

**ANA LUIZA VALIENTE ENGELHORN**

**ESTUDO DA PERFUSÃO RENAL EM TRANSPLANTADOS RENAIIS  
PELA ULTRA-SONOGRAFIA VASCULAR COM POWER DOPPLER E  
SUA CORRELAÇÃO COM A RESERVA FUNCIONAL RENAL  
ESTIMULADA COM AMINOÁCIDOS INTRA-VENOSO**

**Dissertação apresentada como  
requisito parcial à obtenção do grau de  
Mestre, pelo Curso de Pós-Graduação em  
Medicina Interna, Setor de Ciências da  
Saúde, Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. José Gastão Rocha de  
Carvalho**

**CURITIBA  
2003**

Ao meu marido Carlos Alberto pelo amor,  
carinho e respeito e pelo exemplo de  
justiça e integridade, paradigmas que  
sustentam e iluminam nossas vidas.

A Anna Victória e Luís Alberto,  
inspiração e estímulo para crescer.

Aos meus pais, Edna e Luís Alberto,  
pelas oportunidades de aprender.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho, pela oportunidade de crescer e pelo inestimável auxílio na orientação desta pesquisa.

Aos professores e colegas do Curso de Pós-Graduação da Universidade Federal do Paraná que, direta ou indiretamente, contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

À Dr<sup>a</sup> Sandra Tochetto e ao Dr. Marco Alves, pela colaboração no desenvolvimento deste estudo.

À Prof<sup>a</sup> Márcia Orlandoski, Professora de Estatística do Curso de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pelo valoroso trabalho estatístico.

Aos pacientes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que, anonimamente, colaboraram para o progresso da Medicina.

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba e ao Angiolab, Laboratório Vascular Não Invasivo, instituições a que me orgulho de pertencer, pela oportunidade de me desenvolver profissionalmente.

“Nada é mais difícil de instituir,  
Mais perigoso de conduzir,  
Mais incerto no seu sucesso,  
Do que liderar a introdução de uma nova ordem de coisas...

O inovador faz inimigos em todos aqueles  
Que prosperaram sobre antigas regras,  
E somente tíbio suporte é esperado daqueles  
Que prosperariam na novidade, porque os homens são geralmente  
Incrédulos, nunca realmente confiam nas coisas novas,  
A menos que as tenham testado em experiência”.

Maquiavel, 1532.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	VII
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	VIII
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	IX
<b>RESUMO</b> .....	X
<b>ABSTRACT</b> .....	XI
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 OBJETIVOS .....	7
1.1.1 Objetivos Gerais .....	7
1.1.2 Objetivos Específicos .....	8
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	9
2.1 TRANSPLANTE RENAL .....	9
2.1.1 Monitorização do Transplante Renal .....	10
2.2 CREATININA PLASMÁTICA .....	11
2.3 MICROALBUMINÚRIA .....	13
2.4 RESERVA FUNCIONAL RENAL .....	15
2.4.1 Reserva Funcional Renal em Rim Único .....	17
2.4.2 Avaliação da RFR: Manobras que Aumentam o Fluxo Plasmático Renal e o Índice de Filtração Glomerular .....	19
2.4.3 Mecanismos que Levam ao Funcionamento da Reserva Funcional Renal .....	20
2.4.3.1 Alterações de retroalimentação tubuloglomerular .....	20
2.4.3.2 Hormônio do crescimento .....	21
2.4.3.3 Glucagon .....	21
2.4.3.4 Influência do fígado .....	22
2.4.3.5 Prostaglandinas .....	23
2.4.3.6 Óxido nítrico .....	23
2.4.3.7 Efeito multifatorial .....	24
2.4.4 O Significado da Reserva Funcional Renal .....	24
2.5 ULTRA-SONOGRAFIA VASCULAR COM <i>DOPPLER</i> COLORIDO (UVDC) .....	26
2.5.1 Critérios Diagnósticos e Acurácia Diagnóstica da UVDC no Estudo do Transplante Renal .....	27
2.5.2 Critérios Diagnósticos e Acurácia Diagnóstica da Ultra-Sonografia Vascular com <i>Power Doppler</i> no Estudo do Transplante Renal .....	31
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	42
3.1 PACIENTES .....	42
3.2 MÉTODOS .....	43
3.2.1 Avaliação Laboratorial .....	44
3.2.2 Índice de Filtração Glomerular (IFG) .....	45
3.2.3 Reserva Funcional Renal (RFR) .....	45
3.2.4 Dosagem de Microalbuminúria ( $\mu$ ALB) .....	46
3.2.5 Avaliação Anatômica e Hemodinâmica pela Ultra-Sonografia Vascular com <i>Doppler</i> .....	47
3.2.5.1 Técnica de exame – ajuste do equipamento .....	47
3.2.5.2 Técnica de exame – avaliação da perfusão renal .....	48
3.2.5.3 Técnica de exame – critérios de interpretação .....	49
3.2.6 Documentação .....	50
3.2.7 Equipamentos .....	51
3.2.8 Análise Estatística .....	51

<b>4 RESULTADOS</b> .....	53
4.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DAS FASES BASAL, 1 e 2, CONSIDERANDO-SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO .....	55
4.1.1 Variáveis Relacionadas à Função Renal .....	55
4.1.2 Escores de Perfusão Renal pelo <i>Power Doppler</i> de Acordo com as Fases do Estudo .....	57
4.1.3 Comparação entre as Fases Basal, 1 e 2 .....	57
4.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DE ACORDO COM O ESCORE DE PERFUSÃO RENAL PELO <i>POWER DOPPLER</i> .....	59
4.2.1 Análise Restrita aos Pacientes com Escore I de Perfusão Renal na Fase Basal ....	59
4.2.1.1 Comparação entre as fases basal, 1 e 2 .....	61
4.2.2 Análise Restrita aos Pacientes com Escore II na Fase Basal .....	63
4.2.2.1 Comparação entre as fases basal, 1 e 2 .....	65
4.2.3 Análise Restrita aos Pacientes com Escore III na Fase Basal .....	67
4.2.3.1 Comparação entre as fases basal, 1 e 2 .....	69
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	70
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	78
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	81
<b>ANEXOS</b> .....	92

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- Distribuição de todos os pacientes (n=23) por idade e tempo De transplante .....	53
TABELA 2	- Distribuição dos pacientes quanto ao tipo de doador .....	54
TABELA 3	- Valores das médias, medianas e desvios-padrão das Variáveis estudadas (n=23) .....	56
TABELA 4	- Comparação nos três momentos (basal, fase 1, Fase 2) (n=23) .....	57
TABELA 5	- Comparação das variáveis entre os momentos agrupados (n=23) .....	58
TABELA 6	- Valores das médias, medianas e desvios-padrão das Variáveis na fase basal com Escore I de perfusão renal (n=12) .....	59
TABELA 7	- Comparação das variáveis entre as fases basal, 1 e 2 nos Pacientes com Escore I de perfusão renal (n=12) .....	61
TABELA 8	- Comparação entre os momentos agrupados nos pacientes com Escore I de perfusão (n=12) .....	62
TABELA 9	- Valores das médias, medianas e desvios-padrão das Variáveis na fase basal com Escore II de perfusão renal (n=6) .....	63
TABELA 10	Comparação das variáveis entre as fases basal, 1 e 2 nos pacientes Com Escore II de perfusão (n=6) .....	65
TABELA 11	Comparação entre os momentos agrupados nos pacientes com Escore II de perfusão (n=6) .....	66
TABELA 12	Valores das médias, medianas e desvios-padrão das variáveis Na fase basal com Escore III de perfusão renal (n=5) .....	67
TABELA 13	Comparação entre as variáveis nas fases basal, 1 e 2 Nos pacientes com Escore III de perfusão (n=5) .....	69

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- Conceito funcional do índice de filtração glomerular (IFG) .....	3
FIGURA 2	- Imagens de ultra-sonografia vascular com <i>Doppler</i> colorido (UVDC)...	5
FIGURA 3	- Comparação entre as duas técnicas de imagem ultra-sonográfica.....	6
FIGURA 4	- Imagens ultra-sonográficas obtidas pela técnica com PWD e UVDC, respectivamente .....	33
FIGURA 5	- Escore I de padrão de perfusão.....	35
FIGURA 6	- Escore II de padrão de perfusão.....	36
FIGURA 7	- Escore III de padrão de perfusão.....	37
FIGURA 8	- Escore IV de padrão de perfusão.....	38
FIGURA 9	- Escore V de padrão de perfusão.....	39
FIGURA 10	- Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore I .....	60
FIGURA 11	- Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore II.....	64
FIGURA 12	- Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore III....	68



## LISTA DE ABREVIATURAS

aa	-	aminoácidos
Cr	-	Creatinina Plasmática
FPR	-	Fluxo Plasmático Renal
HLA	-	Antígeno de Histocompatibilidade
IFG	-	Índice de Filtração Glomerular
IP	-	Índice de Resistividade
IR	-	Índice de Pulsatilidade
IRT	-	Insuficiência Renal Terminal
NCE	-	Nefropatia Crônica do Enxerto
PUC-PR	-	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
PWD	-	<i>Power Doppler</i>
RFR	-	Reserva Funcional Renal
UFPR	-	Universidade Federal do Paraná
UNOS	-	<i>United Network of Organ Sharing</i>
USRDS	-	<i>United States Renal Data System</i>
UVDC	-	Ultra-Sonografia Vascular com <i>Doppler</i> Colorido
μALB	-	Microalbuminúria
μg/mg Cr	-	Micrograma por miligrama de creatinina

## RESUMO

Pelo crescente aumento no número de transplantados renais, se faz necessário a busca contínua de recursos que possibilitem o acompanhamento e a monitorização do comportamento funcional dos enxertos renais. O objetivo deste estudo foi determinar as modificações induzidas pela infusão de aminoácidos (aa) na perfusão renal identificada pela ultra-sonografia vascular com *Power Doppler* (PWD) e no índice de resistência (IR) nas artérias interlobares dos rins transplantados, bem como as variações na depuração de creatinina endógena (Cr), índice de filtração glomerular (IFG), presença de reserva funcional renal (RFR) e excreção urinária de albumina (microalbuminúria -  $\mu$ ALB). Foram avaliados 23 pacientes consecutivos, transplantados renais de modo prospectivo e transversal em três momentos: a) fase basal: pela manhã, após jejum noturno, tendo seguido dieta padrão por 5 dias. Foi estudada a perfusão dos rins transplantados por um mesmo examinador pela ultra-sonografia vascular com PWD e simultânea coleta de urina e sangue para avaliação laboratorial. b) Fase 1: após 120 minutos de infusão contínua de aminoácidos (aa) intra-venoso, nova avaliação dos parâmetro laboratoriais. c) Fase 2: ao término de 240 minuto de infusão, a última coleta de material para avaliação laboratorial. Utilizou-se como critério de interpretação a padronização proposta por HOYER et al. em 1999, que graduou a intensidade de perfusão nos enxertos desde alta perfusão (escore I) até a ausência total de fluxo (escore IV), sendo os escores intermediários a perda gradual de intensidade do fluxo identificada pelo método. Neste estudo há somente representantes dos escores I, II e III. De acordo com os padrões de perfusão na fase basal, pelo PWD, os pacientes foram divididos em 3 grupos; sendo: 12 pacientes com escore I, 6 com escore II e 5 pacientes com escore III de perfusão. Nos enxertos renais com excelente perfusão renal (escore I), observou-se variação significativa no IFG, com conseqüente presença de RFR, diminuição nos níveis de Cr plasmática e aumento no volume urinário/minuto, sem variação significativa no IR nas artérias interlobares e na  $\mu$ ALB. Por outro lado, a  $\mu$ ALB apresentou tendência a aumento de seus níveis com um maior tempo exposição ao estímulo (fase 2). Os pacientes com escore II, apresentaram variações significativas apenas nos níveis de Cr sérica e no volume urinário/minuto, sem variação nos níveis de  $\mu$ ALB, com apenas tendência à aumento no IFG durante a infusão de aa, logo sem RFR presente. Já os pacientes com escore III, não apresentaram variações nos parâmetros estudados, estando nesse grupo os dois únicos pacientes que não apresentaram reserva funcional renal.

Os achados sugerem que os transplantes com escore I de perfusão, apresentam variações significativas no IFG, com presença de RFR quando submetidos a estímulo com aa. Porém, com uma sutil variação no escore de perfusão (do escore I para o II), passa a haver apenas tendência em manter as variações no IFG. E com a progressiva diminuição no grau de perfusão renal observada pelo PWD (escore III), observa-se a perda da capacidade dos rins transplantados em aumentar IFG como resposta a estímulos externos, com ausência de RFR. Esta gradual diminuição da perfusão renal pelo PD pode identificar os enxertos cujos os néfrons já encontram-se em sua capacidade funcional máxima. Este estudo contribui com novos horizontes para o entendimento da evolução dinâmica do processo de perda da função renal nos transplantados renais.

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine the modifications in the renal function, perfusion and vascular resistance in renal transplants induced by the infusion of amino acids.

Twenty three renal transplanted patients were studied before (basal stage), during (stage 1) and after (stage 2) the infusion of intravenous amino acids. These patients showed significant variations in the glomerular filtration rate (GFR) during the infusion ( $p=0,0001$ ), presence of renal functional reserve (RFR) and reduction of serum creatinine levels ( $p<0,0001$ ).

According to pre-defined patterns of perfusion by power Doppler, the patients were divided in three groups before injection of amino acid solution: 12 patients presented score I, 6 score II and 5 with score III of perfusion. In the renal grafts with an excellent perfusion (score I), a functional response was observed with significant variation of the variables during the infusion of amino acid in the stages 1 and 2 ( $p<0,05$ ). Microalbuminuria ( $\mu$ ALB) presented a tendency to increase levels with a higher time of exposition to the amino acid (stage 2). This pattern was observed in patients with score II, without statistical difference in relation to the  $\mu$ ALB. Patients with score III without correlation with the parameters studied. Furthermore, the only two patients that didn't have RFR were in this group. The results suggest that the transplants with score I of perfusion have RFR when stimulated with amino acid. However, it appear there is progressive loss of this capacity with reduced intensity perfusion. The sequential exams with Power Doppler in the follow up stage of the transplant patients could identify the kidneys that are losing the capacity of increasing GFR and RFR as a response to external stimulus.

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é considerado a melhor forma de tratamento para a insuficiência renal crônica, a de menor custo (BRADEN et al., 2000) e que tem a perspectiva de oferecer superior qualidade de vida, reintegrando o paciente à sua vida social e profissional (KAUFMAN et al., 1993; EVANS et al., 1985; LAUPACIS et al., 1996; RUSSEL et al., 1992).

A partir da década de 1980, com o uso de imunossuppressores, como a ciclosporina, verificou-se um aumento considerável na sobrevida dos rins transplantados, entre 10% a 30% para receptores de rim de cadáver e de 69% a 91% para os de doador vivo haploidêntico, no primeiro ano (DCKIERMAN et al., 1988; SESSO et al., 1990).

Mesmo com o aprimoramento das provas imunológicas de seleção dos doadores, das técnicas cirúrgicas e do uso dos imunossuppressores, a rejeição ainda é uma das principais causas de insucesso imediato e tardio dos transplantes renais, responsável pela sobrevida de apenas 35% dos rins transplantados por um período de dez anos (RATNER et al., 1991).

As manifestações clínicas e alterações laboratoriais causadas pela rejeição variam de um paciente para outro e de um episódio de rejeição para outro, e pode apresentar-se como uma pequena e assintomática redução da função renal ou até a anúria com uremia e comprometimento grave do enxerto.

Seria de grande valia a possibilidade de acompanhamento e monitorização do comportamento funcional do rim transplantado, na tentativa de se entender a evolução dinâmica do processo de perda da função renal.

A dosagem seriada da creatinina sérica e, quando necessária, a biópsia renal, têm reconhecido papel na detecção de anormalidades, todavia com alguns inconvenientes, como: a elevação da creatinina ocorre também em diversas situações de complicações clínicas sistêmicas, vasculares e urinárias ( BURDICK e KITTUR, 1991 ); e a biópsia, apresenta potenciais complicações, capaz de requerer a hospitalização em até 3% dos casos (WILCZEK et al., 1990), além do que, por ser rim único, qualquer complicação é indesejável. Por isso, não constitui um método

prático e rotineiro para acompanhamento, a fim de se monitorizar a evolução e identificar precocemente a lesão renal em evolução.

Já há algum tempo que se evidenciam a importância do estudo da microalbuminúria ( $\mu$ ALB) e seu valor prognóstico nas doenças sistêmicas com envolvimento renal (BIGAZZI e BIANCHI, 1995; PETERSEN et al., 1995; DAWNAY et al., 1992). A microalbuminúria ( $\mu$ ALB) pode, em algumas situações, ser o prenúncio do desenvolvimento de proteinúria clínica e insuficiência renal crônica e um índice de morbidade e mortalidade cardiovascular principalmente em pacientes diabéticos do tipo I (VIBERT et al., 1982; MOGENSEN et al., 1984), onde se apresenta como marcador laboratorial da nefropatia diabética.

Fatores hemodinâmicos têm recebido especial atenção nos últimos anos pela sua contribuição à gênese da lesão renal. BRENNER et al. 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. Tal situação pode ser simulada pelo aumento do fluxo plasmático renal em razão da vasodilatação estimulada por fatores extrínsecos —por exemplo, o conteúdo de proteínas da dieta, não sendo observado em outros tipos de alimentos, como gordura ou carboidratos.

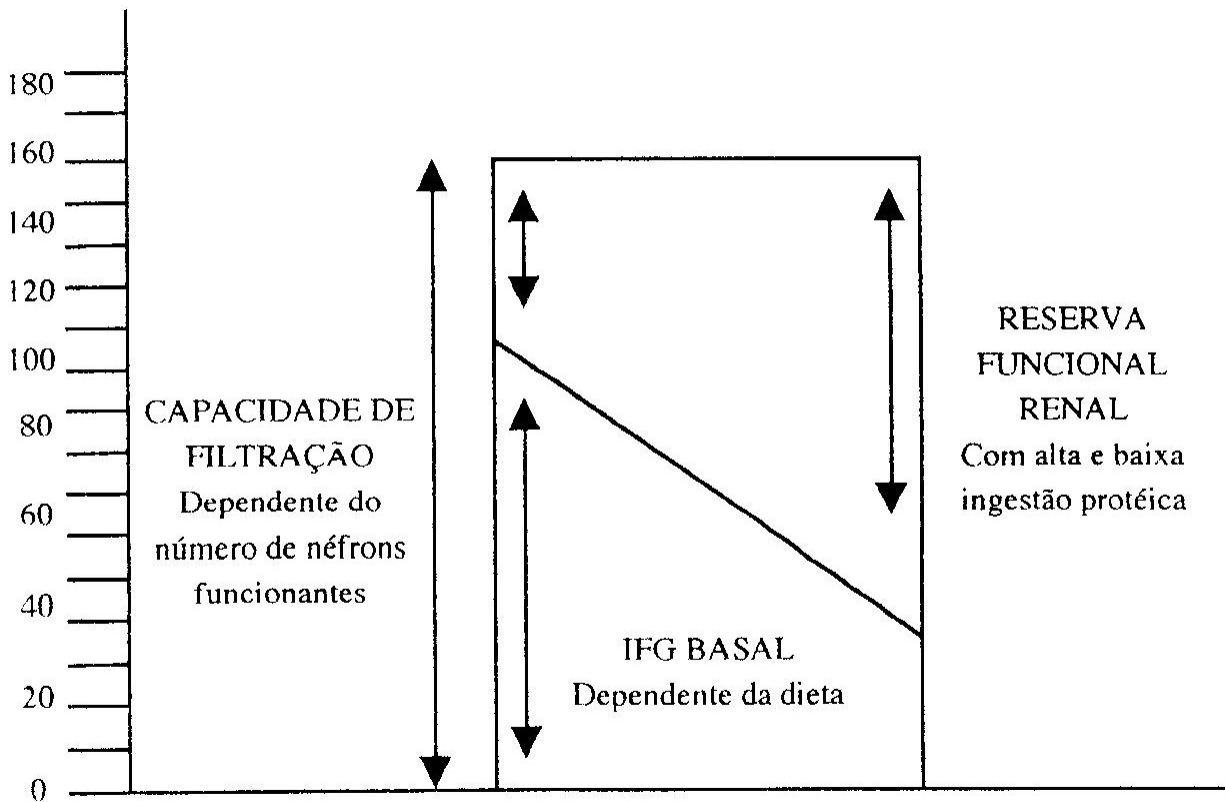
BOSCH et al., em 1983, demonstraram que uma carga de proteínas, via oral, poderia estimular o índice de filtração glomerular (IFG) acima do estado basal, provocando uma hiperfiltração renal (Figura 1). O IFG é uma função que se correlaciona com o grau de lesão no parênquima renal; quando houver estímulo com dieta protéica, o IFG eleva-se acima do seu estado basal e revelará a capacidade de filtração e a reserva funcional renal (RFR).

O IFG basal depende do nível de função dos néfrons intactos e é, em parte, conseqüência da quantidade de proteína contida na dieta diária. A ausência de resposta do IFG à carga protéica, absoluta ou relativa, indicaria ausência de RFR, que pode ser equivalente à hiperfiltração, sugerindo que os néfrons funcionantes estão em sua capacidade máxima (BOSCH et al., 1986).

Fica clara a influência dos fatores vasculares envolvidos na manutenção da normalidade funcional do rim e no mecanismo de lesão, que pode comprometer a integridade dos néfrons. Os fatores hemodinâmicos que levam à vasodilatação com aumento do fluxo plasmático renal e conseqüente aumento no IFG poderiam ser

estudados e mais bem entendidos com a avaliação da circulação do parênquima renal.

FIGURA 1 - Conceito funcional do índice de filtração glomerular (IFG)



FONTE : Modificado de BOSCH, 1995.

Representação esquemática do conceito funcional do IFG. Na vertical a representação do IFG em  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  e na horizontal, tempo minuto. O rim humano normal não trabalha em sua capacidade máxima e, sob certas condições, adapta-se e pode alcançar hiperfiltração. Tal capacidade adaptativa geralmente não é perdida durante as doenças, contudo a magnitude da resposta de hiperfiltração cai proporcionalmente ao dano no parênquima renal. Tendo o IFG basal como representativo da função renal. Reserva funcional renal é a diferença entre o valor basal e o máximo do IFG, e representa o volume de trabalho em que o rim está mantendo.

Existe atualmente uma busca por métodos acessíveis e não invasivos que forneçam subsídios confiáveis para a avaliação e monitorização dos transplantes renais. Acompanhando essa tendência, dentre as técnicas de imagem, destaca-se a ultra-sonografia vascular com *Doppler*. Com o aprimoramento tecnológico, principalmente com o mapeamento em cores do fluxo, ela tornou possível a avaliação anatômica e hemodinâmica da circulação renal, como um método seguro, de baixo custo, sem utilização de radiação ionizante ou injeção endovenosa de contraste ionizado.

Com isso, a ultra-sonografia vascular com *Doppler* colorido (UVDC) pode tornar-se uma opção para a avaliação direta da circulação do rim transplantado com visualização do fluxo em cores, ao reunir informações ecográficas bidimensionais (anatômica) ao *Doppler* colorido e pulsado (hemodinâmica), o que possibilita o cálculo imediato dos índices de resistividade e pulsatilidade na artéria renal e nos seus ramos intraparenquimatosos, conferindo maior objetividade e confiabilidade ao método (Figura 2).

Em 1993, na Universidade de Michigan, RUBIN e ADLER descreveram uma nova técnica, que aumenta os sinais de retorno dos sinais de *Doppler*, sem levar em consideração a velocidade ou direção de fluxo do sangue. Essa técnica ficou conhecida como *Power Doppler Ultrasound*, *Color Doppler Energy*, *Angiografia Ultra-Sonográfica* e outras denominações, conforme patente das diferentes companhias de ultra-som. Para este estudo, optou-se pelo nome *Power Doppler* (PWD), por ser o primeiro a ser utilizado de maneira rotineira.

