **J Clin Invest** v 75, n 2, p 558-568, 1985

SIMON AHR, LIMA PRM, ALVES AVFR, BOTTINI PV, DE FARIA JBL Renal haemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals **Nephrol Dial Transplant** v 8, n 13, p 261-2264, 1998

SOWERS JR Obesity and cardiovascular disease. **Clinical Chemistry** v 44, n 8, p 1821-1825, 1998

STEVENS AL, LEVEY AS Clinical implications of glomerular filtration rate (GFR) Estimating Equations **Nephrology Rounds** 2006 Disponível em <<http://www.nephrologyrounds.org>> Acesso em 13 março 2006

THOMAS MD, COLES GA, WILLIAMS JD What does the renal reserve mean? **Kidney International** v 45, p 411-416, 1994

TUCKER GR, ALEXANDER JK Estimation of body surface area of extremely obese human subjects (Abstract) **J Appl Physiol** v 15, p 781-784,1960

TUTTLE RK Renal manifestations of the metabolic syndrome **Nephrol Dial Transplant** v 20, p 861-864, 2005

USACSATCHOV N, ZHOUCKOVA AV, PUSHKAREV AA, SCHLYAKHTO EV Renal function and haemodynamics in obese hypertensive patients **J Clin Basic Cardiol** v 2, p 73-74,1999

VALVO E, CASAGRANDE P, BEDOGNA V, DAL SANTO F, ALBERTI D, FONTANAROSA C et al., Renal functional reserve in patients with essential hypertension effect of inhibition of the renin-angiotensin system **Clinical Science** v 78, p 585-590,1990

VERHAVE JC et al., Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels influence of age and body mass index **Am Kidney Dis** v 46, n 2, p 233-241, 2005

WIECEK A, KOKOT F, CHUDEK J, ADAMCZAK M The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist **Nephrol Dial Transplant** v n 17,p 191-95,2002

WINCHESTER JF, CHAPMAN AB Effects of dietary constituents on renal function **Kidney International** v 36, n 27, p S68-S72, Nov 1989

WIGGINS JK, JOHNSON WD The influence of obesity on the development and survival outcomes of Chronic Kidney Disease **Advances in Chronic Disease** v 12 n 1, p 49-55,2005

WOLF G After all those fat years renal consequences of obesity **Nephrol Dial Transplant** v 18, p 2471-2474, 2003

WOLK R, SHAMSUZZAMAN ASM, SOMERS VK Obesity, Sleep Apnea an Hypertension **Hypertension** v 42,p 1067-1074,2003

WOODS LL Intrarenal mechanisms of renal reserve **Semin. Nephrol** v 15, n 5, p 386-95, 1995

WORLD HEALTH ORGANIZATION Necessidades de energia e Proteínas **Série de relatos Técnicos** v 724, ROCA, São Paulo, 1998

ZUCCALA et al Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli **Clinical Nephrology** v 32, n 5, 229-234,1989

ANEXO 1**PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL EM PACIENTES OBESOS COM E SEM HIPERTENSÃO**

O presente estudo tem como objetivo, estudar a função do rim de indivíduos com peso aumentado, hipertensos ou não. Para o cálculo da função renal há necessidade do rim reagir a um estímulo, através da ingestão de uma proteína, caseína, semelhante ao leite em pó encontrado no mercado. Essa será diluída em água, acrescentando adoçante para melhorar o sabor e o voluntário poderá em até 1h fazer a ingestão do alimento.

Durante a pesquisa, serão colhidos exames de sangue e urina. Será permitido ao participante manifestar desconfortos e desistir da participação. Não existem riscos de reações adversas a ingestão do alimento protéico ou na realização dos exames.

Caso haja necessidade de atenção médica, a coordenadora do projeto, Rosângela Ziggotti de Oliveira (tel 44-6312114, 99770876), será responsável pelos cuidados a serem prestados aos pacientes.

Os resultados dos exames serão mantidos sob sigilo e serão entregues aos participantes da pesquisa.

Eu _____, após ter lido e entendido as informações e esclarecendo todas as minhas dúvidas referentes a este estudo com a Prof Rosângela Ziggotti de Oliveira, CONCORDO VOLUNTARIAMENTE na participação.

Eu, Prof Rosângela Ziggotti de Oliveira, declaro que forneci todas as informações referentes ao estudo do paciente.