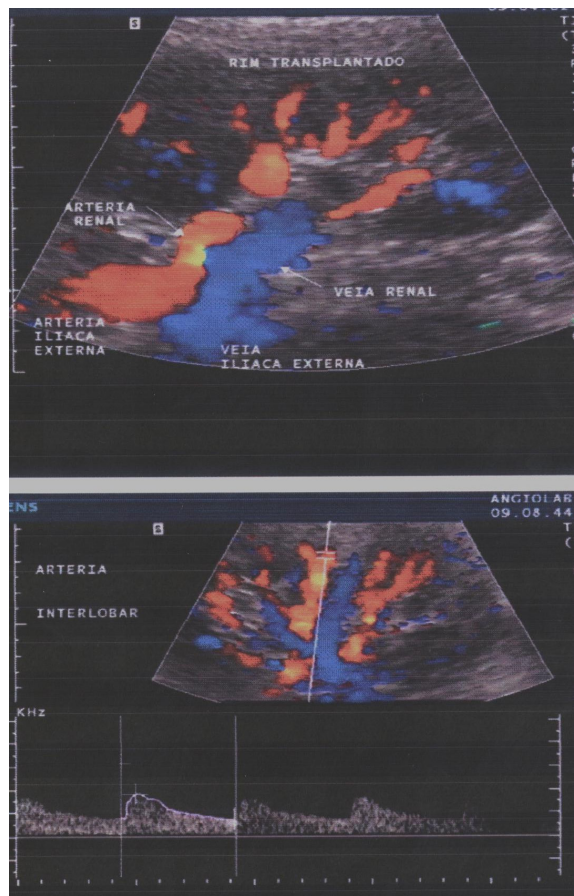


FIGURA 2 - Imagens de ultra-sonografia vascular com *Doppler* colorido (UVDC). Avaliação anatômica e hemodinâmica, com estudo do fluxo arterial e venoso nos vasos renais principais e intraparenquimatosos, e cálculo do índice de resistividade (IR) e pulsatilidade (IP) na artéria interlobar.



A grande vantagem dessa nova técnica é a possibilidade de estudo do baixo fluxo nas diversas partes do corpo, especialmente nos locais onde os sinais são fracos, seja pelo calibre, seja pela profundidade dos vasos. Essa técnica apresenta um grande potencial na avaliação da perfusão renal, pela maior sensibilidade no estudo dos vasos intraparenquimatosos, principalmente dos pequenos vasos arqueados da córtex renal, sendo três vezes mais sensível do que o *Eco Color Doppler* convencional (Figura 3).

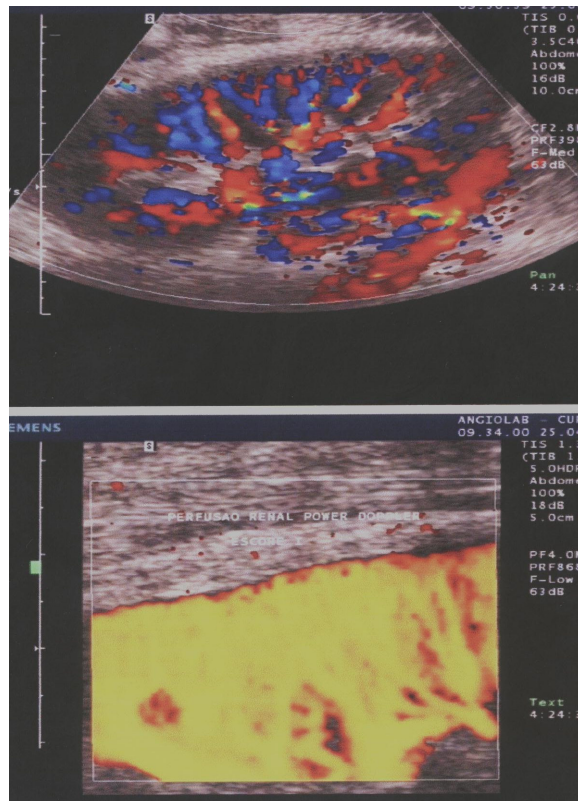


FIGURA 3 - Comparação entre as duas técnicas de imagem ultrassonográfica. Primeira imagem ilustra a UVDC evidenciando o fluxo arterial e fluxo venoso; a segunda mostra a técnica com PWD, utilizando o mapeamento do fluxo na cor amarela, por dar o melhor contraste com escala de cinza, percebida pelo olho humano.

Em 1999, HOYER et al., num estudo, utilizou o PWD para a avaliação de 28 crianças com transplante renal. Evidenciou-se a boa sensibilidade na detecção da corrente sangüínea do parênquima e nas mudanças de perfusão no transplante renal. Na maioria dos casos do presente estudo, a perfusão foi diretamente proporcional à função renal através da taxa de filtração glomerular, havendo boa concordância da leitura entre os observadores em mais de 85%. Deste modo, foi possível agrupar em seis categorias os diferentes graus de densidade dos sinais de *Power Doppler*, isto é, seis diferentes graus de perfusão.

Portanto, como o *Power Doppler* pode fornecer informações da perfusão renal independentemente do observador, com boa correlação com o índice de filtração glomerular, pode-se estudar a resposta do rim transplantado ao estímulo com aminoácidos por meio da ultra-sonografia vascular.

O objetivo deste estudo é comparar as informações hemodinâmicas dos padrões de vascularização renal obtidas pela imagem ultra-sonográfica vascular com *Power Doppler* (PWD), classificadas em escores de perfusão renal, nos transplantados renais, com a resposta destes pacientes ao estímulo com aminoácidos, observando a reserva funcional renal (RFR) pela variação > 10 % no IFG, alterações nos níveis de creatinina sérica (Cr), índice de filtração glomerular (IFG) calculado pela depuração da creatinina endógena, volume urinário/minuto e microalbuminúria ( $\mu$ ALB), antes e após estímulo com aminoácidos intravenoso.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivos Gerais

- Estudar a perfusão de rins transplantados pela ultra-sonografia vascular com *Power Doppler* renal Determinar a reserva funcional renal (RFR) nos rins transplantados, através da especificação do índice de filtração glomerular (IFG) pela depuração de creatinina endógena antes e depois da estimulação com aminoácidos. Teve-se como fase basal o momento

do estudo antes da instalação da solução intravenosa de aminoácidos. Após a fase basal, o IFG foi determinado aos 120 minutos (fase 1) e após 240 minutos (fase 2);

- Avaliar as variações da creatinina sérica nos três momentos do estudo (basal, fase 1 e fase 2);
- Avaliar as variações de microalbuminúria ( $\mu$ ALB) nos três momentos do estudo (basal, fase 1 e fase 2);
- Avaliar possíveis variações na resistência vascular nas artérias do parênquima renal, identificadas pelo índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) nas artérias interlobares, antes e durante a estimulação com infusão de aminoácidos (basal, fase 1 e fase 2).

#### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Comparar os resultados — creatinina plasmática, microalbuminúria, índice de filtração glomerular, presença de RFR (variação maior que 10% no IFG durante o estímulo), volume urinário, padrão de perfusão pelo PWD, índice de resistividade — obtidos nas diferentes fases do estudo (basal, fase 1 e fase 2), considerando-se todos os pacientes do estudo;
- Comparar os resultados das variáveis nas diferentes fases do estudo, considerando-se os pacientes com diferentes escores de perfusão pelo *Power Doppler* no momento de entrada (fase basal);
- Descrever o comportamento das variáveis IFG, RFR, creatinina, volume urinário, microalbuminúria, índice de resistividade (IR) antes e durante a infusão de aminoácidos, considerando-se os pacientes do mesmo grupo de perfusão pelo PWD;
- Correlacionar os padrões do PWD com a maneira por que os pacientes respondem ao estímulo com infusão intravenosa de aminoácidos.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 TRANSPLANTE RENAL

O primeiro transplante renal bem-sucedido ocorreu no Hospital Peter Bent Brigham, em 1954, com o implante de um rim de doador gêmeo idêntico saudável em um paciente jovem com insuficiência renal crônica (MERRIL et al., 1956). Esse evento precedeu por alguns anos a técnica de hemodiálise crônica ambulatorial e trouxe esperança aos pacientes com insuficiência renal terminal (IRT), apesar de a maioria dos pacientes não ter um doador gêmeo idêntico para garantir o pleno sucesso de um enxerto.

O emprego do transplante renal para tratamento da insuficiência renal crônica difundiu-se rapidamente depois que TERASAKI et al., em 1966, iniciaram os testes de tipagem de antígenos de histocompatibilidade (HLA). Isso foi de importância fundamental no processo de seleção de doadores, comprovando-se a relação da rejeição hiperaguda à pré-existência de anticorpos humorais contra células do doador (KISSMEYER-NILSEN et al., 1966).

Um alotransplante bem-sucedido altera a história de um paciente com IRT, melhora sua qualidade de vida e aumenta de maneira considerável sua sobrevivência (KAUFMAN et al., 1993; EVANS et al., 1985; LAUPACIS et al., 1996; RUSSEL et al., 1992). O êxito está relacionado com o baixo estresse emocional e maior bem-estar, constatados quando se utilizam parâmetros de medidas quantitativas comparados a dados fornecidos por centros de hemodiálise, com os pacientes em regime de diálise peritoneal ambulatorial (CAMERON et al., 2000).

A mortalidade, a longo prazo, é 48% a 82 % menor nos pacientes que recebem transplante em relação aos que esperam na fila do transplante. Os mais beneficiados são os pacientes brancos e jovens, entre 20 e 39 anos, e pacientes jovens diabéticos (THEODORE et al., 2001).

Graças ao advento das drogas imunossupressoras, os pacientes com transplante renal apresentaram redução do número de episódios de rejeição, com

maior sobrevivência dos rins transplantados (CHAN et al., 2001). O aumento no número de pacientes que recebem transplante requer maior cuidado e monitorização a longo prazo, o que é um desafio permanente. Segundo estimativa do *United Network for Organ Sharing* (UNOS), realizada entre 1995 e 1996, a vida média dos enxertos de doadores vivos é de 15,3 anos e 10,4 anos para rins de cadáveres (KREIS et al., 2001).

Aumentando o número de casos de sucesso a curto prazo, cresce também o número de casos bem-sucedidos a longo prazo, com maior número de pacientes portadores de enxertos funcionantes. Estimava-se, em 2001, a existência de cerca de 100.000 pessoas nos Estados Unidos da América com enxertos renais em funcionamento, segundo dados do *United States Renal Data System*, USRDS (CHOEN et al., 2001).

A nefropatia crônica do enxerto (NCE), porém, ainda é a maior causa de perda do transplante, e sua detecção precoce é desejável para evitar o dano irreversível do enxerto (KREIS et al., 2001). Novas técnicas que utilizam ultrassonografia com *Doppler* estão sendo desenvolvidas na tentativa de identificar precocemente (NANKIVELL et al., 2002).

### 2.1.1 Monitorização do Transplante Renal

Na vida do paciente que recebe o enxerto renal, a alta hospitalar não representa o fim de uma história, mas sim o início de um novo capítulo. Quanto à fase imediatamente após o procedimento cirúrgico, já estão descritos e são bem conhecidos a rejeição, os riscos de infecção oportunista e a toxicidade das drogas imunossupressoras. A vigilância clínica é inequívoca e de extrema relevância. Apesar da probabilidade de que esses fenômenos ocorram com menor frequência com o passar do tempo, a vigilância deve ser contínua ao longo do tempo e os possíveis problemas monitorados e antecipados. Ao longo do tempo, a função renal se deteriorará em muitos pacientes, exigindo um programa contínuo de promoção de

saúde e educação continuada para o paciente e equipe médica, com a utilização de intervenções terapêuticas sempre que um problema for identificado ou previsto.

Em razão da maior sobrevida dos enxertos renais e dos pacientes que os recebem (BRAUN et al., 2002), a equipe médica deverá constantemente estar atenta, oferecendo acompanhamento apropriado. A *American Society of Transplantation – Clinical Practice Guidelines Committee* publicou, recentemente, recomendações para o acompanhamento dos pacientes que receberam transplante renal. Na publicação, os autores referiram que, embora os níveis de morbidade e mortalidade associados ao transplante renal e ao tratamento com imunossupressores sejam altos, muitas complicações pós-transplante podem ser prevenidas, ou eficazmente tratadas, quando identificadas precocemente (KASISKE et al., 2000).

## 2.2 CREATININA PLASMÁTICA

A dosagem seriada da creatinina plasmática tem reconhecido papel na detecção de anormalidades na função renal e faz parte da rotina de acompanhamento dos pacientes transplantados, pois, como um marcador primário da função renal, acompanha-a e a monitoriza, identificando precocemente alguma forma de agressão renal.

A creatinina é eliminada do plasma por filtração glomerular e não é absorvida nos túbulos em grau significativo, o que faz sua velocidade de depuração ser mais elevada do que a da uréia, cuja reabsorção nos túbulos atinge, em condições normais, até 40% do que é filtrado nos glomérulos. Além disso, quando os níveis de creatinina no plasma ultrapassam seu valor normal, o rim pode eliminar essa substância por secreção tubular ativa. Por conseguinte, as elevações da taxa de creatinina no sangue são, em geral, mais tardias do que as da uréia. As taxas normais de creatinina no plasma ou soro são de 1 a 2 mg/100 ml. O fato de as elevações das taxas de creatinina serem mais tardias do que as de uréia tem particular interesse no prognóstico dos quadros de insuficiência renal acompanhados de uremia.

Com a elevação da creatinina há, em geral, um decréscimo na função renal. Os níveis séricos de Cr nos dez primeiros dias pós-transplante são altamente preditivos de ocorrência de episódios futuros de rejeição crônica. MONACO et al., em 1999, observaram que 32% dos pacientes com função renal alterada (Cr > 2 mg/dl), em seis meses pós-transplante, tiveram níveis elevados de creatinina sérica nos primeiros dias. Já SETTERBERG et al. e ISHIKAWA et al., no ano 2000, descreveram uma forte relação entre os níveis iniciais de Cr pós-transplante e episódios de rejeição aguda.

HUMAR et al. descreveram que variações nos níveis basais de creatinina > 0,5 mg/dl e >1,0 mg/dl após seis semanas de um episódio de rejeição aguda, correlacionam-se positivamente com risco de desenvolver nefropatia crônica do enxerto (NCE).

Com base em um estudo realizado na análise dos registros da Universidade da Califórnia (UCLA), desde 1984, e no registro do estudo UNOS, desde 1987, demonstrou-se que a creatinina sérica foi um indicador acurado na avaliação seqüencial da sobrevida dos enxertos renais. Notou-se uma queda de 7% na sobrevida dos enxertos a cada aumento de 1mg na creatinina sérica acima de 2 mg/dl (TERASKI P.I. et al., 1991).

Recente análise de 105.743 transplantes pelo UNOS (2001) mostrou que os níveis de creatinina de seis meses a um ano pós-transplante correlacionam-se com a sobrevida destes a longo prazo. Níveis séricos de Cr > 1,5 mg/dl e uma variação  $\geq 0,3$ , no período entre seis meses e um ano pós-transplante, correlacionam-se com baixa longevidade do enxerto (JOHNSON et al., 2001).

Seguindo a linha de importância preditiva, MEIER-KRIESSCHE et al., em abril de 2003, afirmaram, baseados na análise de 58.900 pacientes adultos com primeiro transplante, que os níveis de creatinina plasmática superiores a 1,5 mg/dl no primeiro ano pós-transplante têm forte associação com óbito por doença cardiovascular nos pacientes transplantados, independentemente de outros fatores de risco conhecidos.

Os níveis de Cr pré-transplante também parecem ser importantes. O consenso do Instituto Nacional de Saúde Norte-Americano sobre morbidade e mortalidade na diálise, estabelecido em 1994, recomendou o encaminhamento do paciente para o nefrologista com creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl para mulheres

e 2,0 mg/dl para homens, com o objetivo de se oferecer um melhor acompanhamento a esses pacientes no período antes da diálise (STEINMAN et al., 2001).

Os níveis de creatinina elevados nos primeiros seis meses juntamente com o tempo de isquemia fria, idade elevada do doador e episódios prévios de rejeição são fatores de risco para o desenvolvimento da nefropatia crônica do enxerto. Existem, contudo, alguns inconvenientes quanto à monitorização seriada da creatinina, já que ela pode elevar-se em outras situações, como: complicações clínicas sistêmicas, vasculares e urinárias, e não somente quando há falência do enxerto.

### 2.3 MICROALBUMINÚRIA

Recentes estudos têm demonstrado a importância da microalbuminúria no acompanhamento clínico de alguns pacientes portadores ou não de doenças que cursam com comprometimento renal, como diabetes e hipertensão arterial sistêmica, com grande valor prognóstico evolutivo (ROEST et al., 2001; GRESTEIN et al., 2001 e HILLEGGE et al., 2002).

Define-se tradicionalmente microalbuminúria como uma excreção urinária de albumina entre 30 a 299 mg/dia (HALIMI et al., 2001). Uma medida em uma amostra de urina pode ser usada para se estimar aproximadamente o nível da excreção de albumina na urina de 24 horas, sendo geralmente aceito que sua medida seja calculada baseada nos níveis de excreção de creatinina para 30 a 299 µg/mg. Contudo, deve-se lembrar que tal definição não considera a diferença nas massas corporais entre homens e mulheres. Por exemplo, mulheres têm, em média, massa corporal menor do que a dos homens; conseqüentemente, produzem menos creatinina ao dia, corrigindo-se, portanto, a microalbuminúria pela creatinina maior do que os homens para uma mesma concentração urinária de albumina. Por esta razão, alguns autores têm tido o refinamento de definir microalbuminúria levando em conta o sexo, para então definir os valores de referência. Deste modo, WARRAM et al., em 1996, sugeriram que os valores de microalbuminúria sejam definidos como a perda de albumina pela urina de 17 a 250 µg/mg de creatinina para os homens e de 25 a 355 µg/mg para as mulheres.



O *National Health and Nutrition Examination Survey* estudou a prevalência de  $\mu$ ALB nos Estados Unidos da América pelos critérios tradicionais, sem levar em conta o sexo, e observaram maior tendência nas mulheres em perder albumina pela urina, mas, quando utilizados os critérios específicos para cada sexo, não se observou diferença estatística entre os grupos separados pelo sexo (KNIGHT et al., 2003).

O peso corporal pode ter uma influência importante. Mulheres obesas, por exemplo, que tenham em média peso de 100 Kg, apresentam 32% desse excesso de peso representado por massa magra (FOSTER et al., 1988). Esse adicional de massa magra é basicamente composto por massa muscular, o que contribui para um aumento na produção de creatinina. Tal fenômeno foi observado por KNIGHT et al. (2003), em pacientes sem diabetes e sem hipertensão arterial sistêmica. O aumento do índice de massa corporal pode estar significativamente associado a um decréscimo do risco de  $\mu$ ALB associada ao sexo, presumivelmente por aumentar a excreção urinária de creatinina, eliminando as diferenças observadas entre homens e mulheres.

Outro ponto a ser considerado na interpretação da  $\mu$ ALB corrigida pela creatinina é a idade. O aumento da idade proporciona uma diminuição da massa magra, que, progressivamente, é substituída por gordura. Desta forma, a produção endógena de creatinina diminui nos indivíduos idosos. Portanto, a  $\mu$ ALB corrigida pela creatinina pode ser relativamente maior nos idosos quando comparada a indivíduos jovens.

Mesmo após essas considerações, deve-se utilizar como parâmetro de referência os níveis de  $\mu$ ALB corrigidos pela creatinina urinária. É de fácil realização e o mais importante é que tem valor no prognóstico clínico, conforme demonstrado pelo estudo *Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes* —MICRO. Esse estudo avaliou a associação entre albuminúria e o risco de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco, com e sem diabetes. Observando que níveis urinários de albumina maior ou igual a 18  $\mu$ g/mg de Cr para ambos os sexos —estariam associados a um aumento no risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e óbito, por evento cardiovascular (GERTEIN et al., 2001; YUSUF et al., 2000).

A determinação dos níveis de  $\mu$ ALB como marcador de risco para eventos cardiovasculares e de função renal em pacientes transplantados é diferente dos encontrados na população geral. Episódios prévios de rejeição foram mais freqüentemente observados em pacientes que apresentavam  $\mu$ ALB do que entre os que não apresentavam, mesmo com função renal semelhante (45,7% contra 17,2%  $p=0,01$ ), sugerindo que a microalbuminúria pode ser um marcador de lesão renal subclínica secundária à agressão imunologicamente mediada (HALIMI et al., 2001).

## 2.4 RESERVA FUNCIONAL RENAL

Há muito tempo se sabe que a ingestão aguda de alimentos com alto valor protéico causa um aumento do fluxo sanguíneo para os rins, do fluxo plasmático renal (FPR) e da taxa de filtração glomerular. Esse aumento atinge níveis em torno de 25% a 60%, em poucas horas. Tais alterações não foram observadas com alimentos ricos em carboidratos ou com alimentos gordurosos, evidenciando que tal resposta é devida ao componente protéico, responsável por essa alteração na hemodinâmica renal, gerando vasodilatação e hiperfiltração (BERGSTROM et al., 1985; BOSCH et al., 1986; O'CONNOR et al., 1976; PREMEN et al., 1985; WOODS et al., 1991; SHANNON et al., 1932).

O incremento de FPR e IFG em resposta ao estímulo causado pela proteína tem sido chamado de “reserva renal”, uma vez que mostra uma estimativa da máxima vasodilatação renal e conseqüente aumento da filtração glomerular.

A reserva funcional renal (RFR) foi descrita pela primeira vez por BOSCH et al. (1983), quando foram encontradas variações diurnas na depuração de creatinina, correlacionadas com os horários das refeições, considerando a depuração de 24 horas o valor médio dessas variações. Estudaram-se 13 indivíduos com idade variando entre 25 e 30 anos, com a medida da depuração de creatinina em 24 horas. Naqueles com ingestão protéica regular, a creatinina plasmática em jejum foi de  $0,97 \pm 0,12$  mg/dl e a excreção urinária de creatinina de  $1.519 \pm 302$  mg/24 h, com depuração média de  $110,4 \pm 13,1$  ml/min. Nos vegetarianos, a depuração de creatinina foi significativamente menor, com média de  $67,9 \pm 22,9$  ml/min, bem

como a excreção urinária de creatinina, de 831 +/- 287 mg/24 h; já os níveis de creatinina plasmática também foram menores, sem atingirem, porém, significância estatística. Observou-se também um progressivo aumento na depuração de creatinina quando se aumentou a ingestão protéica nos indivíduos normais, com 40g de proteína ao dia. A depuração foi de 101,4 +/- 8,6 ml/min, de 107,5 +/- 10,5 ml/min e de 127,0 +/- 14,3 ml/min, respectivamente, com 70 g e 90 g. Tais achados confirmaram a influência de ingestão protéica no IFG e a capacidade do rim em aumentar sua capacidade de funcionamento sob certas exigências, dando a noção de reserva funcional renal, o que pode ser usado como um teste clínico para avaliar a hipótese de hiperfiltração e seu papel na progressão da doença renal.

É sabido que várias condições implicam em um aumento do IFG e do FPR, como: ingestão protéica via oral ou infusão parenteral de aminoácidos, gravidez, queimaduras, diabetes mellitus e hipertrofia renal compensatória. FLANIGAN et al. (1968) demonstraram que indivíduos normais submetidos a nefrectomia unilateral apresentavam um aumento transitório de 70% no IFG, sendo esta elevação o resultado do estado de vasodilatação no rim remanescente. O volume renal aumenta principalmente no primeiro ano após o transplante. Portanto, o rim transplantado estaria em um estado constante de hiperfiltração, já que se estabelece uma hipertrofia compensatória.

O interesse pela RFR, sem dúvida, foi desencadeado por pesquisa (na Universidade de Harvard) sobre os efeitos nocivos da hiperfiltração associada à idade levando à esclerose glomerular, o que foi observado em modelos experimentais. Tais efeitos poderiam ser intensificados pelo aumento na pressão e fluxo intra-renal associado a uma alimentação arbitrária e que, na ausência de diabetes, doença renal primária ou perda cirúrgica da massa renal, não seriam tão desastrosos e ainda aceitáveis (HOSTETTER et al., 1981; BRENNER et al., 1982; HOSTETTER et al., 1982). Entretanto, elevações mais acentuadas na pressão e fluxo intra-renal podem acelerar o desenvolvimento de esclerose glomerular, levando à perda progressiva da função renal quando situações como as acima descritas estiverem presentes. É o que poderia acontecer no rim transplantado que sofre uma hipertrofia compensatória para manter o equilíbrio funcional do receptor. FLANIGAN

et al. (1968) demonstraram que indivíduos normais submetidos à nefrectomia unilateral apresentavam um aumento transitório de 70% no IFG, sendo esta elevação o resultado do estado de vasodilatação no rim remanescente.

Quando o paciente recebe seu "novo" rim, recebe também a chance de ter novamente uma vida normal, inclusive com dieta liberada para consumo habitual de proteína. Isto poderia gerar ou manter os mecanismos hemodinâmicos que contribuem para a progressão da lesão renal a longo prazo, o que levaria à inexorável perda da função renal e potencial falência do enxerto ao longo dos anos. Quando se está diante de um paciente com doença renal ou com doença sistêmica com potencial comprometimento renal, é fácil instituir medidas adicionais que enfoquem a prevenção do aumento do fluxo e pressão glomerulares, num esforço de conter a evolução progressiva da doença renal clínica, como a redução de ingestão protéica no curso da doença renal (ADDIS et al.,1948). Para o paciente transplantado, porém, passa a ser uma atitude menos aceitável.

A reserva funcional renal não é um indicador da quantidade de tecido renal remanescente. No entanto, sua determinação pode ser uma fração constante de IFG, ou pode, ainda, diminuir mais rapidamente do que o IFG. Em ambas as situações, ela não serve como marcador da função renal. Considerando-se a hipótese de que a hiperfiltração seja nociva para o tecido renal remanescente, pode-se aventar a prescrição de uma dieta baixa em proteínas a fim de se evitar a hiperfiltração. Não existem estudos de RFR em rins transplantados com monitorização da resposta vascular hemodinâmica que ocorre nestes casos. Assim, o conhecimento e o entendimento de como esse processo ocorre nos enxertos poderia ajudar a monitorar e a atender de maneira complementar o paciente outrora portador de doença renal, hoje portador "saúdável" de um rim transplantado.

#### 2.4.1 Reserva Funcional Renal em Rim Único

No acompanhamento de pacientes com nefrectomia unilateral, o rim remanescente sofre uma hipertrofia compensatória. Esta é uma situação de especial interesse, já que o rim que permanece poderia sofrer glomeruloesclerose progressiva e eventual falência, quando se leva em consideração a teoria de hiperfiltração, sendo progressivo o dano glomerular. Alguns estudos com doadores renais submetidos a estímulos para avaliar a presença de reserva renal apresentaram resposta mais atenuada do que os portadores dos rins nativos, quando usada a depuração de creatinina para o cálculo do índice de filtração glomerular (RODRÍGUEZ-ITURBE et al., 1985). TAPSON et al., em 1986, observaram reserva funcional renal normal em pacientes com nefrectomia unilateral, todavia, sem grupo-controle para validar o estudo. Entretanto, RUGUI et al., em 1986, descreveram que a RFR ainda parece estar presente quando indivíduos com um único rim têm diminuição da função.

Realizaram-se vários estudos de RFR em pacientes transplantados renais, mas os resultados diferem entre si. Ao contrário de FUJIMORI et al. (1989), ZUCALÁ et al. (1990) encontraram diminuição na RFR em transplantados renais com altos níveis de ciclosporina A ou hipertensão. Essa discrepância de resultados pode ser devida à ausência de testes de RFR padronizados ou ao uso de protocolos diferentes. A fim de minimizar essas variáveis de confusão, FAGUGLI et al. (1998) avaliaram RFR em transplantados renais e analisaram os possíveis mecanismos de redução da RFR por meio da dosagem de hormônios que podem afetar a hemodinâmica renal, como a renina, prostaglandinas e o tromboxane. Foram estudados 8 controles e 25 transplantados renais, cuja inclusão na pesquisa obedeceu aos critérios de idade entre 18 e 60 anos, depuração de creatinina > 50 ml/min, bom controle da pressão arterial (com ou sem drogas) e ausência de episódios de rejeição aguda no ano anterior ao estudo. Os 25 pacientes foram divididos em dois grupos, com base na presença ou ausência de RFR. A ausência de RFR em alguns pacientes foi interpretada como um indicador de hiperfiltração, sustentada por desequilíbrio dos hormônios vasoativos, tais como os derivados do metabolismo do ácido aracdônico (FAGUGLI et al., 1998).

## 2.4.2 Avaliação da RFR: Manobras que Aumentam o Fluxo Plasmático Renal e o Índice de Filtração Glomerular

Várias manobras podem aumentar o IFG e a RFR, como: ingestão de proteínas via oral, infusão de aminoácidos, infusão de glucagon e infusão de dopamina. No entanto, parece não ser possível distinguir entre a estimulação máxima e submáxima do IFG e, por consequência, da RFR.

Uma carga de proteína via oral foi utilizada pela primeira vez por PITTS et al., em 1944, sendo sistematicamente utilizada por BOSCH et al. desde 1983, com a administração de aproximadamente 70 a 80 g de proteína em forma de carne de gado cozida, ingerida em um período de 30 minutos. Os maiores aumentos no IFG e do FPR foram obtidos após 1 a 2 horas da ingestão. O mesmo foi observado por HOSTETTER et al., em 1986, com a utilização de cerca de 3,5 g de carne magra de gado para cada quilo de peso corporal. Pode-se, também, utilizar a infusão intravenosa de aminoácidos, como feito por PITTS et al. desde os primeiros trabalhos, em 1944. A taxa de administração variaram entre 1 e 8 mg / kg/min, e a duração da infusão, entre 45 minutos e 18 horas. Os valores máximos do IFG e FPR foram obtidos entre 15 minutos e 180 minutos após o início da infusão. Apesar da possibilidade da utilização de aminoácidos únicos isolados, como a alanina, arginina e a glicina, descrita por AMIEL et al. (1992), a praticidade e menor custo da mistura de aminoácidos detêm a preferência dos pesquisadores.

A infusão intravenosa de glucagon na dose de 4 ng/kg/min também aumenta o FPR e o IFG, como observado por LEVY e STARR, em 1972. Já com a infusão da dopamina, o aumento do IFG é menos acentuado do que o aumento do FPR, que é maior. Quando, porém, a dopamina é infundida simultaneamente com aminoácidos, observa-se um efeito aditivo na hemodinâmica renal (TERWEE et al., 1986).

A mensuração prática do IFG pode ser alcançada com qualquer um dos quatro estímulos mencionados. A depuração da creatinina, da inulina ou da polifruetosamina e do paramino-hipurato é aferida antes, durante e após o estímulo, para que os cálculos possam ser realizados. A ingestão hídrica constante durante o

processo é útil para garantir um débito urinário de forma a minimizar erros relacionados ao esvaziamento vesical incompleto (AMIEL et al., 1992).

### 2.4.3 Mecanismos que Levam ao Funcionamento da Reserva Funcional Renal

#### 2.4.3.1 Alterações de retroalimentação tubuloglomerular

SENEY e WRIGHT (1985) demonstraram, de maneira experimental, que a utilização a longo prazo de uma dieta rica em proteína diminuía o mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular em razão de um menor estímulo na mácula densa, como consequência do aumento na reabsorção de sódio e cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle. BOUBY et al., em 1988, deram uma explicação para a reabsorção aumentada de sódio e cloreto ao demonstrar que uma dieta rica em proteínas poderia induzir a hiperfluxo no ramo ascendente. Deve-se notar, entretanto, que, apesar da importância desses achados resultantes da administração por longo tempo de dieta hiperprotéica, eles não explicam o aumento agudo no FPR e na RFR observados nos primeiros minutos após a ingestão de carga protéica oral ou infusão de aminoácidos (VIBERTI et al., 1987).

Atualmente dois mecanismos, o transporte tubular e a retroalimentação tubuloglomerular, são expressos como os mais importantes mediadores da vasodilatação estimuladas pela sobrecarga de aminoácidos. Nesta situação, um aumento nos níveis séricos de aminoácidos resultaria num aumento na carga filtrada de aminoácidos em um dado nível de IFG. Já que aminoácidos e sódio são co-transportados no túbulo proximal, a reabsorção proximal de cloreto de sódio também se elevaria, resultando numa diminuição do cloreto de sódio no túbulo distal e mácula densa. Pelo mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular, isso induziria a um sinal que leva a uma vasodilatação arteriolar aferente e correspondente aumento do fluxo sanguíneo renal e do IFG (NAVAR et al., 1982; CLARIS-APPIANI, 1988).

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



#### 2.4.3.2 Hormônio do crescimento

KNOFF et al. demonstraram, em 1965, um aumento rápido e transitório na secreção do hormônio de crescimento após carga de aminoácidos e também que sua administração leva a um aumento do FPR e do IFG. Entretanto, HIRSCHBERG et al. (1989) comprovaram que esse aumento do IFG é tardio e secundário a um aumento na liberação de IGF-1. De fato, a infusão de IGF-1 em rato mostrou aumentar o IFG e o IFPR, efeito esse que pode ser bloqueado por um antiinflamatório não esteróide (indometacina), mas não por um análogo do hormônio de crescimento (somatostatina). Contudo, WADA et al., em 1991, observaram que o FPR e o IFG podem elevar-se em resposta ao estímulo com proteínas na ausência de uma elevação plasmática do hormônio de crescimento em pacientes com deficiência de tal hormônio. Desse modo, o hormônio do crescimento não tem sido visto como um mediador potente neste processo.

#### 2.4.3.3 Glucagon

O principal fator discutido como mediador da hemodinâmica renal como resposta a aminoácidos e proteína é o glucagon (CASTELLINO et al., 1990). Contudo, tal participação parece não ter um papel primário nesse processo, já que o aumento do FPR e IFG não é paralelo ao aumento dos níveis plasmáticos de glucagon, que permanecem elevados mesmo que os níveis do IFG já tenham retornado aos níveis basais (WOODS et al, 1991; DE SANTO et al, 1992).

Ainda se desconhece o mecanismo pelo qual o glucagon exerce seu efeito. Sugeriu-se um efeito direto na vascularização renal, a partir dos resultados obtidos por OKAMURA et al, 1986, que mostraram um relaxamento na parede arterial das artérias intra-renais isoladas, induzido por hormônios, possivelmente através da geração de AMP cíclico. Entretanto, quando infundido diretamente na artéria renal, o glucagon não alterou o FPR e o IFG em humanos, sugerindo um possível efeito

indireto, talvez hepático, independente da liberação de glicose na circulação (PREMEN, 1987).

A participação do glucagon na RFR se baseia em quatro evidências: (a) a administração de aminoácidos estimula a liberação de glucagon pelas células pancreáticas; (b) o glucagon exógeno mimetiza o efeito hemodinâmico dos aminoácidos nos rins; (c) o bloqueio da liberação endógena de glucagon pela somatostatina evita o aumento do FPR e do IFG induzido pelos aminoácidos; (d) a infusão de aminoácidos não aumenta o IFG ou o FPR em pacientes pancreatectomizados, enquanto o glucagon exógeno aumenta o IFG (FRIDLANDER et al., 1990; PREMEN et al., 1990).

Finalmente, verificou-se que o glucagon também pode atuar por meio da alteração na retroalimentação tubuloglomerular, aumentando a reabsorção de sódio e cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle (BAILLY et al., 1984; AMIEL et al., 1992).

Contudo, a importância do glucagon na resposta hemodinâmica renal ao estímulo com aminoácidos permanece incerta. Alguns autores sugerem que seu papel é indefinido, não sendo visto como um mediador primário dessa resposta (CASTELLINO et al., 1988; PREMEN et al., 1990).

#### 2.4.3.4 Influência do fígado

Sugeriu-se a influência do fígado na hemodinâmica renal pelos seguintes fatores: (a) a infusão portal de aminoácidos induz vasodilatação renal; (b) a infusão de aminoácidos não afetou o IFG em pacientes que apresentavam hepatopatia; (c) o glucagon foi incapaz de aumentar o IFG em modelos experimentais com cirrose e ascite (ALVESTRAND e BERGSTRÖM, 1984; PREMEN, 1986). ZIMMERMAN et al., em 1988, na tentativa de identificar a participação do fígado na vascularização renal, isolaram um fator semelhante à serotonina no sangue hepático, que aumentava a

tensão contrátil das vênulas gástricas; além disso, observaram que a concentração desse fator aumentava quando o sangue era coletado após infusão intragástrica de aminoácidos. Desta forma, o fígado estaria envolvido no ciclo de atuação do glucagon na vascularização renal.

#### 2.4.3.5 Prostaglandinas

As prostaglandinas são mediadores do aumento do FPR e do IFG causado pela ingestão protéica ou infusão intravenosa de aminoácidos, como evidenciado por LEVINE et al., em 1986, em modelos experimentais, em que a inibição da síntese de prostaglandinas evitava os efeitos hemodinâmicos provocados pela sobrecarga de albumina. O mesmo foi demonstrado em seres humanos, por HIRSCHBERG et al., 1988, e, além disso, essa mesma inibição das prostaglandinas evitava o aumento no FPR e no IFG induzido pelo glucagon.

KNAUSS e ABOUD, em 1986, demonstraram a existência da interação entre as prostaglandinas e a serotonina, evidenciando que esta estimula a síntese de PGE 2 e prostaciclina nas células mesangiais. Segundo BLACKHEAR et al. (1986), a inibição da síntese de prostaglandinas reverte a vasodilatação renal induzida pela serotonina em vasoconstrição sustentada. Deste modo, as prostaglandinas agem como mediadores da resposta vascular ao estímulo das proteínas.

#### 2.4.3.6 Óxido nítrico

Substâncias que induzem a produção de óxido nítrico apresentam marcantes efeitos hemodinâmicos renais, como a bradicinina e a acetilcolina, sugerindo um possível papel dessa substância na vasodilatação e hiperfiltração renais associadas à infusão de aminoácidos, ingestão de carne vermelha e de dietas

hiperprotéicas. Os dados obtidos a partir da inibição em longo e em curto prazo da síntese de óxido nítrico através de análogos de L-arginina fornecem grande evidência para a hipótese. Também se demonstrou que a maior quantidade de óxido nítrico em razão da maior disponibilidade do óxido nítrico sintetase endotelial contribui para a gênese da hiperfiltração glomerular em fase precoce da nefropatia diabética (VEELKEN et al., 2000). A produção de óxido nítrico é provavelmente um dos componentes de uma série de eventos que envolvem hormônios intestinais e pancreáticos e outros fatores gerados localmente. Assim, a modulação da L-arginina dietética poderá ser uma importante intervenção terapêutica na prevenção da lesão renal aguda ou crônica (KING, 1995).

Baseados em relatos que demonstraram a ativação de citocinas mediadas pelo ácido nítrico sintetase durante o processo de diálise, ERKAN et al. (2002) estudaram o papel do ácido nítrico como agente vasoativo na regulação da pressão arterial sistêmica em pacientes submetidos a programa de hemodiálise, já que alterações na regulação da pressão arterial nesses pacientes estavam associadas a um aumento na morbidade e mortalidade. Observaram-se altos níveis de produtos do metabolismo do ácido nítrico em pacientes que apresentavam hipotensão e baixos níveis nos que apresentavam resposta hipertensiva, sugerindo uma grande influência do ácido nítrico no controle dos níveis pressóricos.

#### 2.4.3.7 Efeito multifatorial

As modificações hemodinâmicas podem de fato envolver outros fatores. Deste modo, CASTELLINO et al. (1988) concluíram em um estudo experimental em cães que o aumento do FPR e do IFG necessita da existência simultânea de hiperaminoacidemia e concentrações circulantes aumentadas de hormônios de crescimento glucagon e insulina. Assim, são muitos os fatores envolvidos neste complexo processo da resposta vascular renal ao estímulo com aminoácidos.

#### 2.4.4 O Significado da Reserva Funcional Renal

O rim humano normal não trabalha na sua capacidade máxima e, sob certas condições, adapta-se e pode alcançar uma hiperfiltração. Tal capacidade adaptativa geralmente não é perdida durante as doenças, contudo a magnitude da resposta de hiperfiltração cai proporcionalmente à reserva funcional renal. O conceito de tentar poupar essa hiperfiltração é verdadeiro, mas, sem dúvida, limitado.

Em vista da hipótese de que o RFR se correlacione diretamente com o número de glomérulos funcionantes e inversamente com o número de glomérulos lesados, HOSTETTER et al. (1981) e ZUCCALÁ et al. (1989) avaliaram a RFR em pacientes com glomerulonefrite (GN), demonstrada em biópsia. Os dados obtidos não confirmaram que a RFR esteja necessariamente diminuída ou ausente em pacientes com número reduzido de glomérulos funcionantes nem suportam a hipótese de hiperfiltração constante nos glomérulos remanescentes. As conclusões obtidas de outros estudos realizados na superfície glomerular de algumas cepas de ratos após nefrectomia extensa podem não ser aplicáveis aos glomérulos humanos, e outros fatores, além da hiperfiltração, podem contribuir para a progressão da insuficiência renal (ZUCCALÁ et al., 1989).

Pelos resultados descritos por BOSCH et al., em 1994, os autores concluem que a função glomerular e tubular na nefropatia por IgA, sem síndrome nefrótica, não estão significativamente diminuídas quando comparadas à de indivíduos saudáveis, e que uma RFR quase normal pode ser aferida, apesar das diversas alterações da biópsia renal. Entretanto, consideram necessários estudos prospectivos longitudinais para estimar a progressão e o prognóstico da doença. Por outro lado, em pacientes com nefropatia por IgA, a perda da RFR pode ser atribuída a uma deterioração intrínseca da responsividade renal à administração de aminoácidos, que caracteriza as formas mais graves de lesão glomerular (PLUVIO et al., 1996).

THOMAS et al, em 1994, ao descrever o significado da reserva renal, afirmam que a RFR parece estar ausente ou atenuada nas situações em que o rim esteja em máxima estimulação, isto é, na hiperfiltração dos diabéticos e possivelmente nos doadores vivos portadores de rim único. É aceitável nesses

grupos que apresentam hiperfiltração prolongada que o dano renal possa não ser imediato, podendo a hiperfiltração contribuir para a progressão da lesão renal quando há uma doença de base, e, nessa situação, a perda da RFR poderá ser utilizada como marcador do estado de hiperfiltração. Caso a resposta não seja o reflexo da real reserva funcional, então se deve considerar como um mecanismo de adaptação.

Em suma, o comportamento da evolução da RFR, quando o IFG basal está decrescendo em razão de doença renal outra que não o diabetes mellitus, parece basear-se no fato de que a RFR diminui proporcionalmente mais do que o IFG, chegando a um valor "zero" por ocasião de um valor qualquer diminuído do IFG. Realizaram-se vários estudos em pacientes sadios (BOSCH et al., 1983; BOSCH et al., 1984; BOSCH et al., 1986), em nefrectomizados (RODRÍGUEZ-ITURBE et al., 1985; TAPSON et al., 1986; RUGUI et al., 1986), em transplantados renais (FAGUGLI et al., 1998) e em portadores da nefropatia por IgA (BEUKHOF et al., 1985; BACH et al., 1994; PLUVIO et al., 1996). Os resultados levaram a crer que a RFR poderia extinguir-se quando os valores do IRG fossem menores do que 50-70 ml/min. Entretanto, os resultados obtidos a partir de pacientes com número reduzido de glomérulos funcionantes (ZUCALÁ et al., 1989) indicam que a RFR é uma fração constante do IFG. Talvez seja possível que as diferentes doenças renais não afetem da mesma forma o comportamento da RFR, o que torna necessária maior investigação para documentar o padrão de alteração da RFR nas diferentes doenças e na evolução da história natural do rim transplantado.

## 2.5 ULTRA-SONOGRAFIA VASCULAR COM *DOPPLER* COLORIDO (UVDC)

As diversas aplicações clínicas atuais, no diagnóstico vascular não-invasivo, resultaram do esforço conjunto de médicos e engenheiros, a partir do final da década de 1950, no estudo dos vasos sangüíneos, com técnicas promissoras utilizando o ultra-som.

SATOMURA (1959) demonstrou que o ultra-som poderia ser transmitido através da pele intacta e assim detectar fluxo sangüíneo, utilizando, para tanto, o efeito *Doppler*. Apesar do próprio autor não reconhecer grandes aplicações para a sua observação, a importância da descoberta foi valorizada por um grupo de

pesquisadores da Universidade de Washington. STRANDNESS Jr. et al. (1967) desenvolveram o primeiro protótipo de equipamento de *Doppler* (Doptone<sup>R</sup>), utilizado para aplicações clínicas em seres humanos, com o objetivo de estudar inicialmente a vitalidade fetal, sendo aplicado posteriormente para avaliar as doenças vasculares periféricas.

A técnica *Doppler*, inicialmente utilizada para detecção de fluxo, permitia somente a análise auditiva de fluxo unidirecional, impossibilitando estudos fisiológicos mais adequados.

A leitura dos sinais de Doppler em tempo real, através de um analisador de espectros específico (Fast Fourier Transformation) e a possibilidade de seleção do local do vaso a ser analisado (Pulsed Doppler), desenvolvidos por BAKER (1970), possibilitaram que HOKANSON e STRANDNESS Jr. (1971) desenvolvessem um método para tornar visível o lúmen arterial em duas dimensões, utilizando Doppler pulsado, designado de arteriografia ultra-sonográfica.

No entanto, limitações no uso da arteriografia ultra-sonográfica (Doppler pulsado isoladamente) tornaram necessária a visualização anatômica dos vasos pelo ultra-som em modo B e a análise de fluxo pelo Doppler pulsado. Surgiam, então, os primeiros protótipos do Duplex Scan (eco-Doppler), assim denominado por acoplar em um único equipamento a imagem vascular ultra-sonográfica e o estudo fisiológico pelo Doppler. Os primeiros relatos do desenvolvimento do eco-Doppler foram publicados por BARBER, BAKER e STRANDNESS Jr. (1974), aprimorado nas décadas seguintes, com a possibilidade de mapeamento do fluxo em cores (Triplex Scan – eco-Doppler colorido) e da análise de fluxo mais detalhada, independentemente da direção do fluxo (Power Doppler), disponíveis nos equipamentos a partir do final dos anos 80 e início dos anos 90.

### 2.5.1 Critérios Diagnósticos e Acurácia Diagnóstica da UVDC no Estudo do Transplante Renal

A utilização das técnicas de imagem, principalmente o ultra-som (US), tem sido amplamente empregada no acompanhamento dos rins transplantados, para esclarecer complicações cirúrgicas, urológicas e vasculares (TAMBARA FILHO, 1987; YOSHIMURA et al., 1990).

Com a avaliação pelo modo-B (avaliação através da imagem pela escala de cinzas), alterações da ecogenicidade e diferenças corticomedulares podem ser identificadas e monitoradas, incluindo uropatia obstrutiva, coleções perinefróticas, tumefação do enxerto.

A adição do sistema *Doppler* foi um grande auxílio no diagnóstico para as complicações do transplante renal necrose tubular aguda e para a rejeição, pois permite a investigação concomitante em todos os níveis de vascularização do rim, possibilitando o diagnóstico das complicações vasculares do transplante renal (MUTZE et al., 1997).

A ultra-sonografia vascular com *Doppler* colorido tem sido utilizada na detecção da rejeição desde 1979, quando HRICAK et al. empregaram o ultra-som em estudos com cães. HILLMAN et al. acompanharam 25 pacientes transplantados, descrevendo os achados ecográficos da rejeição aguda e crônica relacionados a alterações da textura cortical e da junção corticomedular (HRICAK et al., 1979; HILLMAN et al., 1979).

Estudos em que se utilizou a UVDC (ARIMA et al., 1982) descreveram uma diminuição do fluxo arterial renal com aumento na impedância a jusante, refletida na forma da curva registrada pelo *Doppler* espectral, constituído por um componente diastólico diminuído em relação ao componente sistólico, que ocorria durante os episódios de rejeição.

RIGSBY et al, em 1986, acompanharam 24 pacientes transplantados renais com *eco-Doppler* e biópsia, observando que, durante a rejeição aguda, havia diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo na diástole, com um aumento da proporção entre o pico sistólico e a velocidade diastólica. Mas, como eram dados observacionais, a grande limitação era a subjetividade do exame.

Com o objetivo de tornar mensuráveis esses achados, RIFKIN et al., em 1987, avaliaram de maneira quantitativa a resistência renovascular, por meio da análise da velocidade do fluxo na artéria renal e em seus ramos no parênquima, aplicando a fórmula de Pourcelot, em que se obtém o índice de resistência como resultado da diferença entre a frequência do pico sistólico e a menor frequência diastólica, dividida pela frequência do pico sistólico:



$$IR = \frac{\text{Freq. Pico Sist.} - \text{Freq. Menor Diast.}}{\text{Freq. Pico Sist.}}$$

Essa abordagem confere ao método a objetividade necessária, tendo sido encontrados índices de resistividade (IR) menores que 0,70 como não significativo de rejeição; entre 0,70 e 0,79 como indeterminados e, acima de 0,80 como indicativos de rejeição aguda.