Rosângela Ziggotti de Oliveira

Tel 44- 36312114

Cel 44 – 99770876

Jose Gastão Rocha de carvalho
General Carneiro 181 – tel 041 - 3601800
80060500 – Curitiba – PR

Qualquer dúvida ou maiores esclarecimentos, procurar um dos membros da equipe do projeto ou Comitê Permanente de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos COPEP, da Universidade Estadual de Maringá – sala - campus central – tel 2611444

ANEXO 2

PERFIL DOS VOLUNTÁRIOS OBESOS

voluntário	gênero	idade	PAS mmHg	PAD mmHg	IMC Kg/m ²	Glicose mg/dl	Colesterol mg/dl
1	F	42	118	78	32	73,3	217,7
2	F	35	120	80	31,2	77,6	149,1
3	F	44	120	78	31	77,1	176
4	F	35	110	80	38,7	75,4	216,1
5	F	36	120	70	34,6	89,2	165,3
6	M	49	120	80	30,4	79,5	309,2
7	F	45	120	82	39	70,8	243,4
8	F	40	124	82	39,9	72,9	165,8
9	F	36	120	80	37,5	74	167,2
10	F	36	118	78	30,8	6	152,2
11	M	45	120	82	35,3	73,1	216,9
12	F	25	120	80	39,7	67	164,8
13	F	35	110	80	31,8	93,3	164,5
14	M	39	108	88	35,9	85,2	172,7
15	F	44	110	68	31,5	76,5	192,3
16	F	45	108	88	30,2	67,2	203
17	F	39	120	60	30	72	188
18	F	38	128	70	37,8	73,1	182,6
19	F	38	120	70	33,3	74,4	152,7
20	F	45	110	82	31,9	92,3	215
21	M	27	110	80	37,5	78,6	173,8
22	F	25	120	80	33	75,7	184,2
23	F	38	130	70	33	92,4	182,2
24	F	33	132	80	30,6	90	385,5
25	F	34	110	78	36,7	62,3	180
26	F	35	124	70	32,7	75,9	262,6
27	F	43	100	68	36,8	67,9	193,7
28	F	24	118	68	30,8	89,3	209,6
29	F	47	110	70	30,3	69,6	239
30	M	43	110	88	38,5	82,8	302,8
31	F	39	120	88	31,2	81,6	212,4
32	M	33	120	88	34,8	100	236,2
33	M	32	134	86	30,7	78,7	212,8
34	M	49	130	78	33,5	76,9	215,7
35	M	46	120	80	31,4	104,9	190,8

ANEXO 3

PERFIL DOS VOLUNTÁRIOS OBESOS HIPERTENSOS

voluntário	gênero	idade	PAS mmHg	PAD mmHg	IMC Kg/m ²	Glicose mg/dl	Colesterol mg/dl
1	M	42	130	90	32	94,8	186,1
2	M	47	142	90	31	99	305,5
3	F	48	160	108	32	100,6	238
4	F	47	140	90	30	72,4	231,8
5	F	46	160	92	30	113	109
6	F	37	142	100	30	86,5	98
7	F	38	128	90	34	69,1	177,2
8	M	47	168	98	31,9	75,3	207,1
9	F	45	160	108	31,4	80,4	230,9
10	F	47	130	100	30,9	72	270,8
11	F	47	140	90	33,9	68,3	218,8
12	M	23	120	94	37	86,2	106,6
13	M	28	150	100	34	93,4	182,9
14	M	38	160	108	30	90,1	244,2
15	M	36	142	90	36	77,8	303,2
16	M	33	150	98	33	86	130,4
17	M	37	140	108	39,6	81,6	228,6
18	M	32	146	104	33	73,5	209,8
19	F	24	140	100	30	79,6	86,6
20	F	36	138	92	38	73,9	213,9
21	F	49	142	94	35	85,3	211,8
22	M	47	142	100	30	94,5	305,6
23	F	42	140	90	30	110,4	323,3
24	F	41	144	90	30,1	74,4	153,3

ANEXO 4
PERFIL DOS VOLUNTÁRIOS NORMAIS

voluntário	gênero	idade	PAS mmHg	PAD mmHg	IMC Kg/m ²	Glicose mg/dl	Colesterol mg/dl
1	M	22	90	66	23,1	71,2	233,5
2	F	42	118	78	26,2	88,2	247,9
3	M	40	100	72	27	86,3	266,4
4	F	45	130	88	26	81,8	163,8
5	M	42	112	72	24,8	70	114
6	F	46	108	70	25	71,7	240,6
7	F	47	108	70	22	81,9	162,9
8	M	43	112	68	26,2	95	229
9	F	38	120	78	28	70,3	207
10	M	30	100	80	20	68,4	126
11	M	18	128	70	18,8	102,7	127,1
12	M	42	126	84	24,9	78,2	199,8