Em outra série, RIGBY et al., também em 1987, investigaram 55 pacientes transplantados e quantificaram os sinais de Doppler na artéria renal e nas artérias segmentar, interlobar e arqueada, aplicando o índice de pulsatilidade, obtido pelo valor resultante da diferença entre o pico da freqüência sistólica e a freqüência diastólica final (mínima), dividida pela freqüência média:

$$IP = \frac{\text{Freq. Pico Sist.} - \text{Freq. Pico Diast. Final}}{\text{Freq. Média}}$$

Comparando os valores dos índices obtidos com os achados histológicos, RIGBY et al. concluíram que a artéria segmentar foi a mais sensível para avaliação; a rejeição vascular acusou maior alteração dos índices, e valores do IP superiores a 1,5 foram indicativos de rejeição aguda em até 79% dos casos, com especificidade de 90%.

A partir de 1990, passou-se a associar o fluxo em cores ao UVD, o que facilitou a identificação da ramificação arterial do rim transplantado. Foram diversos os resultados primariamente descritos, com citações sobre as limitações dos índices de resistividade e pulsatilidade para diferenciar causas de disfunção pós-transplante (RAJASEKER et al., 1991; SAARINEN, 1991) ou, pelo contrário, atribuindo-se grande valor aos índices pela possibilidade de identificar precocemente a rejeição (LEICHTMAN et al., 1989; EVANS et al., 1989; RASMUSSEN e PEDERSEN, 1990). Isso permite a avaliação das velocidades de fluxo e da resistência vascular através do cálculo dos índices de resistividade (IR) nos diferentes níveis da ramificação da vascularização renal, desde a artéria renal principal até as artérias arqueadas do

cortéx renal, o que auxilia em muito na detecção das complicações vasculares (GRENIER et al., 1991; PERRELLA et al., 1990; GENKINS et al., 1989; DON et al., 1989; KELCZ et al., 1990).

A ultra-sonografia vascular com *Doppler* colorido nos transplantes renais é uma modalidade diagnóstica confiável na avaliação da disfunção do enxerto renal. A acurácia desta técnica depende do monitoramento seqüencial dos padrões de fluxo nos transplantes. A UVDC pode ter um importante papel no algoritmo diagnóstico das disfunções do transplante renal. Pode ser rotineiramente utilizada para orientar o manejo clínico, monitorar a resposta terapêutica e avaliar os padrões de fluxo após angioplastia ou revascularização da artéria renal.

A UVDC representa uma técnica diagnóstica confiável na detecção de complicações vasculares pós-operatórias do transplante renal e na identificação de rejeição aguda (RIJHSEN et al., 1982; BARTH et al., 1989; DODD et al., 1991; TAYLOR et al., 1987).

Na identificação da rejeição aguda, utiliza-se a análise dos índices de resistividade (IR) e pulsatilidade (IP), obtidos nas artérias do parênquima renal, com valores aumentados nas artérias interlobares, pois parece ser o local de melhor representatividade. A elevação, porém, não é específica da rejeição aguda, podendo ocorrer na necrose tubular aguda e na toxicidade por ciclosporina, presente, portanto, em várias causas de falência do transplante. Assim, a elevação dos índices ocorre quando há alguma anormalidade presente, mas não é possível definir a etiologia do aumento (PERRELLA et al., 1990; GENKINS et al., 1989; DON et al., 1989; KELCZ et al., 1990). Esses índices, contudo, são influenciados por muitos fatores, alguns até não relacionados com doenças. Por exemplo: local em que o índice é medido, o aumento da pressão intra-abdominal durante a inspiração forçada (manobra de Valsalva), a idade, níveis de pressão arterial sistêmica, glomérulo esclerose diabética e hipertensiva, insuficiência renal aguda e obstrução do trato urinário com hidronefrose (MARTOLINI et al., 1998; TAKANO et al., 2001; SCHWERK et al., 1993; BODDI et al., 1996; RADERMACHER et al., 2002).

O débito cardíaco e a complacência vascular do enxerto também podem influenciar a medida do IR. Por outro lado, a complacência vascular no enxerto é influenciada pela função do enxerto, drogas, como a ciclosporina, que induz a vasoconstrição e pode alterar os índices nas artérias do parênquima renal obtidos

pela UVDC, por aumentar a atividade neurosimpática vascular e diminuir a distensibilidade da parede arterial observada na artéria braquial (KOSCHH et al., 2002). Quando KRUMNE et al., em 1997, analisaram os índices de resistividade e pulsatilidade com múltiplas variáveis, demonstraram a falta de correlação com os níveis de ciclosporina, pressão arterial, *clearance* de creatinina e proteinúria, sugerindo que esses índices hemodinâmicos dependem mais da complacência vascular do receptor do que da função do enxerto. No entanto, os índices mostraram-se úteis na avaliação da rejeição vascular aguda, podendo ser utilizados na detecção de potenciais mudanças de resistividade nas artérias do parênquima renal a longo prazo, durante o acompanhamento de um mesmo paciente.

Mais recentemente, RADERMACHER et al., em 2003, ao estudarem 601 pacientes com três meses pós-transplante renal, acompanhados por três anos, observaram que IR de 0,80 ou mais era um forte preditivo de falência do enxerto e óbito por doença cardiovascular. Como o IR é significativamente correlacionável com muitos fatores de risco cardiovascular, como idade, doença coronária, hipertensão arterial e decréscimo da função renal, fica claro o seu grande valor preditivo de risco.

### 2.5.2 Critérios Diagnósticos e Acurácia Diagnóstica da Ultra-Sonografia Vascular com *Power Doppler* no Estudo do Transplante Renal

A avaliação da perfusão renal é fundamental na identificação de rejeição aguda e crônica, nas vasculopatias induzidas por drogas e na redução da perfusão das células tubulointersticiais nos pacientes transplantados.

A perfusão cortical depende da integridade das pequenas veias e artérias interlobares e arqueadas, que são afetadas prematuramente em muitos casos de disfunção do enxerto.

Atualmente, apenas estudos com radioisótopos e técnicas radiológicas são capazes de identificar reduções ou alterações na perfusão do parênquima renal.

Em 1993, uma nova técnica de avaliação por imagem foi introduzida na prática diagnóstica da ultra-sonografia vascular com *Doppler* colorido (UVDC): o

*Power Doppler* (PWD), *Color Doppler Energy*, ou ultra-som angiográfico, como também é conhecido (RUBIN et al., 1993). Nos transplantes renais, o estudo com PWD melhora a capacidade de detecção de fluxo nos pequenos vasos periféricos, pois o PWD aumenta o sinal de retorno de captação das frequências recebidas em lugar de analisar as velocidades e direção de fluxo (MARTINOLI et al., 1996; TURESTSCHEK et al., 1996; AKIYAMA et al., 1996; PREIDLER et al., 1995; HILBORN et al., 1997).

Quando comparado com a UVDC convencional, são várias as vantagens do PWD, relatadas por vários autores nos últimos anos (WESKOTT et al., 1995; RUBIN et al., 1994; BABCOCK et al., 1996):

1. O PWD depende menos do ângulo do *Doppler*, isto é, a angulação necessária entre o feixe de ultra-som emitido e o vaso a ser avaliado, pois o resultado da equação matemática resultante da análise desse princípio físico depende do co-seno do ângulo em questão ( $\text{Cos } \theta$ ). Logo, como co-seno de  $90^\circ$  é igual a zero, quando o ângulo do *Doppler* tende para 90 graus, a leitura das velocidades pelo equipamento tende a zero. Entretanto, a energia do espectro permanece a mesma, sendo então permitida a leitura da imagem colorida pelo método de PWD;
2. A sensibilidade para detecção de fluxos de baixas velocidades e de pequenos volumes é 3 vezes maior no PWD quando comparado a UVDC;
3. Sinais de baixa frequência, fracos para a UVDC, muitas vezes são alterados por "ruídos" ocasionais, isto é, leitura de movimentos que não foram gerados pelo fluxo de sangue dentro do vaso. A energia estimada destes sinais é intensa e, portanto, codificada na UVDC, como o "borramento" ou "extravasamento" de fluxo. O PWD não é afetado pelos ruídos e atua medindo a fraca velocidade dos sinais dentro dos pequenos vasos de baixo fluxo;
4. O PWD pode mostrar regiões de grande perfusão com corrente sangüínea em qualquer direção. A soma total dos vetores de corrente

pode ser zero; desta maneira, o PWD não as descreve, mas a energia total será descrita pelo PWD como imagem.

Por outro lado, as principais desvantagens descritas do PWD em relação à UVDC são:

1. O PWD sofre mais as alterações dos artefatos de movimento do que a UVDC, porque os sinais-padrão que podem ser suprimidos pela barreira de filtro não são compatíveis com o PWD. Esse fato não pode ser negligenciado quando se estudam crianças pequenas, que não são colaborativas no exame, e quando há avaliação de órgãos próximos do diafragma, que mantém movimentos constantes durante a respiração;
2. É difícil diferenciar corrente arterial de corrente venosa no PWD, pois nessa técnica não se utilizam variações de frequência obtidas pela diferença na direção de fluxo, isto é, o fluxo que se aproxima do transdutor tem cor diferente do fluxo que se afasta do transdutor (Figura 4).

As principais vantagens e desvantagens das duas técnicas de imagem ultrasonográfica, o PWD e a UVDC, podem ser observadas na Figura 4.

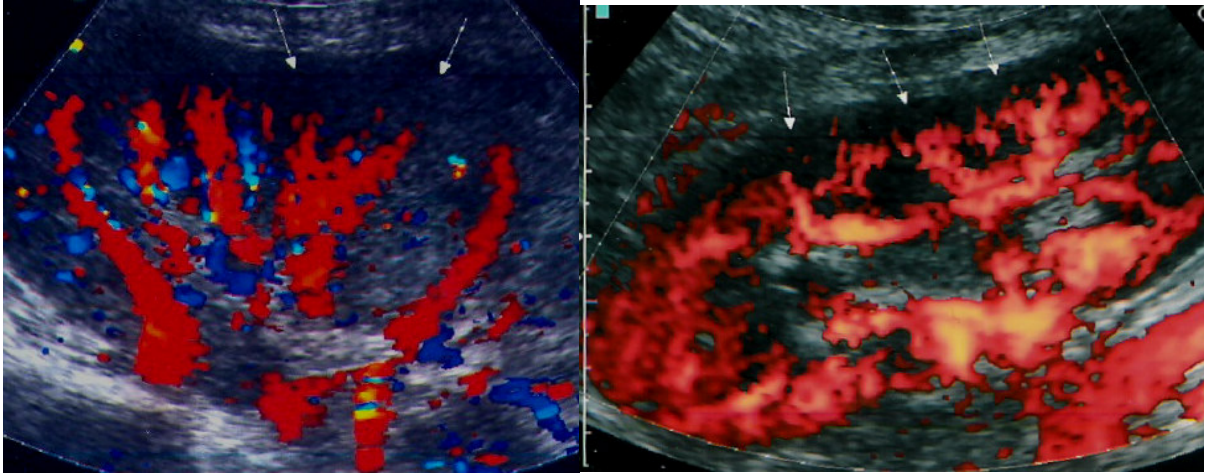


FIGURA 4 - Imagens ultra-sonográficas obtidas pela técnica com PWD e UVDC, respectivamente. A primeira é uma imagem ultra-sonográfica em que se utilizou a técnica com *Power Doppler* (PWD), com melhor visibilização da perfusão cortical, pois permite melhor identificação de baixos fluxos em vasos de pequeno calibre. A segunda imagem foi obtida com UVDC; como avalia direção de fluxo, permite a diferenciação do fluxo venoso e arterial pela diferença de cor, mostrando o fluxo venoso na cor azul e o fluxo arterial na cor vermelha.

Em 1999, HOYER et al. realizaram um importante estudo que avaliou a utilização do PWD em pacientes transplantados, em que se estudou, por um período de 3 meses, um total de 28 crianças transplantadas renais. O tempo de transplante variou de 4 dias a 10 anos, com idade variando entre 2 e 23 anos, sendo 12 pacientes do sexo feminino e 16 do masculino, avaliados por exames laboratoriais e pela ultra-sonografia utilizando o PWD. A leitura dos exames de imagens foi realizada por dois médicos examinadores, de modo duplo-cego, não havendo diferença significativa entre as duas análises, com nível de concordância de 85%.

Com o objetivo de uniformizar e ordenar as aplicações da nova técnica PWD para obter informações comparáveis sobre a perfusão do tecido cortical dos enxertos renais em crianças, HOYER et al. padronizaram os procedimentos e as técnicas de exame, classificando enxertos de acordo com escores de intensidade, que variaram de I a VI, utilizando os seguintes critérios de interpretação para os padrões de perfusão:

Escore I: alta perfusão, perfusão de coloração homogênea na cortical, com limites bem definidos dos vasos em direção à cápsula e região medular (Figura 5);

Escore II: boa perfusão, o fluxo em direção à cápsula apresenta leve irregularidade da cor nas bordas, com uma boa definição dos vasos do parênquima; a vascularização tem distribuição radiada (Figura 6);

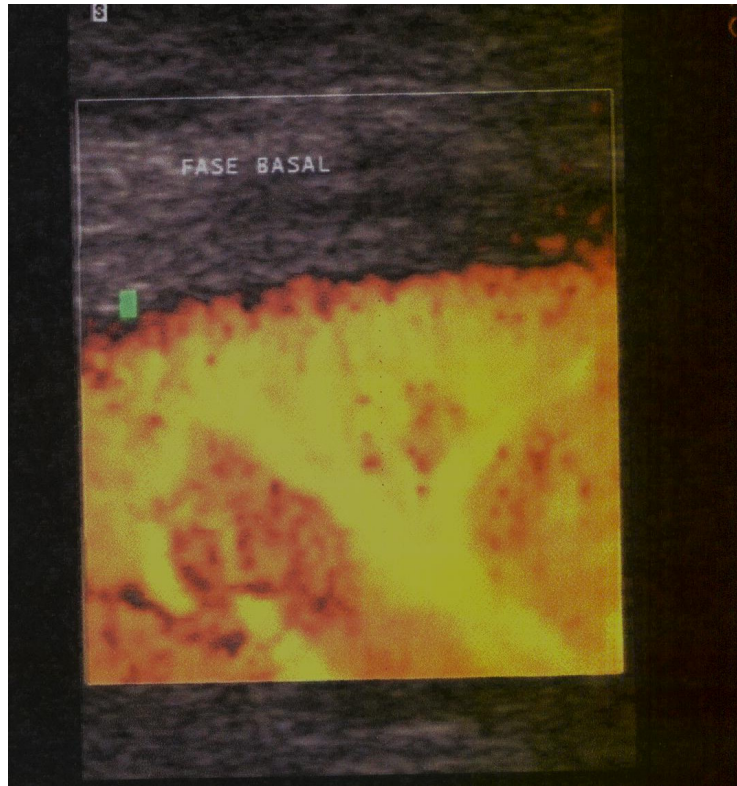
Escore III: perfusão ligeiramente diminuída, redução não homogênea da perfusão, mostrando áreas sem cor entre os vasos visíveis (Figura 7);

Escore IV: perfusão claramente diminuída, acentuada redução da coloração dos vasos interlobares, menos de 50% da camada cortical é colorida, observando-se apenas *flashes* de cor (fluxo) (Figura 8);

Escore V: perfusão pobre, perfusão limitada aos vasos interlobares e parte dos vasos arqueados; quase ausência de fluxo diastólico mensurado pela UVDC (Figura 9);

Escore VI: ausência de perfusão visível.

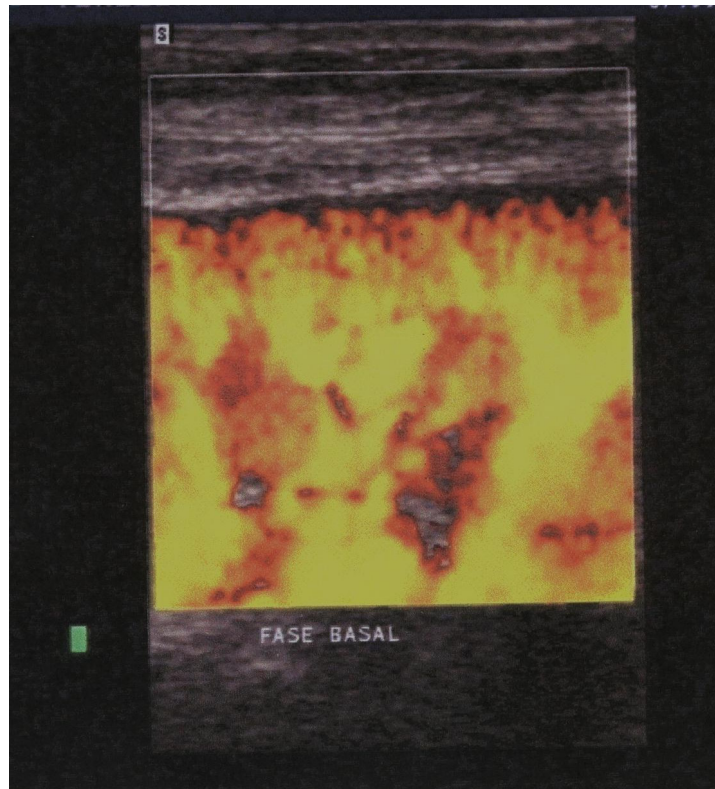
FIGURA 5 - Escore I de padrão de perfusão



Escore I: alta perfusão, perfusão de coloração homogênea na cortical, com limites bem definidos dos vasos em direção à cápsula e região medular.

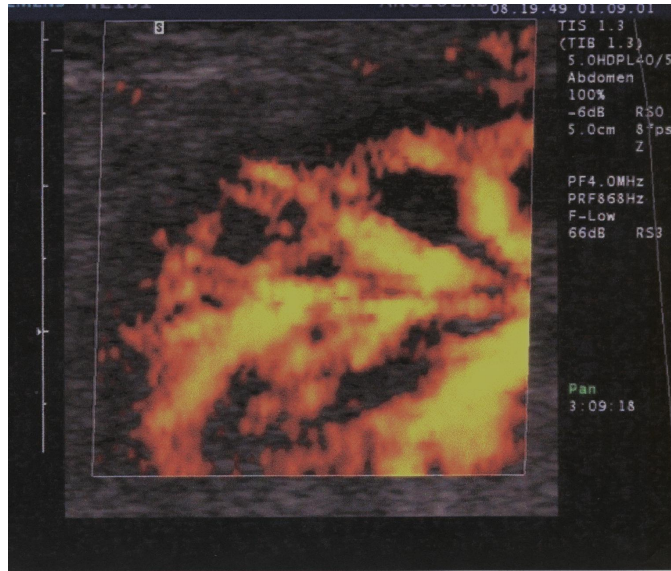


FIGURA 6 - Escore II de padrão de perfusão



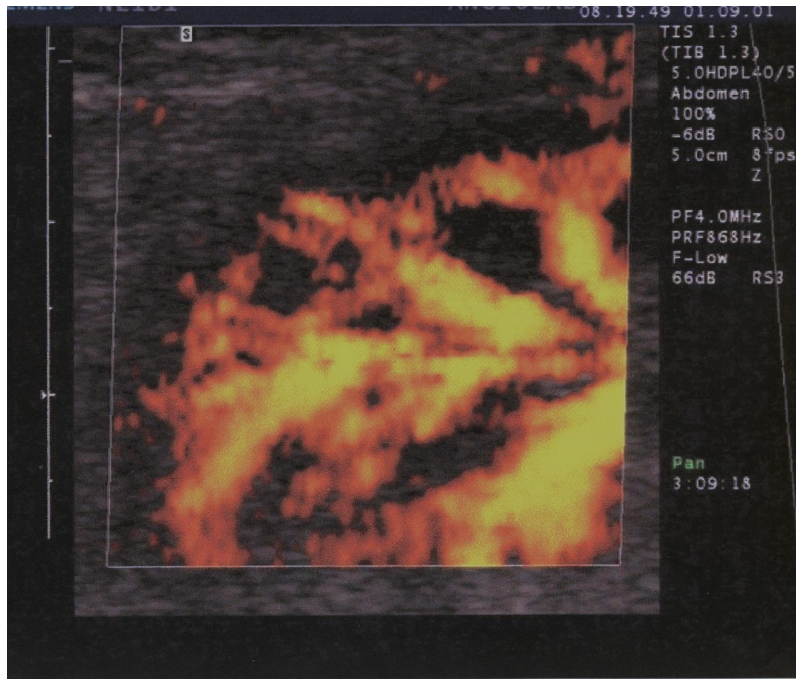
Escore II: boa perfusão; o fluxo em direção à cápsula apresenta leve irregularidade da cor nas bordas, com boa definição dos vasos do parênquima; a vascularização tem distribuição radiada.

FIGURA 7 – Escore III de padrão de perfusão



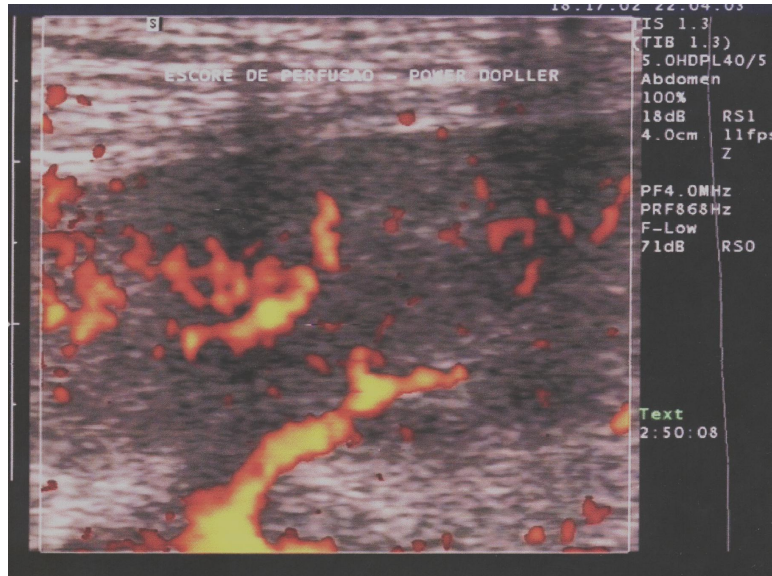
Escore III: perfusão ligeiramente diminuída, redução não homogênea da perfusão, mostrando áreas sem cor entre os vasos visíveis.

FIGURA 8 – Escore IV de padrão de perfusão



Escore IV: perfusão claramente diminuída, acentuada redução da coloração dos vasos interlobares, com menos de 50% da camada cortical colorida, sendo visível apenas *flash* de cor (fluxo).

FIGURA 9 – Escore V de padrão de perfusão



Escore V: perfusão pobre, limitada aos vasos interlobares e parte dos vasos arqueados; quase ausência de fluxo diastólico mensurado pelo UVDC.

Quando se comparou o resultado do escore obtido pelo PWD com os parâmetros laboratoriais, não houve correlação significativa entre eles, mas observou-se uma forte correlação ( $p < 0,001$ ) com o índice de filtração glomerular.

HOYER et al. enfatizam a importância do *Power Doppler* quando aumenta a sensibilidade de detecção dos sinais de fluxo independentemente do ângulo do ultrassom, dando informações sobre a perfusão tecidual cortical, limitada na UVDC convencional, podendo ser bastante sensível na detecção da corrente sanguínea do parênquima e nas mudanças de perfusão no transplante renal. Na maioria dos casos, a perfusão foi diretamente proporcional à função renal, o que explica a correlação entre a UVPD e o IFG. As desvantagens do método descritas como artefatos criados pelo movimento abdominal não interferiram neste estudo, em razão da posição extraperitoneal e superficial dos enxertos.

Pela clara influência dos fatores vasculares envolvidos na manutenção da normalidade funcional do rim e no mecanismo de lesão —que podem comprometer a integridade dos néfrons—, os fatores hemodinâmicos que levam à vasodilatação com aumento do fluxo plasmático renal e conseqüente aumento no índice de filtração glomerular (IFG) podem ser estudados e mais bem entendidos com a avaliação da circulação do parênquima renal.

Portanto, como o *Power Doppler* pode fornecer informações da perfusão renal independentemente do observador, com boa correlação com o índice de filtração glomerular, pode-se estudar a resposta do rim transplantado ao estímulo com aminoácidos e à ultra-sonografia vascular com *Doppler* e *Power Doppler*. Até mesmo na tentativa de se observar se alterações funcionais renais podem ser eventualmente detectadas pelo PWD, em um mesmo paciente.

É importante identificar os enxertos renais em situação de hiperfiltração, já que a hiperfiltração glomerular sustentada pode contribuir para a gênese da lesão renal, com quebra da integridade da barreira glomerular, que resulta em proteinúria, acúmulo de depósitos mesangiais e eventualmente esclerose glomerular, com potencial falência do rim transplantado. A identificação e correção de causas reversíveis de hiperfiltração podem ter grande impacto positivo no acompanhamento a longo prazo desses pacientes. Com a UVDC, mais especificamente o PWD, pode-se identificar e quantificar o grau de perfusão renal, com boa correlação com pesquisa funcional (IFG) e potencial correlação teórica com a reserva funcional

renal, já que esta é definida como a diferença entre o valor máximo do IFG obtido após a carga protéica intravenosa, de modo que pacientes que não apresentassem RFR positiva ou menor que 10% já estariam em hiperfiltração.

Portanto, faz-se necessário o estudo da relação, se é que existe, entre o método de imagem PWD e a RFR, pois assim se estará diante de uma técnica não invasiva promissora, de baixo custo, boa reprodutibilidade e que, além das informações anatômicas e hemodinâmicas, passaria a fornecer informações funcionais.

### 3 POPULAÇÃO E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo, transversal, no Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e no Laboratório Vascular Não Invasivo da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), com os pacientes transplantados renais com acompanhamento no ambulatório de Nefrologia do HC-UFPR. A finalidade era testar a aplicabilidade do estudo ultra-sonográfico com *Power Doppler* na identificação das alterações da perfusão dos rins transplantados e sua correlação com a reserva funcional renal e microalbuminúria antes e após a infusão de solução de aminoácidos intravenosos. O ultra-sonografista vascular não teve conhecimento prévio sobre os pacientes nem qualquer acesso aos dados clínicos e laboratoriais deles, durante a coleta dos dados.

#### 3.1 POPULAÇÃO

Foram estudados prospectivamente 23 pacientes consecutivos, sendo 15 homens e 8 mulheres, com idade entre 22 e 57 anos (média de  $44,39 \pm 9,59$  anos, mediana 47 anos). O tempo do transplante renal variou de 1 a 176 meses (média de  $62,48 \pm 57,79$ ; mediana, 42 meses).

Utilizou-se uma ficha de coleta de dados clínicos e laboratoriais, preenchida pelos pesquisadores auxiliares. Foram incluídos no estudo pacientes adultos, do sexo masculino ou feminino, sem distinção de compleição física ou biótipo, submetidos a transplante renal, em acompanhamento no ambulatório de nefrologia do Hospital de Clínicas da UFPR, que concordaram em participar do estudo, de acordo com o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Excluíram-se pacientes com alteração de conduta, que poderiam impedir a colaboração durante a realização dos exames complementares; pacientes que não puderam ser submetidos completamente a todo o processo de avaliação — clínica, laboratorial e ultra-sonográfica — e aqueles que não concordaram com o processo de avaliação.

## 3.2 MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisas Científicas do Hospital de Clínicas da UFPR e registrado no Banco de Pesquisa – BANPESQ, sob o número 2003-013099.

Os pacientes selecionados foram submetidos a orientação nutricional que incluiu dieta padrão de 2 500 kcal/dia, contendo em média 59 g de proteína, 62 g de lipídios, 380 g de carboidrato, 83 mEq de sódio e 70 mEq de potássio, que foi seguida por 5 dias anteriores ao procedimento.

Todos os pacientes aceitos no estudo, depois de submetidos à avaliação clínica e orientação nutricional, foram encaminhados ao Laboratório Vascular Não Invasivo da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, da PUC-PR, após período de jejum noturno. Os pacientes traziam urina coletada durante as 24 horas anteriores e amostras de sangue foram coletadas para avaliação de creatinina, uréia, microalbuminúria, glicemia e hemograma. Calculou-se a depuração de creatinina endógena e seu valor foi considerado o IFG basal, sempre corrigido pela superfície corporal e expresso em ml/min/1,73m. Com o paciente em decúbito dorsal, canalizou-se uma veia periférica do antebraço não dominante, geralmente o esquerdo, e instalou-se um frasco de solução salina isotônica a 0,9% para manter a permeabilidade venosa. Partiu-se, então, para a avaliação, pelo método de imagem, por um mesmo ultra-sonografista vascular, usando-se a técnica convencional (ecografia vascular com *Doppler* colorido e pulsado — UVDC) e mapeamento da perfusão renal com *Power Doppler* em três fases:

- 1) Paciente em jejum, após repouso de pelo menos 20 minutos, em decúbito dorsal, depois de esvaziar a bexiga. (Esse período foi chamado de fase basal.)
- 2) Depois de 120 minutos de infusão intravenosa de solução de aminoácidos (proteína) sem eletrólitos – Aminoplasmal L<sup>®</sup> – B. Braun S.A. (A esse período chamou-se de fase 1.)
- 3) Depois de 240 minutos de infusão intravenosa de aminoácidos sem eletrólitos – Aminoplasmal L<sup>®</sup> - B. Braun S.A. (Chamou-se esse período de fase 2.)



Realizou-se a coleta de sangue e de urina para avaliação laboratorial completa, na fase basal e nas fases seguintes, isto é, durante 120 minutos e após a infusão de aminoácidos (240 minutos), no mesmo momento em que estavam sendo avaliados pelo método de imagem. Na fase 1 e 2, não se realizaram hemograma e glicemia, realizados apenas na fase basal.

Os exames ultra-sonográficos, a avaliação laboratorial e a dosagem de microalbuminúria do mesmo paciente foram interpretados de maneira duplo-cega, segundo critérios de interpretação previamente definidos. Houve preenchimento de ficha de coleta de dados técnicos obtidos pela ultra-sonografia (Anexo 2).

### 3.2.1 Avaliação Laboratorial

Os exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital de Clínicas, empregando-se técnicas de rotina:

- a) Hemograma com contagem de plaquetas: uma amostra de 5 ml de sangue contendo EDTA foi processada no contador de células STKS<sup>®</sup> (COULTER, Hialeah-FL USA), com revisão morfológica da extensão em lâmina corada pelo método de May-Grünwald-Giemsa;
- b) Creatinina sérica e urinária: as dosagens foram realizadas utilizando-se o método de Jaffé (BONSNES et al., 1945), que se baseia na detecção de um complexo colorido resultante da combinação da creatinina com o ácido pícrico, em um meio alcalino, medido no espectrofotômetro (analisador automático Cobas Mira, Hoffmann-LaRoche & Co. Software 873G). A coloração é proporcional à concentração de creatinina na amostra e os resultados são expressos em miligrama por decilitro (mg/dl). As urinas são diluídas a 1:10 com água destilada e os resultados obtidos são multiplicados por 10. A depuração de creatinina foi calculada pela fórmula padrão  $(U_{Cr} \times V_{min}) / P_{Cr}$  e os resultados, após a correção pela superfície corporal, expressos em ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Sendo a taxa normal de creatinina no plasma ou soro de 1 a 2mg/dl.

- c) Glicemia e uréia: as amostras de sangue coletadas foram processadas no aparelho MEGA<sup>®</sup> (MERCK, Darmstadt-Germany); a glicemia, medida pelo método cinético glicose-desidrogenase e a uréia, pelo método colorimétrico CL-PNP-G7 (cloro-paranitrofenil-glicosidase), empregando-se, para cada um deles, reagentes específicos, considerando como valores normais para glicemia inferior a 110 mg/dl e uréia de 20 a 40 mg/100ml.

### 3.2.2 Índice de Filtração Glomerular (IFG)

O IFG foi calculado conhecendo-se a excreção urinária de creatinina em 24 horas e determinando-se rigorosamente o tempo de coleta. A depuração de 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). O cálculo deve receber correção de acordo com as variações da superfície corporal. Isto é conseguido acrescentando-se o fator  $1,73/A$ , onde 1,73 é a superfície corporal média do adulto e A, a superfície corporal do paciente em estudo. A depuração de creatinina foi corrigida por  $1,73 \text{ m}^2$ , considerando como valores normais para o IFG de 97 a 139 ml/min para homens e 84 a 125 ml/min para mulheres.

### 3.2.3 Reserva Funcional Renal (RFR)

O paciente era recebido no Laboratório Vascular Não Invasivo da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, da PUC-PR, às 7:30 da manhã, após período de jejum noturno, trazendo a urina coletada nas últimas 24 horas. Coletaram-se amostras de sangue para se avaliar os eletrólitos séricos, creatinina, glicemia, uréia

e hemograma da fase basal. A depuração de creatinina foi calculada e seu valor considerado como a IFG basal, sempre corrigido pela superfície corporal e expresso em ml/min/1,73 m. Com o paciente em decúbito dorsal, canalizou-se uma veia periférica do antebraço não dominante, geralmente o esquerdo, e instalou-se um frasco de 500 ml de solução salina isotônica a 0,9%, a 6 gotas por minuto, para manutenção da permeabilidade venosa. Às 8 horas, iniciava-se a infusão endovenosa de solução a 0,5%, estéril, apirogênica, contendo uma mistura de aminoácidos essenciais e não essenciais (Aminoplasma L<sup>®</sup> - B. Braun S. A.). Administrou-se a solução por um período de quatro horas, com bomba infusora, na velocidade de 2,06 ml/min. Após o esvaziamento vesical inicial, foi administrado ao paciente um volume de 400 ml de água destilada em um período de 30 minutos e, posteriormente, ofereceu-se volume de água correspondente ao volume urinário de cada micção. Nos 120 minutos decorridos do início do processo, o volume urinário foi medido e o volume/ minuto calculado. A urina foi distribuída em três alíquotas: 20 ml para dosagem da creatinina urinária, 10 ml para eletrólitos urinários e 2 ml para a dosagem de  $\mu$ ALB. Coletou-se uma amostra de sangue para dosagem de creatinina e eletrólitos séricos. Subseqüentemente, administrou-se ao paciente um volume de água destilada igual ao volume urinário de 120 minutos. No final do protocolo, decorridos 240 minutos de infusão de aminoácidos, os exames foram colhidos e toda a operação da primeira fase foi repetida, exceto a administração de água destilada via oral; e encerrou-se a infusão de aminoácidos.

Calculou-se a depuração de creatinina com 120 minutos e com 240 minutos de infusão de aminoácidos, e seu valor médio foi considerado como o IFG pós-estimulação. Definiu-se a reserva funcional renal (RFR) como a diferença entre o valor máximo do IFG obtido após a carga protéica intravenosa e o valor da IFG basal.

### 3.2.4 Dosagem de Microalbuminúria ( $\mu$ ALB)

Uma amostra de 2ml da urina de 24 horas (fase basal) e uma amostra da urina de 120 a 240 minutos de estimulação com aminoácidos intravenosos foram enviadas ao Laboratório de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da

Universidade Federal do Paraná para a dosagem de  $\mu$ ALB. Não foram adicionados conservantes, e as amostras turvas foram clareadas por centrifugação antes de se realizar o ensaio. Realizou-se a dosagem de albumina pelo método de duplo anticorpo (Euro/DPC- *Diagnostic Products Corporation*), por radioimunoensaio competitivo, em que a albumina marcada com  $I^{125}$  ( $Ag^*$ ) compete com a albumina da amostra do paciente ( $Ag$ ) pelo sítio de anticorpo específico ( $Ac$ ). Depois da incubação por um tempo determinado, fez-se a separação do complexo ( $Ag - Ac$  e  $Ag^+ - Ac$ ) da fração livre ( $Ag^*$ ) em excesso utilizando-se um segundo anticorpo diluído em polietilenoglicol (PEG). Após a centrifugação, o complexo formado foi precipitado e contado em contador gama. A concentração de albumina na amostra do paciente foi então determinada através de uma curva de calibração. Os valores de  $\mu$ ALB foram expressos em micrograma por minuto ( $\mu g/min$ ) e também corrigidos por miligrama de creatinina urinária ( $\mu g/mg creat.$ ), tendo como valores normais níveis de microalbuminúria de 17 a 250  $\mu g/mg creat$  para os homens e de 25 a 35  $\mu g/mg creat$  para as mulheres.

### 3.2.5 Avaliação Anatômica e Hemodinâmica pela Ultra-Sonografia Vascular com *Doppler*

#### 3.2.5.1 Técnica de exame – ajuste do equipamento

Não houve necessidade de preparo especial para a realização do exame, pois o enxerto renal é um órgão superficial localizado na fossa ilíaca (direita ou esquerda), de fácil acesso ao examinador. Foi necessário jejum de 12 horas, sendo permitida a utilização dos medicamentos de uso contínuo com aproximadamente 30 ml de água, para preencher o protocolo dos exames laboratoriais.

Os pacientes foram examinados em posição supina, inicialmente com transdutores curvos de baixa frequência (3,5 MHz), para permitir maior penetração (10-12 cm) do feixe de ultra-som (Figura 1). Os ajustes de imagem priorizaram as estruturas mais profundas com ganho adequado, *low dynamic range* e foco na região de interesse. Os enxertos foram examinados pelo modo-B, isto é, avaliação

que utiliza a técnica de ultra-sonografia convencional através da imagem em escala de cinza. Realizou-se a mensuração do tamanho do rim transplantado e a avaliação morfológica do parênquima renal (diferenciação corticomedular). Com o uso da ultra-sonografia vascular com *Doppler* colorido (UVDC), realizou-se um estudo da resistência vascular com mapeamento em cores do fluxo e *Doppler* pulsado na artéria renal e em uma ou mais das artérias segmentares, interlobares e arqueadas, de acordo com os seguintes critérios:

- Mensuração do tamanho renal por medida direta no maior diâmetro longitudinal, em modo B;
- A resistência vascular renal calculada pelos índices de resistência e pulsatilidade, obtidos através da identificação das velocidades máxima (sistólica) e mínima (diastólica final) e fornecidos diretamente pelo equipamento pelas seguintes fórmulas:

$$\text{Índice de resistência: } \frac{\text{sístole} - \text{diástole}}{\text{sístole}}$$

$$\text{Índice de resistência: } \frac{\text{sístole} - \text{diástole}}{\text{Média}}$$

Para a avaliação de fluxo, manteve-se uma caixa de cor pequena, com profundidade adequada para maximizar o número de quadros por minutos (*frame rate*), e a frequência de repetição de pulsos (PRF) foi ajustada para a estrutura a ser analisada (média para as artérias renais normais, alta para as áreas de estenose e baixa para os vasos do parênquima renal). A intensidade e o filtro da cor também foram ajustados para permitir o correto mapeamento em cores do fluxo.

O *Doppler* pulsado foi posicionado na área de interesse no centro do vaso nas artérias intra-renais. A amostra de volume foi ajustada para o tamanho do vaso, evitando a contaminação com informação de outras estruturas vizinhas, principalmente em razão dos movimentos respiratórios.

### 3.2.5.2 Técnica de exame – avaliação da perfusão renal

A avaliação da perfusão renal com mapeamento do fluxo com *Power Doppler* foi realizada com transdutor linear de 5 MHz, iniciado com uma varredura

transversal de um pólo a outro do rim, após ajuste do filtro de parede para atenuar o ruído causado pelo movimento abdominal, profundidade e tamanho da caixa da cor. Usando recurso de alta resolução (*high resolution*) para avaliar a área de interesse, ajustou-se o tamanho da caixa da cor, fixo para todos os pacientes, em 3 cm de profundidade e 2 cm x 2,5 cm de largura. Escolheu-se uma área de boa representatividade, incluindo uma região medular (cercada por vasos segmentares e interlobares) e uma região cortical (com vasos arqueados), tomando-se o cuidado de incluir na amostra aproximadamente 5 mm de tecido mole peri-renal superficial, entre o rim e a pele. Esse tecido marginal serve como “contraste”, como uma região de controle para os sinais de artefato, permitindo, assim, melhor visibilização da perfusão cortical.

A técnica padrão para avaliar detalhadamente os locais de perfusão dos enxertos foi obtida com o seguinte ajuste do equipamento: frequência transmitida de 5,5 MHz, escala de cinza em cerca de 22 dB, ganho da cor em torno de 75 dB, 12 fps (número de quadros por segundo) e o botão de ganho do *Doppler* em posição neutra (posição mediana), que não foi alterada durante o exame. Um único foco simples foi posicionado entre o meio e o terço inferior da imagem.

No estudo da perfusão cortical, optou-se pela cor amarelo ouro por ser da preferência do examinador e por produzir um melhor contraste com a escala de cinza de base. Os rins avaliados foram categorizados dentro dos seis estádios de intensidade de perfusão, nas três diferentes fases de avaliação. O tempo total de obtenção das informações pela ultra-sonografia foi de aproximadamente 15 minutos, nas três fases.

### 3.2.5.3 Técnica de exame – critérios de interpretação

Na avaliação da resistência vascular renal, prévia ao estudo da perfusão renal, os índices de resistência e pulsatilidade foram considerados normais, isto é, sem evidências de aumento da resistência vascular, dentro dos valores limites de

0,70 e 1,20, respectivamente (GRENIER et al., 1991; PERRELLA et al., 1990; GENKINS et al., 1989; DON et al., 1989; KELCZ et al., 1990).

Índices de resistência entre 0,70 e 0,80 e pulsatilidade entre 1,20 e 1,50 foram considerados indicativos de aumento moderado da resistência vascular renal e índices de resistência e pulsatilidade com valores acima de 0,80 e 1,50, respectivamente, foram considerados como indicativo de aumento significativo da resistência vascular.

Em relação à avaliação da perfusão renal, consideraram-se os padrões descritos por HOYER et al. (1999), com os seguintes critérios de interpretação:

Escore I – alta perfusão, perfusão de coloração homogênea na cortical, com limites bem definidos dos vasos em direção à cápsula e região medular.

Escore II – boa perfusão, fluxo em direção à cápsula apresenta leve irregularidade da cor nas bordas, com boa definição dos vasos do parênquima, a vascularização tem distribuição radiada.

Escore III – perfusão ligeiramente diminuída, redução não homogênea da perfusão, mostrando áreas sem cor entre os vasos visíveis.

Escore IV – perfusão claramente diminuída, acentuada redução da coloração dos vasos interlobares, menos de 50% da camada cortical é colorida, observando-se apenas *flash* de cor (fluxo).

Escore V – perfusão pobre, perfusão limitada aos vasos interlobares e parte dos vasos arqueados, quase ausência de fluxo diastólico mensurado pelo UVDC.

Escore VI – ausência de perfusão visível.

Exemplos dos padrões de perfusão do parênquima renal são demonstrados nas Figuras de 5 a 9, ilustradas no capítulo de revisão da literatura .

Os exames com UVPD foram realizados no momento de coleta de sangue e urina para análise laboratorial para traduzir de maneira inequívoca os três momentos analisados.

### 3.2.6 Documentação

Os exames ultra-sonográficos foram gravados em tempo real por meio de fita de vídeo e documentados com fotos coloridas, utilizando-se o sistema de captura de imagem pelo computador e impressas em papel foto.

Os exames laboratoriais foram documentados em fotocópias e arquivados.

### 3.2.7 Equipamentos

Para a avaliação ultra-sonográfica, utilizou-se o equipamento de imagem e fluxo (*eco-Doppler*) com mapeamento em cores do fluxo, o *Power Doppler. Siemens – Sonoline Elegra* com transdutor setorial 3,5 MHz para avaliação anatômica e hemodinâmica e transdutor linear de 5,5 MHz para o estudo da perfusão renal com *Power Doppler*.

Os exames foram gravados em fita de vídeo utilizando-se gravador profissional.

Para se obter a impressão das imagens ultra-sonográficas selecionadas em papel foto, conectou-se o equipamento de ultra-sonografia a um computador modelo Duron 900 MHz com 128 Mb RAM, por meio de um sistema de captura de imagens, vídeo-captura Prodiagnose 5.

### 3.2.8 Análise Estatística

Os resultados das variáveis do estudo foram expressos em medianas, médias e desvios-padrão. Para comparar os resultados nos três momentos (basal, fase 1 e fase 2), em relação a cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que os resultados são iguais nos três momentos consecutivos *versus* a hipótese alternativa de que, em pelo menos um dos momentos, os resultados são diferentes dos demais. Para tanto, adotou-se o teste não paramétrico de Friedman. Quando houve indicação de rejeição da hipótese nula, compararam-se os momentos dois a dois, testando-se a hipótese nula de resultados iguais nos dois momentos sob comparação *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. Para tanto,



adotou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. Em todos os testes, considerou-se o nível de significância de 5%.

Como a população em estudo apresentava distribuição não Gausseana e os dados a serem avaliados eram valores de medidas laboratoriais e escore de perfusão, optou-se pela utilização do teste não paramétrico de amostras múltiplas de Friedman, pois se comparou cada variável em três momentos diferentes (basal, fase 1 e fase 2), havendo dependência entre elas, já que eram de um mesmo paciente.

Todavia, quando analisados os padrões de perfusão renal pela UVPD expressos em escores — que no estudo variou em I, II e III —, optou-se por comparar os momentos de maneira pareada. Comparou-se o escore de perfusão na fase basal com o padrão de perfusão na fase 1 e, novamente, o escore da fase basal com a fase 2, utilizando-se o teste não paramétrico de Wilcoxon.

## 4 RESULTADOS

Estudaram-se prospectivamente 23 pacientes consecutivos, 15 dos quais eram homens e 8 eram mulheres, com idade entre 22 e 57 anos (média de  $44,39 \pm 9,59$  anos; mediana 47 anos). O tempo do transplante renal variou de 1 a 176 meses (média de  $62,48 \pm 57,79$ ; mediana 42 meses), conforme se apresenta na Tabela 1. Foram estudados em três momentos distintos: a) fase basal (obtida antes da instalação da solução intravenosa de aminoácidos); b) fase 1 (primeiro período de 2 horas, com infusão intravenosa contínua de aminoácidos); c) fase 2 (período após 4 horas de infusão).

TABELA 1 - Distribuição de todos os pacientes (n=23) por idade e tempo de transplante

Variável	Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-padrão
Idade (anos)	Todos (n=23)	22,00	57,00	47,00	44,39	9,59
	Doadores vivos (n=19)	22,00	57,00	43,00	43,79	9,87
	Rins de cadáveres (n=4)	35,00	54,00	50,00	47,25	8,73
Tempo de transplante (meses)	Todos (n=23)	1,00	176,00	42,00	62,48	57,79
	Doadores vivos (n=19)	1,00	176,00	42,00	65,84	62,15
	Rins de cadáveres (n=4)	6,00	74,00	53,00	46,50	30,13

No estudo, avaliou-se a presença de reserva funcional renal (RFR) nos rins transplantados, por meio da determinação do índice de filtração glomerular (IFG) pela depuração de creatinina endógena, antes e após a infusão parenteral de aminoácidos. Definiu-se a RFR como a diferença entre o valor máximo obtido em dois momentos do estudo: nas fases 1 e 2 e na fase basal (momento de entrada no estudo). Avaliaram-se também as variações da creatinina sérica, microalbuminúria ( $\mu$ ALB), volume urinário e possíveis variações na resistência vascular nas artérias do parênquima renal, identificadas pelo índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) nas artérias interlobares, obtidos pela avaliação espectral na USVDC.

Para a avaliação de perfusão renal, consideraram-se os resultados da ultrasonografia vascular com *Power Doppler* (PWD), por escores de intensidade de perfusão renal, correlacionando-os como as demais variáveis.

Dos 23 pacientes estudados, 82,6% (19) receberam seus enxertos de doadores vivos, e 17,4% (4) de doadores cadáveres, com tempo médio de transplante de 65,8 meses (variando 1 a 176 meses) e 46,5 meses (variando entre 6 e 74 meses), respectivamente, que pode ser observado na Tabela 2.

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes quanto ao tipo de doador

Pacientes	Masculino	Feminino
Todos (n=23)	15 (65,22%)	8 (34,78%)
Doadores vivos (n=19)	11 (57,89%)	8 (42,11%)
Rins de cadáveres (n=4)	4 (100,00%)	0 (0%)

A maioria dos pacientes estava clinicamente estável no momento da avaliação, com diurese diária satisfatória e controle dos níveis pressóricos. Apenas 2 pacientes apresentavam anemia, com hemoglobina igual ou inferior a 10 e creatinina igual ou maior do que 2 mg/dl. Além desses, mais um paciente apresentava creatinina acima de 2 mg/dl, entretanto, os demais parâmetros de avaliação encontravam-se dentro da normalidade, até mesmo com boa perfusão renal pela USVPD (Score I). Esse paciente havia recebido o transplante fazia apenas 7 meses.

Embora estáveis, 43,5% (10) dos pacientes estudados já apresentavam níveis elevados de albumina na urina (microalbuminúria-8, e macroalbuminúria-2) no momento de inclusão no estudo (fase basal), e 56,5% (13) tinham níveis de  $\mu$ ALB dentro dos limites da normalidade, isto é, menos do que 17  $\mu$ g/mg Cr para os homens e 25  $\mu$ g/mg para as mulheres.

Os 2 pacientes que apresentavam proteinúria clínica no momento de entrada no estudo, ambos do sexo masculino, com albuminúria superior a 250  $\mu$ g/mg Cr. O paciente que apresentava a maior taxa de proteinúria (1647,97  $\mu$ g/mg Cr) encontrava-se estável, mas em pior controle clínico, com níveis séricos

de creatinina de 2,6 mg/dl e anemia (Hb=9,1), e menor perfusão renal identificada pelo PWD já na fase basal (Escore III), conforme se pode avaliar na tabela no Anexo 3.

A maioria dos pacientes estudados, 91,3% (21), apresentava alguma forma de resposta ao estímulo protéico, aumentando o índice de filtração glomerular durante a infusão de aminoácidos (fase 1 e fase 2) acima do obtido na fase basal, de pelo menos 10%, traduzindo presença de reserva funcional renal. Somente 2 pacientes (8,7%) não apresentaram nenhuma forma de resposta. Estes, embora clinicamente controlados e com os exames laboratoriais dentro da normalidade, também não apresentaram boa perfusão renal pelo PWD, com Escore III na fase basal e após o término do estudo (fase 2).

#### 4.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DAS FASES BASAL, 1 e 2, CONSIDERANDO-SE TODOS OS PACIENTES DO ESTUDO

##### 4.1.1 Variáveis Relacionadas à Função Renal

Na Tabela 3, a seguir, são apresentados os valores das médias, medianas e desvios-padrão do índice de filtração glomerular (IFG), da reserva funcional renal (RFR), da creatinina sérica, do volume urinário, da microalbuminúria e do índice de resistência vascular nos 23 pacientes estudados nas fases basal, 1 e 2.

TABELA 3 - Valores das médias, medianas e desvios-padrão das variáveis estudadas (n=23)

Variável	Fase estudo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-padrão
Creatinina Sérica (mg/dl)	Basal	0,70	2,60	1,20	1,30	0,52
	Fase 1	0,40	2,60	1,10	1,19	0,56
	Fase 2	0,40	2,60	1,10	1,19	0,53
Volume urinário (ml/min)	Basal	0,76	2,63	1,45	1,50	0,52
	Fase 1	0,41	15,83	3,33	4,21	3,70
	Fase 2	1,04	14,16	3,50	4,56	2,99
Microalbuminúria ( $\mu$ ALB) ( $\mu$ g/mg de Cr)	Basal	2,36	1647,97	24,46	154,89	352,24
	Fase 1	0,08	1238,15	52,28	184,85	343,84
	Fase 2	1,29	1852,63	36,97	393,79	600,26
Índice Filtração Glomerular (ml/min/1,73m)	Basal	12,90	124,70	67,45	65,71	27,08
	Fase 1	17,89	216,64	121,13	113,80	57,16
	Fase 2	53,10	231,39	86,52	108,05	56,60
Índice de Resistência (MHz)	Basal	0,48	0,82	0,68	0,67	0,08
	Fase 1	0,54	0,90	0,66	0,68	0,09
	Fase 2	0,59	0,87	0,66	0,68	0,09
RFR (variação % do IFG)	Fase 1/basal	-77,27	198,02	80,28	79,12	65,90
	Fase 2/ basal	-13,01	311,65	56,53	82,29	85,53

#### 4.1.2 Escores de Perfusão Renal pelo *Power Doppler* de Acordo com as Fases do Estudo

Nos 23 transplantes renais avaliados na fase basal, 12 pacientes (52,2%) apresentaram Escore I de perfusão renal; 6 pacientes (26,1%), Escore II e 5 pacientes (21,7%), Escore III. Na população estudada, não se encontrou nenhum paciente com os Escores IV, V ou VI. Após 2 horas de infusão intravenosa contínua de aminoácidos (fase 1), 18 pacientes (78,26%) apresentaram Escore I de perfusão renal; 3 pacientes (13,04%), Escore II e 4 pacientes (19,05%), Escore III. Finalmente, após 4 horas de infusão intravenosa de aminoácidos (fase 2), 12 pacientes (57,1%) apresentaram Escore I de perfusão renal; 5 pacientes (23,8%), Escore II e 4 pacientes (19,1%), Escore III.

#### 4.1.3 Comparação entre as Fases Basal, 1 e 2

Para cada uma das variáveis avaliadas, testou-se a hipótese nula de que os resultados eram iguais nos três momentos (basal, fase 1, fase 2) *versus* a hipótese alternativa de que, em pelo menos um dos momentos, os resultados eram diferentes dos demais. Os valores de p obtidos nos testes estatísticos são apresentados na Tabela 4 abaixo. Os valores de p em negrito correspondem aos testes em que houve indicação de rejeição da hipótese nula (nível de significância de 5%).

TABELA 4 - Comparação nos três momentos (basal, fase 1, fase 2) (n=23)

Variável	Valor de p <sup>(*)</sup>
Creatinina Sérica (mg/dl)	<b>&lt;0,0001</b>
Volume Urinário (ml/min)	<b>&lt;0,0001</b>
Microalbuminúria (µg/mg Cr)	NS
IFG (ml/min/1,73m)	<b>0,0001</b>
Índice Resistência (MHz)	NS

(\*) Teste não paramétrico de Friedman

Para as variáveis creatinina, volume urinário e índice de filtração glomerular, compararam-se os resultados dos momentos dois a dois e testou-se a hipótese nula de que os resultados eram iguais nos dois momentos sob comparação *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. Os valores de p obtidos nos testes estatísticos estão apresentados na Tabela 5. Os valores de p em negrito correspondem aos testes em que houve indicação de rejeição da hipótese nula (nível de significância de 5%).

TABELA 5 - Comparação das variáveis entre os momentos agrupados (n=23)

Variável	Valor de p <sup>(*)</sup>		
	Basal x Fase 1	Basal x Fase 2	Fase 1 x Fase 2
Creatinina Sérica (mg/dl)	<b>0,0020</b>	<b>0,005</b>	NS
Volume Urinário (ml/min)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0001</b>	NS
IFG (ml/min/1,73 m)	<b>0,0003</b>	<b>0,0005</b>	NS

(\*) Teste não paramétrico de Wilcoxon

Pela análise do índice de filtração glomerular, observou-se a presença de reserva funcional renal, já que esta é definida como a diferença entre o valor máximo da IFG obtido após a carga protéica intravenosa e o valor da IFG basal. A RFR está presente tanto na fase 1 , como na fase 2 , porém sem variação significativa entre as duas fases (fase 1 e fase 2).

A forte evidência de que esses pacientes do estudo apresentavam resposta semelhante nos dois momentos deu-se quando se testou a hipótese nula de que os resultados obtidos na fase 1 em relação à fase basal eram iguais aos resultados obtidos da fase 2 em relação à fase basal *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. O resultado do teste (não paramétrico de Wilcoxon) indicou a não-rejeição da hipótese nula, evidenciando que, nos pacientes transplantados com reserva funcional, essa resposta ocorreu na mesma proporção na primeira fase do estudo (120 minutos), assim como no fim do protocolo (240 minutos), sem diferença entre elas.

## 4.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DE ACORDO COM O ESCORE DE PERFUSÃO RENAL PELO *POWER DOPPLER*

### 4.2.1 Análise Restrita aos Pacientes com Escore I de Perfusão Renal na Fase Basal

Na Tabela 6, a seguir, são apresentados os valores das médias, medianas e desvios-padrão do índice de filtração glomerular, da reserva funcional renal, da creatinina sérica, do volume urinário, da microalbuminúria e do índice de resistência vascular nos 12 pacientes com Escore I de perfusão renal estudados na fase basal.

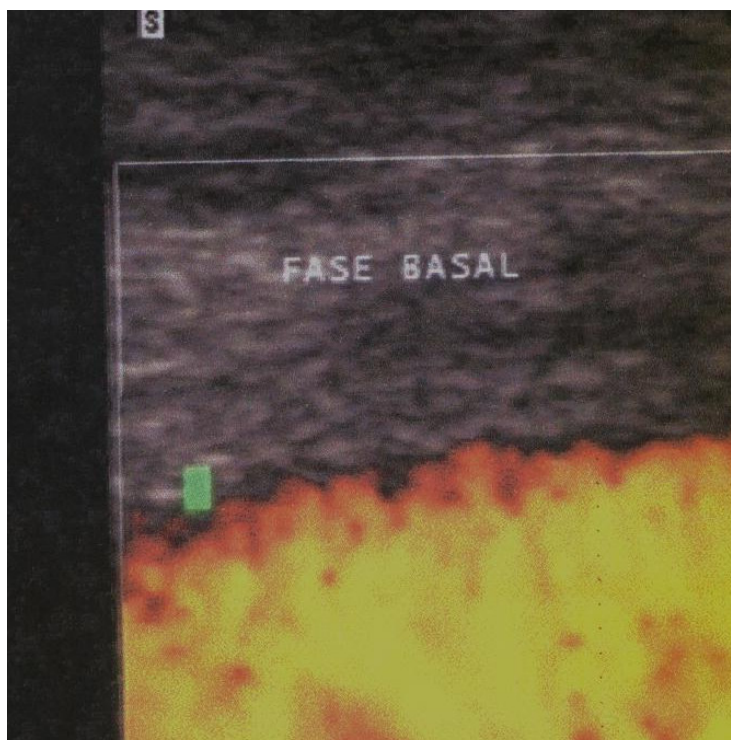
TABELA 6 - Valores das médias, medianas e desvios-padrão das variáveis na fase basal com Escore I de perfusão renal (n=12)

Variável	Fase do estudo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-padrão
Creatinina Sérica (mg/dl)	Basal	0,80	2,40	1,10	1,28	0,49
	Fase 1	0,40	2,30	1,10	1,19	0,52
	Fase 2	0,80	2,10	1,10	1,23	0,45
Vol/min (ml/min)	Basal	0,76	2,63	1,65	1,65	0,58
	Fase 1	1,50	15,83	3,12	5,52	4,51
	Fase 2	1,66	7,83	4,16	4,67	2,14
μALB (μg/mg de Cr)	Basal	2,36	377,35	15,35	83,54	133,57
	Fase 1	0,08	358,22	36,38	96,87	133,76
	Fase 2	3,66	1852,63	22,51	299,53	581,17
IFG (ml/min/1,73m)	Basal	12,90	124,70	73,54	67,61	28,46
	Fase 1	35,41	216,64	150,48	134,84	55,48
	Fase 2	53,10	169,70	95,28	101,03	44,30
IR interlobar (MHz)	Basal	0,48	0,74	0,60	0,62	0,08
	Fase 1	0,54	0,73	0,65	0,64	0,05
	Fase 2	0,59	0,74	0,64	0,64	0,05
RFR(variação % IFG)	Fase 1/basal	42,41	198,03	100,55	112,95	53,48
	Fase 2/ basal	-13,00	311,63	51,18	81,27	95,02



Em relação à avaliação da perfusão renal, considerou-se como Escore I de perfusão renal pelo PWD o que apresentou alta perfusão, perfusão de coloração homogênea na cortical, com limites bem definidos dos vasos em direção à cápsula e região medular (Figura 10).

FIGURA 10 – Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore I



Perfusão com Escore I, evidenciada pelo PWD. PSC, masculino, 36 anos, com tempo de transplante de 2 meses.

#### 4.2.1.1 Comparação entre as fases basal, 1 e 2

Para as variáveis índice de filtração glomerular, creatinina sérica, volume urinário, microalbuminúria e índice de resistência vascular, testou-se a hipótese nula de que os resultados eram iguais nos três momentos (basal, fase 1, fase 2 ) *versus* a hipótese alternativa de que, em pelo menos um dos momentos, os resultados eram diferentes dos demais. Os valores de p obtidos nos testes estatísticos estão apresentados na Tabela 7. Os valores de p em negrito correspondem aos testes em que houve indicação de rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%.

TABELA 7 - Comparação das variáveis entre as fases basal, 1 e 2 nos pacientes com Escore I de perfusão renal (n=12)

Variável	Valor de p <sup>(*)</sup>
Creatinina Sérica (mg/dl)	<b>0,0113</b>
Vol/min (ml/min)	<b>0,0004</b>
Microalbuminúria (mcg/mgCr)	NS
IFG (ml/min/1,73 m)	<b>0,0003</b>
IR interlobar (MHz)	NS

(\*) Teste não paramétrico de Friedman

Para essas mesmas variáveis, compararam-se os resultados dos momentos dois a dois, testando-se a hipótese nula de que os resultados eram iguais nos dois momentos sob comparação *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. Os valores de p obtidos nos testes estatísticos estão apresentados na Tabela 8. Os valores de p em negrito correspondem aos testes em que houve indicação de rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%.

TABELA 8 - Comparação entre os momentos agrupados nos pacientes com Escore I de perfusão (n=12)

Variável	Valor de p <sup>(*)</sup>		
	Basal x Fase 1	Basal x Fase 2	Fase 1 x Fase 2
Creatinina Sérica (mg/dl)	<b>0,0469</b>	NS	NS
Vol/min (ml/min)	<b>0,0022</b>	<b>0,0051</b>	NS
IFG (ml/min/1,73m)	<b>0,0033</b>	<b>0,0093</b>	<b>0,0125</b>

(\*) Teste não paramétrico de Wilcoxon

A presença de reserva funcional renal pôde ser observada pela variação significativa, linear, sustentada e positiva no IFG, tanto entre a fase basal / fase 1 e a fase basal / fase 2 como entre as fases 1 e 2.

Essa tendência tornou-se mais clara quando se testou a hipótese nula de que os resultados obtidos da fase 1 em relação ao basal eram iguais aos resultados obtidos da fase 2 em relação ao basal *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. O resultado do teste (não paramétrico de Wilcoxon) indicou a não-rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%, mas com tendência à rejeição.

#### 4.2.2 Análise Restrita aos Pacientes com Escore II na Fase Basal

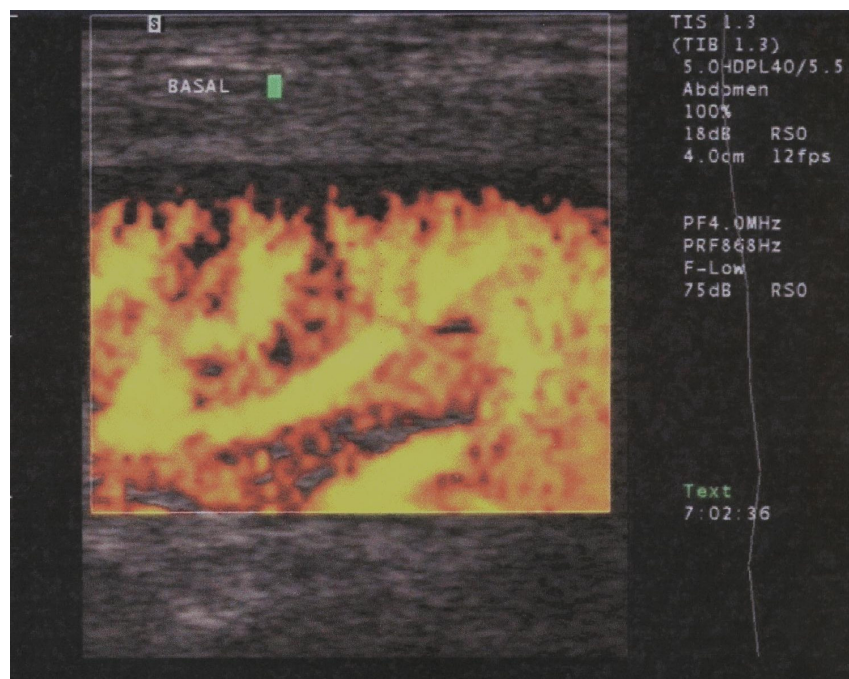
Na Tabela 9, a seguir, são apresentados os valores das médias, medianas e desvios-padrão do índice de filtração glomerular, da reserva funcional renal, da creatinina sérica, do volume urinário, da microalbuminúria e do índice de resistência vascular nos 6 pacientes com Escore II de perfusão renal estudados na fase basal.

TABELA 9 - Valores das médias, medianas e desvios-padrão das variáveis na fase basal com Escore II de perfusão renal (n=6)

Variável	Fase do estudo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-padrão
Creatinina Sérica (mg/dl)	Basal	0,80	1,90	1,10	1,27	0,48
	Fase 1	0,50	1,80	1,00	1,12	0,53
	Fase 2	0,40	1,60	0,80	0,92	0,45
Vol/min (ml/min)	Basal	1,13	2,11	1,47	1,58	0,39
	Fase 1	1,25	6,50	3,62	3,64	1,78
	Fase 2	2,25	14,16	3,33	5,91	4,88
μALB (μg/mg Cr)	Basal	6,20	261,00	46,66	114,57	120,81
	Fase 1	4,96	1159,42	78,56	250,13	448,95
	Fase 2	1,29	1287,50	175,65	447,66	558,97
IFG (ml/min/1,73m)	Basal	36,32	124,14	65,78	67,70	30,32
	Fase 1	48,96	179,72	122,19	114,28	52,40
	Fase 2	58,71	231,39	152,65	145,81	83,61
IR interlobar (MHz)	Basal	0,65	0,82	0,72	0,73	0,06
	Fase 1	0,64	0,88	0,71	0,74	0,10
	Fase 2	0,59	0,85	0,68	0,71	0,12
RFR (variação % do IFG)	Fase 1/basal	20,92	133,09	58,49	67,50	42,63
	Fase 2/ basal	-9,48	234,55	86,39	94,53	94,26

Em relação à avaliação da perfusão renal, considerou-se como Escore II de perfusão renal pelo PWD o que apresentou boa perfusão, fluxo em direção à cápsula com leve irregularidade da cor nas bordas, com boa definição dos vasos do parênquima, vascularização com distribuição radiada (Figura 11).

FIGURA 11 – Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore II



Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore II de perfusão renal evidenciada pelo PWD. ZHF, masculino, 33 anos, com tempo de transplante de 42 meses.

#### 4.2.2.1 Comparação entre as fases basal, 1 e 2

Para as variáveis índice de filtração glomerular, creatinina sérica, volume urinário, microalbuminúria e índice de resistência vascular, testou-se a hipótese nula de que os resultados eram iguais nos três momentos (basal, fase 1, fase 2), *versus* a hipótese alternativa de que em pelo menos um dos momentos os resultados eram diferentes dos demais. Os valores de p obtidos nos testes estatísticos são apresentados na Tabela 10 abaixo. Os valores de p em negrito correspondem aos testes em que houve indicação de rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%.

TABELA 10 - Comparação das variáveis entre as fases basal, 1 e 2 nos pacientes com Escore II de perfusão (n=6)

Variável	Valor de p <sup>(*)</sup>
Creatinina Sérica (mg/dl)	<b>0,0137</b>
Vol/min (ml/min)	<b>0,0215</b>
Microalbuminúria (mcg/mgCr)	NS
IFG (ml/min/1,73 m)	NS
IR interlobar (MHz)	NS

(\*) Teste não paramétrico de Friedman

Os 6 pacientes que receberam Escore II na fase basal, quando submetidos ao estímulo com a infusão de aminoácidos, responderam positivamente, com melhora nos níveis de creatinina plasmática. Da mesma forma, observou-se a variação do volume urinário por minuto.

Já o IFG não apresentou variação estatisticamente significativa quando foram avaliados somente os pacientes com Escore II, bem como os níveis de microalbuminúria.

Para as variáveis creatinina sérica e volume urinário, compararam-se os resultados dos momentos dois a dois, testando-se a hipótese nula de que os resultados eram iguais nos dois momentos sob comparação *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. Os valores de p obtidos nos testes estatísticos são apresentados na Tabela 11 abaixo. Os valores de p em negrito correspondem aos testes em que houve indicação de rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%.

TABELA 11 - Comparação entre os momentos agrupados nos pacientes com Escore II de perfusão (n=6)

Variável	Valor de p <sup>(*)</sup>		
	Basal x Fase 1	Basal x Fase 2	Fase 1 x Fase 2
Creatinina Sérica (mg/dl)	<b>0,0431</b>	<b>0,0431</b>	NS
Vol/min (ml/min)	<b>0,0464</b>	<b>0,0431</b>	NS

(\*) Teste não paramétrico de Wilcoxon

Esses pacientes com Escore II de perfusão, quando avaliados como um grupo individualizado, não apresentaram reserva funcional renal, pois a variação do índice de filtração glomerular teve forte tendência a aumentar durante o estudo, conforme o resultado das variações do IFG em mediana (fase basal-65,78; fase 1-122,19; fase 2-152,65), mas de maneira não significativa. Tal tendência também se observou com a RFR que não apresentou variação estatisticamente significativa, entretanto com tendência a ser significativa no final do estudo (reserva funcional renal em mediana - basal/fase 1 de 58,49 % e basal/fase 2 de 86,39 %), como se fosse necessário maior tempo de exposição ao estímulo para haver resposta máxima.

#### 4.2.3 Análise Restrita aos Pacientes com Escore III na Fase Basal

Na Tabela 12, a seguir, são apresentados os valores das médias, medianas e desvios-padrão do índice de filtração glomerular, da reserva funcional renal, da creatinina sérica, do volume urinário, da microalbuminúria e do índice de resistência vascular nos 5 pacientes com Escore III de perfusão renal estudados na fase basal.

TABELA 12 - Valores das médias, medianas e desvios-padrão das variáveis na fase basal com Escore III de perfusão renal (n=5)

Variável	Fase estudo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio-padrão
Creatinina Sérica (mg/ml)	Basal	0,70	2,60	1,20	1,40	0,71
	Fase 1	0,60	2,60	1,10	1,26	0,79
	Fase 2	0,60	2,60	1,20	1,36	0,74
Vol/min (ml/min)	Basal	0,83	1,36	0,97	1,06	0,23
	Fase 1	0,41	3,33	1,00	1,75	1,46
	Fase 2	1,04	3,66	2,75	2,55	1,11
µALB (µg/mg Cr)	Basal	5,90	1647,97	74,87	366,43	717,26
	Fase 1	1,39	1238,15	57,44	300,08	528,91
	Fase 2	31,91	1747,66	234,44	562,11	812,27
IFG (ml/min/ 1,73m)	Basal	23,40	83,50	56,90	58,80	24,08
	Fase 1	17,89	118,44	79,17	66,91	45,39
	Fase 2	57,84	97,35	79,19	78,39	17,23
IR interlobar (MHz)	Basal	0,64	0,77	0,72	0,71	0,05
	Fase 1	0,58	0,90	0,68	0,70	0,12
	Fase 2	0,61	0,87	0,71	0,72	0,11
RFR(% IFG)	Fase 1/basal	-77,28	108,15	-5,19	21,34	76,80
	Fase 2/ basal	-13,95	147,18	70,63	68,62	67,55



Em relação à avaliação da perfusão renal, considerou-se como Escore III de perfusão renal pelo PWD a perfusão ligeiramente diminuída, redução não homogênea da perfusão, mostrando áreas sem cor entre os vasos visíveis (Figura 12).

FIGURA 12 - Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore III



Padrão de perfusão renal de um paciente do estudo com Escore III de perfusão renal evidenciada pelo PWD. DPA, masculino, 47 anos, com tempo de transplante de 32 meses.

#### 4.2.3.1 Comparação entre as fases basal, 1 e 2

Para as variáveis índice de filtração glomerular, creatinina sérica, volume urinário, microalbuminúria e índice de resistência vascular, testou-se a hipótese nula de que os resultados eram iguais nos três momentos (basal, fase 1, fase 2) *versus* a hipótese alternativa de que, em pelo menos um dos momentos, os resultados eram diferentes dos demais. Os valores de p obtidos nos testes estatísticos estão apresentados na Tabela 13.

TABELA 13 - Comparação entre as variáveis nas fases basal, 1 e 2 nos pacientes com Escore III de perfusão (n=5)

Variável	Valor de p <sup>(*)</sup>
Creatinina Sérica (mg/dl)	NS
Vol/min (ml/min)	NS
Microalbuminúria (µg/mg Cr)	NS
IFG (ml /min/ 1,73 m)	NS
IR interlobar (MHz)	NS

(\*) Teste não paramétrico de Friedman

Em relação à reserva funcional renal, testou-se a hipótese nula de que os resultados obtidos da fase 1 em relação à fase basal eram iguais aos resultados obtidos da fase 2 em relação à fase basal *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes. O resultado do teste (não paramétrico de Wilcoxon) indicou a não-rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%, pois os pacientes com Escore III de perfusão não apresentaram RFR nos momentos estudados.

## 5 DISCUSSÃO

Graças ao advento das drogas imunossupressoras, os pacientes com transplante renal viram reduzir-se o número de episódios de rejeição, com conseqüente melhora na sobrevivência dos rins transplantados (CHAN et al., 2001).

A constante melhora no tratamento das complicações tem sido traduzida em maior sucesso também a longo prazo, com um maior número de pacientes portadores de enxertos funcionantes por muitos anos —em torno de 15 anos para doadores vivos e 10 anos para rins de cadáveres (KREIS et al., 2001).

A dosagem seriada da creatinina e uréia plasmáticas; índice de filtração glomerular; detecção e correção de anemia e anormalidades metabólicas, e controle das doenças de base, como diabetes, doença cardiovascular e neoplasia, têm reconhecido papel no acompanhamento dos pacientes transplantados renais. A detecção de alguma anormalidade nos exames de rotina, por exemplo, a elevação da creatinina, pode ocorrer em diversas situações de complicações clínicas sistêmicas ou locais e não necessariamente refletir a falência do transplante.

Experimentalmente , a hiperfiltração glomerular pode levar à quebra da integridade da barreira glomerular, resultando em proteinúria, acúmulo de depósitos mesangiais e eventualmente esclerose glomerular, evoluindo para a perda de função renal.

O aumento do fluxo plasmático renal, como conseqüência de uma vasodilatação renal, estimulada por fatores extrínsecos, como as proteínas, aumenta o índice de filtração glomerular (IFG) acima do estado basal, revelando dessa forma a reserva funcional renal (RFR). A manutenção ou redução no IFG após carga protéica indica falta de resposta ao estímulo e conseqüente ausência de RFR, que pode ser equivalente à hiperfiltração sustentada. Isso pode sugerir que os néfrons funcionantes estão trabalhando em sua capacidade máxima de funcionamento de maneira constante, embora se saiba que a RFR não é um marcador de função renal ou indicador de tecido renal remanescente. Entretanto, se considerar que a

hiperfiltração pode ser nociva ao tecido renal, esta poderia estar envolvida na gênese ou na progressão da nefropatia crônica do rim transplantado.

A nefropatia crônica do enxerto ainda é a maior causa de perda do transplante e sua instalação ocorre de maneira insidiosa e progressiva durante a vida útil do enxerto. É importante detectá-la precocemente, para evitar danos irreversíveis.

Sabe-se que a hipertrofia renal compensatória leva a um aumento do fluxo plasmático renal (FPR) e do índice de filtração glomerular (IFG) no rim único funcionante. FLANIGAN et al. (1968) demonstraram que indivíduos normais submetidos à nefrectomia unilateral apresentavam aumento transitório de 70% no IFG — elevação resultante do estado de vasodilatação no rim remanescente. Em tese, o rim transplantado estaria em constante regime de hiperfiltração, pela hipertrofia compensatória, desconhecendo-se ainda a forma de resposta do enxerto ao estímulo com aminoácidos intravenosos.

Com o objetivo de estudar a RFR nos rins transplantados, fez-se este estudo da função renal de 23 pacientes transplantados renais na sua condição basal e durante a infusão intravenosa contínua de aminoácidos. Como o IFG basal depende do nível de trabalho dos néfrons intactos e é em parte conseqüência da quantidade de proteína contida na dieta diária, todos os pacientes foram submetidos a dieta padrão. A orientação nutricional foi seguida por 5 dias anteriores ao procedimento, eliminando-se, assim, possíveis variações entre os pacientes na fase basal.

Desta forma, pôde-se observar resposta positiva do enxerto renal ao estímulo com aminoácidos, com aumento do IFG durante a infusão e conseqüente reserva funcional renal positiva, presente nas duas fases do estudo durante a infusão de aminoácidos, tanto entre a fase 1 e a fase basal, como entre a fase 2 e a basal, contudo de forma mais acentuada na primeira fase, que se deu em 120 minutos de exposição ao estímulo. Tal resposta assemelha-se ao descrito na literatura, cujas mudanças hemodinâmicas renais são mais freqüentemente observadas nas primeiras horas de estímulo com proteínas. A resposta máxima da RFR ocorre geralmente com 120 a 160 minutos após a ingestão de carne (BOSCH et al., 1983).

Os pacientes transplantados apresentam um comportamento potencial, semelhante ao da população normal submetida ao mesmo estímulo, com reserva

renal positiva, sugerindo que o aumento do IFG que acompanha a hipertrofia compensatória do rim único funcionante seja transitório e não sustentado. Possivelmente, após um período inicial, ocorra uma estabilização sustentada, permitindo ao enxerto responder com aumento do IFG diante de estímulos externos, como observado em rins únicos (PITTS et al., 1944; TAPSON et al., 1986; RUGUI et al., 1986). Os achados neste estudo assemelham-se aos de FAGUGLI et al., em 1998, que estudou de maneira padronizada a RFR em 25 pacientes transplantados renais clinicamente estáveis.

Somente 2 pacientes não apresentaram reserva funcional, embora clínica e laboratorialmente estáveis e controlados. É incerta a razão pela qual esses pacientes não apresentaram reserva, já que o número de pacientes estudados é pequeno. É possível, porém, que outras variáveis estejam envolvidas, cuja ação sobre o rim transplantado poderia influenciar o resultado, como as drogas vasoativas, ou os anti-hipertensivos, ou a ciclosporina, que sabidamente induz a vasoconstrição.

Observou-se também, neste estudo, um aumento significativo no volume urinário por minuto durante a infusão de aminoácidos da fase basal (1,45 ml/min) para a fase 2 (3,5 ml/min).

A maioria dos pacientes estudados estava clinicamente estável no momento da avaliação inicial, com diurese diária satisfatória e controle dos níveis pressóricos. Mesmo com níveis de creatinina plasmática basal dentro dos limites da normalidade, 1,20 mg/dl, observou-se uma melhora significativa dos níveis durante a infusão de aminoácidos, chegando a 1,10 mg/dl. Embora estáveis, 43,5% dos pacientes estudados já apresentavam albuminúria elevada no momento de inclusão no estudo (fase basal), sendo que 2 destes pacientes apresentavam proteinúria clínica (macroscópica). A proteinúria resultante da quebra da integridade da barreira glomerular também reflete uma potencial evolução para a deterioração da função renal.

Ao longo dos últimos anos, tem-se percebido a importância do estudo da microalbuminúria ( $\mu$ ALB) e seu valor prognóstico nas doenças sistêmicas com envolvimento renal, como um prenúncio do desenvolvimento de proteinúria clínica e insuficiência renal crônica, pois reflete a perda da capacidade dos néfrons em manter sua homeostase, evidenciando sua potencial deterioração funcional.

Durante o período de infusão de aminoácidos, não se observou diferença estatisticamente significativa nos níveis de  $\mu$ ALB. Observou-se, entretanto, um aumento nas taxas de microalbuminúria, com maior perda na primeira fase do estudo, que não se manteve no final da intervenção, como se a perda da integridade da barreira glomerular fosse transitória e independente do aumento sustentado do fluxo plasmático renal e do índice de filtração glomerular, que permaneceram em elevação durante todo o estudo.

Fatores hemodinâmicos têm recebido especial atenção nos últimos anos por favorecerem a gênese da lesão renal. A ultra-sonografia vascular com *Doppler* colorido (UVDC) ganhou importante espaço no acompanhamento dos enxertos renais, principalmente na identificação das complicações vasculares e da rejeição aguda, com o estudo do fluxo e da resistividade vascular nas artérias do parênquima renal, com o cálculo do índice de resistividade (IR) e de pulsatilidade (IP) nas artérias interlobares, que parecem ser as de melhor representatividade.

Com o objetivo de identificar potenciais variações na resistência vascular intra-renal durante a infusão de aminoácidos, mensurou-se o IR durante a realização do estudo. Contudo, não foram observadas variações significativas no IR, nas artérias interlobares. Ainda que o estímulo com aminoácidos tenha comprovada atuação sobre a circulação intrínseca renal —como mostra a presença de RFR pelo aumento de FPR e do IFG —e os índices intra-renais devessem refletir a baixa da resistência vascular pela vasodilatação, isso não foi possível constatar. Mas, como os índices hemodinâmicos do parênquima renal dependem mais da complacência vascular do receptor (circulação sistêmica) do que da própria função do enxerto (KRUMNE et al., 1996), é possível que o fato de os índices não se modificarem de maneira significativa deva-se à baixa influência das proteínas na hemodinâmica sistêmica. Também é provável que sofram influência de outros fatores, como: aumento da pressão intra-abdominal durante a inspiração forçada (manobra de Valsalva), idade do paciente, níveis de pressão arterial sistêmica, glomérulo esclerose diabética e hipertensiva e drogas (KOSCHH et al., 2002), que não foram analisados neste estudo.

Por outro lado, como a perfusão cortical depende da integridade das pequenas vênulas e arteríolas interlobares e arqueadas — que são afetadas

prematuramente em muitos casos de disfunção do enxerto —, a avaliação do fluxo cortical torna-se importante. Já que a influência do estímulo com aminoácidos sobre os vasos renais está bem comprovada, a avaliação da perfusão renal é fundamental na identificação de anormalidades nos pacientes transplantados.

Para o estudo da perfusão renal neste trabalho, utilizou-se um método de maior sensibilidade que a UVDC convencional, ou seja, o mapeamento do fluxo com o *Power Doppler* (PWD). O PWD mostrou-se capaz de avaliar baixo fluxo em vasos menores e mais profundos e de grande papel na avaliação da perfusão renal, pela maior sensibilidade no estudo dos vasos intraparenquimatosos e por aumentar a sensibilidade de detecção dos sinais, independentemente do ângulo de propagação do ultra-som. O PWD exibe informações sobre a perfusão tecidual cortical, que não se consegue obter com a UVDC convencional. A grande desvantagem do método é a presença de artefatos gerados pela movimentação abdominal, que não têm importância no presente estudo em razão da posição extraperitoneal e superficial dos enxertos renais na fossa ilíaca.

Além disso, o PWD apresenta boa correlação com o índice de filtração glomerular e pode ser bastante sensível na detecção das mudanças de perfusão no rim transplantado, uma vez que a intensidade da perfusão percebida pelo PWD é diretamente proporcional à função renal (HOYER et al., 1999). Logo, a possibilidade de acompanhamento e monitorização do comportamento funcional, anatômico e hemodinâmico do rim transplantado, com um método de imagem que possa fornecer informações da perfusão renal com boa correlação com exames funcionais, permite entender e monitorar a evolução dinâmica do processo de perda da função renal e intervir precocemente, assim que alguma anormalidade seja detectada.

O *Power Doppler* mostrou-se promissor em fornecer informações da perfusão renal, com boa correlação com o índice de filtração glomerular. Por essa razão, empregou-se o PWD no estudo de 23 pacientes transplantados, utilizando como base os 6 escores de perfusão descritos por HOYER et al. Por se tratar de população pequena, não se puderam observar direções ou tendências quando os escores de perfusão foram analisados de maneira panorâmica ao longo do protocolo

de estudo. Já que o escore é uma variável quantitativa discreta, não permitindo subfrações, optou-se por analisar o comportamento dos pacientes que receberam Escore I, II e III no momento de entrada no estudo e seu padrão de resposta durante todo o protocolo, quanto às variáveis de creatinina, volume urinário, microalbuminúria, índice de filtração glomerular e índice de resistividade, divididas nas três fases de estudo.

Os 2 únicos pacientes que não apresentaram reserva funcional apresentaram menor perfusão renal observada pelo PWD (Escore III), em relação aos outros que responderam ao estímulo, sugerindo um paralelismo entre esses dois parâmetros (RFR x PWD).

Embora exista clara relação com o índice de filtração glomerular (IFG), já evidenciado na literatura especializada, não se conseguiu reproduzir de maneira linear durante as fases do estudo a mudança nos padrões de perfusão renal pelo PWD seguindo as variações observadas no IFG. Possivelmente outras variáveis que não as estudadas influenciem direta ou indiretamente no grau de perfusão renal, ou talvez o pequeno número de pacientes estudados pode ter dificultado a visualização dessa relação. Pôde-se notar, porém, uma clara diferença de comportamento entre os pacientes dos diferentes escores de perfusão renal pelo PWD no momento de entrada no estudo, como será descrito.

Quando analisados apenas os 12 pacientes que receberam Escore I de perfusão renal na fase basal, e a forma de comportamento das diferentes variáveis durante a aplicação do processo de estudo, observou-se que, submetidos ao estímulo com a infusão de aminoácidos, responderam positivamente com melhora nos níveis de creatinina plasmática, na primeira fase do estudo (120 minutos), permanecendo estáveis durante o restante do protocolo. O aumento no IFG ocorreu durante todas as fases do processo, mostrando o grande potencial de resposta desse grupo de pacientes, com conseqüente presença de reserva funcional renal.

Ainda nesses pacientes, observou-se a RFR de forma mais significativa na fase inicial do protocolo, da mesma forma que o volume urinário, com variações significativas, mas não sustentadas com o passar do protocolo. Quanto à presença ou piora nos níveis de microalbuminúria, não se observou diferença significativa entre as fases estudadas, sendo possível traçar apenas uma leve tendência a ser



mais acentuada na fase inicial, mas não sustentada, quando analisados os valores obtidos nas diferentes fases.

Os pacientes desse grupo apresentaram um mesmo potencial positivo de resposta, como se o fato de apresentarem vascularização absolutamente normal, com alta perfusão percebida pelo PWD "ao repouso", permitisse-lhes um comportamento semelhante ao esperado de um rim normal, com boa possibilidade de responder a estímulo externos.

Os 6 pacientes que receberam Escore II de perfusão na fase basal, responderam positivamente com melhora nos níveis de creatinina plasmática, tanto na primeira fase do estudo, em relação à fase basal, como na fase final do estudo, apesar de, no período que compreende os dois principais momentos, não ter sido observada alteração significativa. Da mesma forma, o volume urinário também teve comportamento semelhante, provavelmente secundário ao aumento no fluxo plasmático renal.

Já o IFG não apresentou variação estatisticamente significativa, quando se avaliaram somente os pacientes com Escore II, mas se observou uma forte tendência ao aumento nas fases 1 e 2, mostrando o grande potencial de resposta desse grupo de pacientes, com conseqüente tendência à presença de reserva funcional renal, mais significativa na fase inicial.

Quanto à presença ou piora nos níveis de microalbuminúria, não foi observada diferença significativa entre as fases estudadas nos pacientes com Escore II, sendo apenas possível traçar uma leve tendência a ser mais acentuada na fase inicial, mas não sustentada. Portanto, esses 6 pacientes que receberam Escore II pelo PWD não apresentaram o mesmo padrão de resposta que os anteriores (Escore I), como se o fato de haver um ligeiro decréscimo no grau de perfusão, embora ainda dentro dos limites da normalidade, refletisse uma potencial perda de capacidade de apresentar reserva funcional renal.

Finalmente, nos 5 pacientes com Escore III de perfusão renal estudados na fase basal, pôde-se observar que, quando submetidos ao estímulo com a infusão de aminoácidos, não apresentaram resposta positiva.

Nesse grupo, não houve variação significativa em todas as variáveis consideradas, quando comparados esses pacientes agrupados nos três momentos do estudo. Para a creatinina plasmática, observou-se uma ligeira melhora na

primeira fase, mas com retorno aos níveis basais no final, com a manutenção do fluxo de volume urinário durante todo o processo. Observa-se a tendência desses pacientes em perder mais proteína, principalmente no momento de maior tempo de exposição ao estímulo, conforme observado nas variações, nos níveis de microalbuminúria.

No entanto, o que mais chamou a atenção nesse grupo, foi a falta de resposta ao estímulo com os aminoácidos, sem alteração significativa do IFG durante todo o protocolo. Questiona-se se esses enxertos estariam em regime de hiperfiltração máxima ou teriam perdido a capacidade adaptativa de responder à hiperfiltração diante de um estímulo externo, por já se apresentarem em início de falência renal, percebida antes mesmo de haver comprometimento clínico e laboratorial basal significativo.

Na literatura, demonstrou-se que o PWD é diretamente proporcional às variações no IFG, embora não tenha sido possível provar tal relação durante o processo de estudo. Conseguiu-se identificar a proporcionalidade com a RFR com o grau de perfusão renal pelo PWD. Transplantes com excelente perfusão pelo PWD, (Escore I) mantêm o mecanismo fisiológico de resposta ao estímulo com aminoácidos preservados, respondendo como rins nativos livres de doença. Todavia, com a progressiva queda no grau de perfusão, parece haver uma potencial falência desses mecanismos, passando a não mais apresentar variações no IFR e RFR, refletindo o potencial pior prognóstico evolutivo. Como, porém, se estudou uma população pequena, em apenas um momento de sua vida, não se pode afirmar, com certeza, que essa falha seja sustentada, já que pode ser transitória e influenciável por outras variáveis não aferidas, como drogas que apresentem ação sobre a vascularização renal. Além disso, há uma tendência de que os enxertos que apresentem melhor perfusão renal pelo PWD possam evoluir de maneira mais favorável e seria este, então, um reflexo da maior potencialidade de adaptação fisiológica (TRILLAUD et al., 1998).

## 6 CONCLUSÕES

- Os pacientes transplantados renais estudados apresentaram reserva funcional renal (RFR) com variação > a 10% no IFG com a infusão intravenosa de aminoácidos. Sendo mais evidente nos pacientes com melhor grau de perfusão renal evidenciado PWD, isto é, com escores I e II de perfusão; que também apresentaram variação significativa nos níveis de creatinina sérica, quando comparados seus valores nos três momentos do estudo;
- Não houve variação estatisticamente significativa nos níveis de microalbuminúria ( $\mu$ ALB), com tendência, porém, a acentuar a perda de proteína pela urina nos pacientes com escore I, durante as fases estudadas. Também foi observada esta tendência nos pacientes com escore II, porém nestes, somente após maior tempo de exposição ao estímulo (fase 2);
- Não houve variações na resistência vascular nas artérias do parênquima renal, identificadas pelo índice de resistividade (IR) nas artérias interlobares, durante a infusão de aminoácidos, possivelmente porque o IR pode sofrer influências de outras variáveis não mensuradas (ex. drogas);
- Considerando-se todos os pacientes (n=23), ao se compararem os resultados obtidos nas diferentes fases do estudo, foram observadas variações significativas nos níveis de creatinina plasmática e volume urinário.;
- Considerando-se os pacientes com diferentes escores de perfusão pelo PWD no momento de entrada, agrupados pela intensidade de perfusão em Escore I (n=12), Escore II (n=6) e Escore III (n=5), fica muito claro que esses grupos apresentam comportamento diferente, mas muito constante dentro do mesmo grupo;
- Pacientes com Escore I de perfusão renal evidenciada pelo PWD, quando submetidos ao estímulo com a infusão de aminoácidos, apresentaram RFR; com variação significativa em todos os parâmetro estudados;

- Pacientes com Escore II não apresentaram o mesmo padrão de resposta que os anteriores;
- Pacientes com Escore III de perfusão renal mostrada pelo PWD não apresentaram resposta ao estímulo com os aminoácidos, sem alteração significativa do IFG durante todo o protocolo.
- Logo, os enxertos que apresentem progressiva diminuição na perfusão poderiam estar em regime de hiperfiltração máxima ou teriam perdido a capacidade adaptativa de responder à hiperfiltração diante de um estímulo externo, por já se apresentarem em início de falência renal, percebida antes mesmo de haver comprometimento clínico e laboratorial significativo? O acompanhamento a longo prazo desses pacientes poderia tornar mais clara tal tendência.

Importa ainda realçar alguns pontos nesta conclusão:

Embora a população pesquisada fosse pequena, pode-se dizer que, com o estudo ultra-sonográfico realizado por meio do PWD e com a definição do grau de perfusão renal nos rins transplantados, permite-se identificar a maneira com que tais rins irão responder ao estímulo de proteína. Rins com excelente perfusão (escore I) apresentam RFR, porém com a gradual diminuição dos escores de perfusão há uma proporcional redução da variação da IFG, com conseqüente perda da RFR a partir do Escore III de perfusão. Portanto, o PWD pode ser apontado como uma nova, promissora e confiável técnica de acompanhamento dos enxertos renais, identificando em exames seqüenciais o momento de diminuição de perfusão como o momento de redução da variabilidade do IFG ao estímulo protéico. Porém se faz necessário o acompanhamento evolutivo desses pacientes a longo prazo, para se comprovar essa tendência.

Ainda que não se possa provar que esse referido momento seja o início da nefropatia crônica do enxerto, que irá culminar com a perda da função renal, este trabalho poderá dar início a estudos subseqüentes que venham a comprovar esta hipótese.

## REFERÊNCIAS

- ADDIS, T.; DRURY, D. R. The rate of urea excretion. VII. The effect of various other factors than blood urea concentration on the rate of urea excretion. (abstract) **J Biol Chem** v. 55, p. 629, 1923.
- AKIYAMA, T. et al. Hemodynamic study of renal transplant chronic rejection using power Doppler sonography. **Transplant Proc** 1996; 28: 1458-1460.
- ALVESTRAND, A.; BERGSTRÖM, J. Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and insulin-dependent diabetes induced by a liver hormone: Deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. **Lancet** v. 1, n. 8370, p. 195-197, 1985.
- AMIEL, C. et al. La réserve fonctionnelle rénale. **Ver Prat** (Paris) v. 42, n. 4, p. 413-416, 1992.
- ARIMA, M. et al. Predictability of renal allograft prognosis during rejection crisis by ultrasonic doppler flow technique. **Urology**, v. 19, n. 14, p. 389-394, Apr. 1982.
- BABCOCK, D. S. et al. Power Doppler sonography: basic principles and clinical applications in children. **Pediatr Radiol** 1996; 26:109-115.
- BACH, D. et al. Renal function reserve in patients with IgA glomerulopathy. **Ren Fail** v. 16, n. 5, p. 617-627, 1994.
- BAILLY, C.; ROINEL, N.; AMIEL, C. PTH-like glucagon stimulation of Ca and Mg reabsorption in Henle' s loop of the rat **Am J Physiol** v. 246, n. 2, p. F205-F212, 1984.
- BAKER, D. W. Pulsed ultrasonic Doppler blood flow sensing. **IEEE Trans Biomed Eng** v. 17, p. 170-185, 1970.
- BARBER, F. E.; BAKER, D. W.; STRANDNESS Jr., D. E. Duplex scanner II for simultaneous imaging of arterial tissues and flow. **Ultrasonics Symposium Proc IEEE** 1974, 74 CH0896-ISU.
- BARTH, M. O. et al. Angioplasty of renal transplant artery stenosis in children. **Pediatr Radiol** 1989, 19, 383-387.
- BERGSTROM, J.; AHLBERG, M.; 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.
- BEUKHOF, H. R. et al. Effect of low dose dopamine on effective renal plasma flow and glomerular filtration rate in 32 patients with IgA glomerulopathy. **Am J Nephrol** v. 5, n. 4, p. 267-270, 1985.

BIGAZZI, R.; BIANCHI, S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. **Nephrol Dial Transplant** v. 10, n. 6, p. 10-14, 1995.

BLACKSHEAR, J. L.; ORLANDI, C.; HOLLENBERG, N. K. Serotonin and the renal blood supply: role of prostaglandins and the 5 HT-2 receptor. **Kidney Int** v. 30, n. 3, p. 304-310, 1986.

BODDI, M. et al. Age-related and vasomotor stimuli-induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. **Am J Hypertens**. v. 9, p. 461-6, 1996.

BOSCH, J. P. et al. Renal functional reserve in humans. Effects of protein intake on glomerular filtration rate. **Am J Med**. v. 75, n. 6, p. 943-950. 1983

BOSCH, J. P.; LAUER, A.; GLABMAN, S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. **Am J Med**. v. 77, n. 5, p. 873-879, 1984.

BOSCH, J. P. et al. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidney. **Am J Med**. v. 81, n. 5, p. 809-815, 1986.

BOUBY, N.; TRINH-TRANG-TAN, M. M.; LAOUARI, D. Role of the urinary concentrating process in the renal effects of high protein intake. **Kidney Int** v. 34, n. 1, p. 4-12, 1988.

BRADEN, J. M.; KENNETH, J. T.; CAM, D. Economic evaluation and end-stage renal disease: from basics to bedside. **Am J Kidney Dis** v. 36, p. 12-28, 2000.

BRAUN, W. E. Update on kidney transplantation: increasing clinical success, expanding waiting lists. **Cleveland Clinic Journal of Medicine** p. 501-504, 2002.

BRENNER, B. M.; MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. **N Engl J Med** v. 307, n. 11, p. 652-659, 1982.

BURDICK, J. F. et al. Characteristics of early routine renal allograft biopsies. **Transplantation**, v. 38, n. 6, p. 679-684, Dec. 1984.

BURDICK, J. F.; KITTUR, D. S. Factors affecting early diagnosis of organ allograft rejection. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 4, p. 2047-2051, Aug. 1991.

CAMERON, J. L. et al. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. **Am J Kidney Dis** v. 35, p. 629, 2000.

CASTELLINO, P. et al. Effects of plasma amino acid and hormone levels on renal hemodynamics in humans. **Am J Physiol** v. 255, n. 3, p. F444-F449, 1988.

CASTELLINO, P. et al. Effect of specific amino acid groups on renal hemodynamics in humans. **Am J Physiol** v. 258, p. F992-F997, 1990.

CHAN, L.; GASTON, R.; HARIHARAN, S. **Am J Kidney Dis** v. 38, p. S2:S9, 2001.

CLARIS-APPIANI, A.; ASSAEL, B. M.; TIRELLI, A. S. Proximal tubular function and hyperfiltration during amino acid infusion in man. **Am J Nephrol** v. 8, n. 1, p. 96-101, 1988.

COHEN, D., GALBRAITH, C. General Health Management and Long-term care of the renal transplant recipient. **American Journal of Kidney Diseases** v. 38, n. 6, (suppl 6), p. S10-S24, dec. 2001.

DAWNAY, A. et al. Microalbuminuria in systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis** v. 51, n. 3, p. 384-388, 1992.

DCKIERMAN, R. M. et al. Results of cadaver renal transplantation using "In-House" donor and recipients. **Transplantation Proceedings** v. 20, n. 1 (suppl), p. 356-358, Feb. 1988.

De SANTO, N. G. et al. Tubular function by lithium clearance, plasma amino acid and hormones flowing a meat in childhood **Renal Physiol Biochem** v. 14, p. 63-70, 1991.

DODD, G. D. III et al. Imaging of vascular complications associated with renal transplants, **AJR** 1991, 157, 449-459.

DON, S. et al. Duplex Doppler US of renal allografts: causes of elevated resistive index. **Radiology** 1989; 171:709-712.

ERKAN, E.; DEVARAJAN, P.; KASKEL, F. Role of nitric oxide, endothelin-1, and inflammatory cytokines in blood pressure regulation in hemodialysis patients. **Am J of Kidney Dis** v. 40, n. 1, 2002.

EVANS, C. et al. Duplex Doppler studies in acute renal transplant rejection. **Transplantation Proceedings** v. 21, n. 1, p. 1597-1898, 1989.

EVANS, R. W. et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. **N Engl J Med** v. 312, p. 553, 1985.

FAGUGLI, R. M. et al. Reduction of renal functional reserve in kidney transplant recipients: a possible role of arachidonic acid metabolism alterations. **Clin Nephrol** v. 49, n. 6, p. 349-355, 1998.

FLANIGAN, W. J. et al. Serial studies of glomerular filtration rate and plasma renal flow in kidney transplant donors, identical twins and allograft recipients. **Am J Surg** v. 116, n. 5, p. 788-794, 1968.

FOSTER, G. D. et al. Resting energy expenditure, body composition, and excess weight in the obese. **Metabolism** v. 37, p. 467-472, 1988.

FRIEDLANDER, G. et al. Glucagon secretion is essential for amino acid-induced hyperfiltration in man. **Nephrol Dial Transplant** v. 5, n. 2, p. 110-117, 1990.

FUJIMORI, K.; SATONI, S.; OKAZAKI, H. The effect of protein intake on creatinine clearance in transplanted kidneys. **Transplant Proc** v. 21, n.1, p. 2048-2049, 1989.

GENKINS, S. M.; SANFILIPPO, F. P.; CARROLL, B. A. Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. **AJR** v. 152, p. 535-539, 1989.

GERSTEIN, H. C. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. **JAMA** v. 289, p. 421-426, 2001.

GRENIER, N. et al. Detection of vascular complications in renal allografts with color Doppler flow imaging. **Radiology** v. 178, p. 217-223, 1991.

HALIMI, J. M. et al. Microalbuminuria in hypertensive, non-proteinuric renal transplant recipients: role of previous acute rejection episodes and sodium intake. **Arch Mal Coeur Vaiss** v. 94, n. 8, p. 933-6, 2001.

HANSEN, K. J. et al. Renal Duplex sonography: evaluation of clinical utility. **J Vasc Surg** v. 12, p. 250-257, 1990.

HARIHARAN, S. et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1999. **N Engl J Med** p. 342: 605, 2000.

HILBORN, M. D. et al. Renal transplant evaluation with power Doppler sonography. **Br J Radiol** v. 70, p. 39-42, 1997.

HILLEGE, H. L. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. **Circulation** v. 106, p.1777-1782, 2002.

HILLMAN, B. J.; BIRNHOLZ, J. C.; BUSCH, G. J. Correlation of echographic and histologic findings in suspected renal allograft rejection. **Radiology** v. 132, p. 673-676, Sept. 1979.

HIRSCHBERG, R. et al. The delayed effect of growth hormone on renal function in humans. **Kidney Int** v. 35, n. 3, p. 865-870, 1989.

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.

HOKANSON. D. E. et al. Ultrasonic arteriography: a new approach to arterial visualization. **Biomed Eng** v. 6, p. 420, 1971.

HOSTETTER, T. H. et al. Hyperfiltration in remnant nephron: a potentially adverse response to renal ablation. **Am J Physiol** v. 241, n. 1, p. F85-F93, 1981.

HOSTETTER, T. H.; RENNKE, H. G.; BRENNER, B. M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. **Am J Med** v. 72, n. 3, p. 372-380, 1982.



HOSTETTER, T. H. Human renal response to a meat meal. **Am J Physiol** v. 250, n. 4, p. F613-F618, 1986.

HOYER et al. Color Doppler energy - a new technique to study tissue perfusion in renal transplants. **Pediatr Nephrol** v. 13, p. 559-63, 1999

HRICAK, H. et al. The role of ultrasound in the diagnosis of kidney allograft rejection. **Radiology** v. 132, p. 667-672, Sept. 1979.

HUMAR, A. et al. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. **Transplantation** v. 68, p. 1200-1203, 1999.

ISCHIKAWA, C. P. et al. Significance of serum creatinine pattern and area under the creatinine versus time curve during the first acute renal transplantation rejection. **Transplant Proc** v. 32, p. 781-783, 2000.

JOHNSON, C. P. et al. Renal function in the first year after transplantation predicts long-term survival. **Am J Transplantation** v 1 (suppl.), p. S146, 2001.

KASISKE, B. L. et. al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. **J Am Soc Nephrol** v. 11, p. S1, 2000.

KAUFMAN, D. B. et al. Transplantation of kidney from zero haplotype-matched living donors and from distantly related and unrelated donors in the cyclosporine era. **Transplan Proc** v. 25, p. 1530, 1993.

KELCZ, F. et al. Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. **AJR** v.155, p. 531-535, 1990.

KING, A. J. Nitric oxide and the renal hemodynamic response to proteins. **Sem Nephrol** v. 15, n. 5, p. 405-414, 1995.

KISSMEYER-NILSEN, F. et al. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. **Lancet** p. 662-665, Sept. 1966.

KNAUSS, T.; ABOUD, H. E. Effects of serotonin on prostaglandins synthesis in rat cultures mesangial cells. **Am J Physiol** v. 25, n. 5, p. F844-F850, 1986.

KNIGHT, E. L.; KRAMER, H. M.; CURHAN, G. C. High-normal blood pressure and microalbuminuria. **Am J Kidney Dis** v. 41, p. 588-595, 2003.

KNOPF, R. F. et al. Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids. **Am J Endocrinol** v. 25, n. 1, p. 1140-1144, 1995.

KOSCH, M. et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and large artery mechanical vessel wall properties in renal transplant patients. **J Hypertens** v. 90, p. 501-508, 2002.

KREIS, H. A.; PONTICELLI, C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. **Transplantation** v. 71, p. SS5, 2001.

KREIS, H. A.; PONTICELLI, C.; HJPITAL, N. Causes of late renal allograft loss: chronic dysfunction, death, and other factors. **Transplantation** v. 71 (11 suppl), p. SS5-9 Jun. 2001.

KRUMME, B. et al. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts **J Am Soc Nephrol** v. 8, p. 813-816, 1997.

LAUPACIS, A. et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. **Kidney Int.** v. 50, p. 235, 1996.

LEICHTMAN, A. B. et al. Duplex imaging of the renal transplant. **Transplantation Proceedings** v. 21, n. 4, p. 3607-3610, 1989.

LEVINE, M. M. et al. Effects of protein on glomerular filtration rate and prostanoid synthesis in normal and uremic rats. **Am J Physiol** v. 251, n. 4, p. F635-F641, 1986.

LEVY, M.; STARR, N. L. The mechanisms of glucagon-induced natriuresis in dogs. **Kidney Int** v. 2, n. 2, p. 76-84, 1972.

MARTINOLI, C. et al. Interlobar vasculature in renal transplants: a power Doppler US study with MR correlation. **Radiology** v. 200, p. 111-117, 1996.

MARTINOLI, C. et al. Duplex Doppler analysis of interlobar arteries in transplanted kidneys. **Eur Radiol** v. 8, p. 765-769, 1998.

MEIER-KRIESCHE, H. U.; BALIGA, R.; KAPLAN, B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. **Transplantation** v. 75, n. 8, p. 1291-1295, Apr. 2003.

MERRILL, J. P. et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. **JAMA**, v. 160, n. 4, p. 277-282.

MOGENSEN, C. E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes mellitus. **N Engl J Med** v. 311, n. 2, p. 89-93, 1984.

MONACO, A. P. et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: Issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. **Am J Kidney Dis** v. 33, p. 150-160, 1999.

MUTZE, S. et al. Color-coded duplex sonography in the diagnostic assessment of vascular complications after kidney transplantation in children **Pediatr Radiol** v. 27, p. 898-902, 1997.

NANKIVELL, B. J.; CHAPMAN, J. R.; GRUENEWALD, S. M. Detection of chronic allograft by quantitative Doppler imaging. **Transplantation** v. 15, n. 74 (1), p. 90-96, July 2002.

- NAVAR, L. G., BELL, P. D.; BURKE, P. J. Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation. **Kidney Int Suppl**, v. 12, S 157-S 164, 1982.
- O' CONNOR W. J.; SUMMERILL, R. A. The effect of a meal of meat on glomerular filtration rate in dog at normal urine flows. **J Physiol** v. 256, p. 81-91, 1976.
- O'NEIL, W. C.; BAUMGARTEN, D. A. Ultrasonography in renal transplants. **Am J Kidney Dis** v. 39, n. 4, p. 663-78, 2002.
- OKAMURA, T.; MIYAZAKI, M.; TODA, N. Response of isolated dog blood vessels to glucagon. **Eur J Pharmacol** v. 125, n. 3, p. 395-401, 1986.
- PEDERSEN, L.M. et al. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** v. 21, n. 1, p. 55-64, 1995.
- PERRELLA, R. et al. Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler sonography: a prospective study and review of the literature. **Am J Kidney Dis** v. XV, p. 544-550, 1990.
- PITTS, R. F. The effects of infusing glycine and of varying protein intake on renal hemodynamics in the dog. **Am J Physiol** v. 42, n. 3, p. 355-365, 1944.
- PLUVIO, C. et al. Correlation between glomerular morphology and renal hemodynamic response to amino acid administration in patients with IgA nephropathy. **Nephrol Dial Transpl** v. 11, n. 12, p. 2421-2425, 1996.
- PREIDLER, K. W. et al. Technical note: comparison of color Doppler energy sonography with conventional color Doppler sonography in detection of flow signal in peripheral renal transplant vessels. **Br J Radiol** v. 68, p. 1103-1105, 1995.
- PREMEN, A. J. Protein-mediated elevations in renal hemodynamics: existence of a hepatorenal axis? **Med Hypotheses** v. 19, n. 3, p. 295-309, 1985.
- . Splanchnic and renal hemodynamic responses to intraportal infusion of glucagon. **Am J Physiol** v. 253, n. 6, p. F1105-F1112, 1987.
- PREMEN, A. J.; POWELL, D. A.; CARROLL, R. G.; DOBBINS, D. E. Renal vascular response to amino acids: effects of pancreatectomy. **Am J Physiol** v. 258, n. 5, p. F 1154-F1163, 1990.
- RADERMACHER, J. Ultrasonography in the diagnosis of renovascular disease. **Imaging Decis** v. 6, n. 2, p. 15-22, 2002.
- RAJASEKER, M. R. et al. Early computed color echo Doppler imaging following renal transplantation. **Br J Sug** v. 78, n. 7, p. 872-874, July 1991.
- RASMUSSEN, K.; PEDERSEN, E. Doppler ultrasound in the diagnosis of renal allograft rejection and in monitoring the effect of treatment **Scand J Clin Lab Invest** v. 50, p. 57-61, 1990.

RATNER, L. E. et al. Immunology of renal allograft rejection. **Arch Pathol Lab Med**, v. 115, p. 283-287.

RIFKIN, M. D. et al. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index **AJR** v.148, p. 759-762. Apr. 1987.

RIGSBY, C. M. et al. Renal allografts in acute rejection: evaluation using duplex sonography. **Radiology** v. 158, p. 375-378, Feb. 1986.

RIJHSEN, J. F. W. B. et al. Vascular complications in 400 consecutive renal allograft transplants. **J Cardiovasc Surg** v. 23, p. 91-98, 1982.

RODRÍGUEZ-ITURBE, B.; HERRERA, J., GARCÍA, R. Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: Evidence for glomerular hyperfiltration. **Lancet** p. 461-464, 1985.

ROEST, M. et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. **Circulation** v. 103, p. 3057-3061, 2001.

RUBIN, J. M.; ALDER, R. Power Doppler expands standard color capability. **Diagn Imaging** v. 6, p. 66-69, 1993.

RUBIN, J. M. et al. Power Doppler US. A potential useful alternative to men frequency base Doppler US. **Radiology** v. 190, p. 853-856, 1994.

RUGUI, C. et al. Glomerular filtration rate variations in patients with solitary kidneys after protein load. **Uraemia Invest** v. 9, n. 20, p. 159-163, 1986.

RUSSEL, J. D. et al. The quality of life in renal transplantation: a prospective study. **Transplantation** v. 54, p. 656, 1992.

SAARINEEN, O. Diagnostic value of resistive index of renal transplants in the early postoperative period. **Acts Radiologica** v. 32, n. 2, p. 166-169, 1991.

SATOMURA, S. Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. **J Acoust Soc Jpn** v. 15, p. 151-158, 1959.

SCHWERK, W. B.; RESTREPO, I. K.; PRINZ, H. Semiquantitative analysis of intrarenal arterial Doppler flow spectra in healthy adults. **Ultraschall Med** v. 14, p. 117-22, 1993.

SEIEGEL, S. **Nonparametric statistics**. New York: McGraw-Hill Book Company, Inc., 1956.

SENEY, F. D.; WRIGHT, F. S. Dietary protein suppresses feedback control of glomerular filtration in rats. **J Clin Invest** v. 75, n. 2, p. 558-568, 1985.

SESSO, R. Sobrevida em diálise. **J. Bras. Nefrol.**, v 12, n. 1, p. 1-2, Mar. 1990.

SETTERBERG, L. et al. Area under the serum creatinine time-curve is a strong predictor of chronic renal allograft rejection. **Transplantation** v. 69, p. 964-968, 2000.  
SHANNON, J. A.; JOLLIFFE, N.; SMITH, H. W. The excretion of urine in the dog. IV. The effect of maintenance diet, feeding, etc., upon the quantity of glomerular filtrate. **Am J Physiol** v. 101, p. 625-638, 1932.

STEINMAN, T. I. et al. **Transplantation** v. 71, p. 1189-1204, 2001.

STRANDNESS, D. E. Jr. et al. Ultrasonic flow detection: a useful technique in the evaluation of peripheral vascular disease. **Am J Surg** v. 113, p. 311-20, 1997.

TAKANO, R. et al. Power Doppler sonography of the kidney: effect of Valsalva's maneuver. **J Clin Ultrasound** v. 29, p. 384-8, 2001.

TAMBARA FILHO, R. **Complicações cirúrgicas nos transplantes renais**. Curitiba, 1987. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

TAPSON, J. S. et al. Renal functional reserve in kidney donors. **Q J Med** v. 231, p. 725-732, 1986.

TAYLOR, K. J. W. et al. Vascular complications in renal allograft. Detections with duplex Doppler US. **Radiology** v. 162, p. 31-38, 1987.

TER WEE, P. M. et al. Renal hemodynamics during separate and combined infusion of amino acids and dopamine. **Kidney Int** v. 29, n.4, p. 870-874, 1986.

TERASAKI, P. I. et al. UCLA and UNOS registries overview. **Clin Transpl.** p. 409-30, 1991.

THOMAS, D. M.; COLES, G. A.; WILLIAMS, J. D. What does the renal reserve mean? **Kidney International** v. 45, p. 411-416, 1994.

TRILLAUD, H. et al. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive measurements versus power Doppler sonography. **AJR** v. 171, p. 1611-1615, 1998.

TURESTSCHEK, K. et al. Power Doppler versus color Doppler imaging in renal allografts evaluation. **J Ultrasound Med** v. 15, p. 517-522, 1996.

United States Renal Data System. USRDS 2000. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, **Annual Data Report** chap 3, 2000.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ **Annual Data Report** chap.7, 2000.

VEELKEN, R. et al. Nitric oxide synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol** v. 11, n. 1, p. 1-14, 2000.

VIBERTI, G. C. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** v. 1, n. 8287, p. 1430-1432.

WADA, I.; DON, B. R.; SCHAMBELAN, M. Hormonal mediators amino acid-induced glomerular hyperfiltration in humans. **Am J Physiol** v. 260, p. F787-F292, 1991.

WARRAM, J. H. et al. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. **J Am Soc Nephrol** v. 7, p. 930-937, 1996.

WESKOTT, H. P.; KNUTH, C. Ultrasound angiography: phantom measurements of slow blood flow. **Bildgebung** v. 62, p. 189-192, 1995.

WOODS, L. L.; LELAND MIZELLE, H.; HALL, J. E. Control of renal hemodynamics in hyperglycemia: possible role of tubulo-glomerular feedback. **Am J Physiol** v. 252, n.1, p. F65-F73, 1987.

WOOS, L. L.; YONG, E. W. Impaired renal hemodynamic response to protein feeding in dogs with experimental Fanconi syndrome. **Am J Physiol** v. 261, p. F14-F21, 1991.

YOSCHIMURA, N.; OKA, T. Medical and surgical complications of renal transplantation: diagnosis and management. **Medical Clinics of North America** v. 74, n. 4, p. 1025-1037, July 1990.

YUSUF, S. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med** v. 342, p. 145-153, 2000.

ZACCALÀ, A. et al. Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. **Clin Nephrol** v. 32, n. 5, p. 229-234, 1989.

ZIMMERMAN, L.; ALVESTRAND, A.; BERGSTRÖM, J. Elevated concentration the 5-hydroxytryptamine in ultrafiltrate of human liver vein plasma after infusion of amino acids. **Acta Physiol Scand** v. 134, n. 3, p. 339-403, 1988.

## OBRAS CONSULTADAS

ALMEIDA, R. V. Reserva funcional renal, excreção de albumina, proteína transportadora do retinol e eletrólito na avaliação de pacientes com nefrite lúpica incipiente. Curitiba, 2001. Tese (Doutorado em Medicina Interna) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

ENGELHORN, C. A. Aplicabilidade da imagem ultra-sonográfica expandida, comparada à arteriografia, no diagnóstico das obstruções arteriais do segmento infra-inguinal. São Paulo, 2001. Tese (Doutorado em Cirurgia Vascular) – Setor de Ciências da Saúde, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

SOARES, J. F.; SIQUEIRA, A. L. Introdução à estatística médica. Belo Horizonte, 1999.

TAMBARA FILHO, R. Estudo da eficácia do Ultra-som Doppler colorido no diagnóstico da rejeição aguda no transplante renal. Curitiba, 1994 Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

**Termo de consentimento livre e esclarecido para o  
protocolo de reserva funcional renal**

Eu,....., abaixo assinado (a), com .....anos de idade, .....(profissão), portador (a) de transplante renal, declaro que fui plenamente informado(a) a respeito do procedimento a que serei submetido (a), tendo como responsável a Dr<sup>a</sup> Ana Luiza Engelhorn. O procedimento consiste na avaliação da função renal, estimulada pela infusão endovenosa de solução de aminoácidos, visando verificar se ela é capaz de reagir normalmente com aumento de sua capacidade funcional, verificando também a presença ou ausência de proteína na urina. O objetivo principal dos exames será documentar o comportamento da reserva funcional renal, da excreção urinária de albumina e na dosagem de creatinina no sangue em pacientes portadores de transplante renal. Declaro também que fui informado (a) a respeito de possíveis riscos, que envolvem o desconforto e as complicações de punção venosa habituais, eventuais náuseas durante a infusão endovenosa, sendo-me assegurada a observação médica durante o procedimento.

Curitiba, .....de .....de.....

---

Assinatura do (a) declarante



## PROCOLO DE COLETA DE DADOS

### INTERPRETAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA

Nome:

Protocolo n°:

Idade:

Sexo:

Endereço:

Telefone:

Tamanho renal:

Avaliação morfológica do parênquima:

Índice de resistência (IR):

Índice de pulsatilidade (IP):

Mapeamento com *Power Doppler*:

-Descrição:

-Escore de perfusão:

Impressão geral:

## Características clínicas e laboratoriais dos pacientes

no momento de entrada no estudo, fase basal.

Doador	Tempo	Idade	Sexo	Ur	Cr	Urina 24h	vol/ min	IFG	IFG Corrig.	VG	Hb	μALB	PR	PD
1 vivo-50%	139	43	M	42	1,00	3350	2,32	88,16	79,34	42,00	15,20	11,10	0,62	1
2 vivo100%	31	48	M	119	1,90	1630	1,13	37,45	36,32	39,40	13,10	46,66	0,65	2
3 cadáver	42	53	M	31	0,90	2250	1,56	58,90	66,70	51,20	17,20	261,00	0,82	2
4 vivo-50%	42	33	M	43	1,20	1400	0,97	82,60	83,50	52,60	17,40	74,87	0,77	3
5 vivo-50%	21	53	F	90	1,30	1200	0,83	49,90	56,90	38,70	13,10	16,91	0,74	3
6 vivo-50%	7	49	M	105	2,40	1100	0,76	13,30	12,90	38,00	13,20	14,65	0,48	1
7 cadáver	74	47	M	43	0,80	2850	1,98	141,07	124,14	52,30	17,60	29,16	0,69	2
8 vivo-50%	1	37	F	38	0,90	2400	1,66	68,24	81,20	46,40	16,10	27,01	0,56	1
9 vivo	150	55	M	25	1,00	2100	1,45	124,70	124,70	40,80	14,00	5,13	0,58	1
10 vivo-50%	56	36	F	64	1,30	2000	1,38	66,87	64,86	36,60	12,00		0,69	2
11 vivo	170	53	F	92	1,80	1900	1,31	48,75	47,28	36,40	12,20	229,85	0,77	2
12 vivo-75%	46	56	M	63	1,20	1800	1,25	54,16	51,45	56,70	17,80	86,50	0,67	3
13 vivo-50%	2	36	M	55	1,20	3100	2,15	75,25	74,39	54,80	18,70	21,91	0,58	1
14 cadáver	6	35	M	164	2,00	2100	1,45	36,25	36,80	29,60	10,10	14,70	0,55	1
15 vivo-50%	28	37	M	54	1,10	1300	0,90	79,36	75,39	42,80	15,00	15,75	0,66	1
16 vivo-50%	21	56	M	58	1,10	3800	2,63	100,41	80,32	49,00	17,20	377,35	0,68	1
17 vivo-50%	67	36	M	96	1,70	2900	2,01	37,82	34,79	50,60	17,60	172,75	0,69	1
18 vivo-50%	95	22	M	104	2,60	1950	1,36	16,72	23,40	26,60	9,10	1647,97	0,72	3
19 vivo-50%	161	36	F	61	1,00	1450	1,00	62,00	71,30	30,60	10,30	324,82	0,74	1
20 cadáver	64	54	M	53	1,20	2650	1,84	61,32	67,45	32,70	10,90	14,94	0,57	1
21 vivo100%	6	57	F	35	0,80	2350	1,63	71,27	72,69	47,20	15,80	2,36	0,69	1
22 vivo100%	176	42	F	46	0,90	3050	2,11	65,57	66,88	41,90	14,30	6,20	0,74	2
23 vivo100%	32	47	F	28	0,70	1300	0,90	81,18	78,74	36,90	12,40	5,90	0,64	3