

MARIANA MORAES CONTTI

ULTRASSOM SERIADO NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL PRECOCE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP) para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

**DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP
2014**

MARIANA MORAES CONTTI

ULTRASSOM SERIADO NO PÓS-TRANSPLANTE RENAL PRECOCE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP) para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Fernanda Cordeiro de Carvalho

Co-orientador: Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

**DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Contti, Mariana Moraes.

Ultrassom seriado no pós-transplante renal precoce / Mariana Moraes Contti. -
Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina de Botucatu

Orientador: Maria Fernanda Cordeiro de Carvalho

Coorientador: Luís Gustavo Modelli de Andrade

Capes: 40101134

1. Rins - Transplante. 2. Doppler, Ultrassonografia. 3. Diagnóstico por
imagem. 4. Ultrassom. 5. Necrose. 6. Rejeição de enxertos.

Palavras-chave: Necrose tubular aguda; Power Doppler; Transplante renal;
Ultrassom; Índice de Resistividade.

“No princípio era o Verbo, e o Verbo estava com Deus, e o Verbo era Deus. Ele estava no princípio com Deus. Todas as coisas foram feitas por intermédio dEle, e, sem Ele, nada do que foi feito se fez.”

João 1:1-3

AGRADECIMENTOS

A Deus, quem tem a primazia em todas as coisas.

A Papai, Mamãe e Nery Neto, pelo amor incondicional. A Tia Eliane, Tio Ângelo, Josi, Guilherme e Angélica, pelo carinho sempre.

Ao incansável Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade e à Dra. Maria Fernanda Cordeiro de Carvalho.

Ao Dr. Celestino Junior Bussinguer Pereira, por ter me ensinado o encanto pela Nefrologia. Aos Nefrologistas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu que contribuíram para a minha formação e aos colegas do Hospital Estadual de Bauru.

Aos queridos funcionários do Transplante Renal, pelo auxílio no transporte dos pacientes para a execução dos exames.

Aos pacientes, pela disposição e colaboração.

Aos amigos Roberta e Vitor Meneghim, pelas exortações, pelo cuidado, apoio e incentivo.

Aos amigos Vanessa e Tiago dos Santos, pela ajuda.

Aos irmãos da Primeira Igreja Presbiteriana de Vitória, da Igreja Presbiteriana
do Jardim Paraíso e aos Jovens participantes da Célula, pelas orações.

RESUMO

Introdução: O ultrassom (US) é um importante método diagnóstico das causas precoces de disfunção do enxerto renal. Não estão definidos parâmetros seguros para a distinção destas causas de disfunção: Necrose Tubular Aguda (NTA) e rejeição. Torna-se necessário, portanto, o aprimoramento dos métodos complementares para auxílio diagnóstico.

Objetivos: O objetivo primário foi definir os parâmetros ultrassonográficos no exame seriado no pós-transplante renal precoce e identificar os preditores de evolução normal, retardo de função do enxerto (NTA) e rejeição. Os objetivos secundários foram: avaliar o Índice de Resistividade (IR), a perfusão renal - pelo *Power Doppler* (PD) – e o Índice Sistólico (IS).

Materiais e Métodos: No período de Junho de 2012 a Agosto de 2013, 79 pacientes que receberam transplante renal de doador vivo ou falecido foram submetidos a dois exames de US: entre o 1º e o 3º pós-operatório (PO) e entre o 7º e o 10º PO. Nos dois exames foram avaliados: IR (nas três segmentares), IS, PD e IR+PD. Os pacientes foram divididos em três grupos: normal, NTA e rejeição. Os achados ultrassonográficos foram correlacionados com o desfecho clínico.

Resultados: Ao 1º US o IR nas segmentares superior e média e o PD foram maiores no grupo NTA em relação ao normal. Ao 2º US o IR nas três segmentares e o PD foram maiores no grupo NTA em relação ao normal. O IS não foi diferente entre os grupos em nenhum dos dois exames. A repetição do exame de US não forneceu informações

adicionais aos parâmetros já analisados. Com base na análise da curva de característica de operação do receptor (ROC), como chance de NTA, o IR na segmentar média foi o melhor índice isolado (ponto de corte 0,73) e o IR + PD o melhor índice composto (ponto de corte 0,84). O tempo de retardo de função do enxerto e o número de sessões de diálise foram maiores no grupo de IR+PD elevado ($6,33 \pm 6,5$ dias e $2,81 \pm 2,8$ sessões, respectivamente) comparados ao IR+PD baixo ($2,11 \pm 5,3$ dias e $0,69 \pm 1,5$ sessões, respectivamente), $p=0,0001$. Na análise multivariada, a creatinina final elevada do doador mostrou risco relativo de 19,7 (2,01 – 184,7) vezes maior de apresentar IR+PD elevado, $p=0,009$. A elevada idade do doador apresentou risco relativo de 1,17 (1,04 – 1,32) vezes maior de IR+PD elevado, $p=0,007$. Pertencer ao grupo NTA aumenta o risco relativo em 40,2 (1,42 – 1125,6) vezes de apresentar IR+PD elevado, $p=0,03$.

Conclusão: Na análise dos múltiplos parâmetros ultrassonográficos em dois momentos do US, o Índice Composto (IR+PD) mostrou-se o melhor preditor de NTA. Não há relatos prévios de quantificação do Índice Composto na literatura.

ÍNDICE

Introdução.....	Página 1
------------------------	-----------------

Objetivos.....	Página 8
-----------------------	-----------------

Objetivo primário.....	Página 8
------------------------	----------

Objetivos secundários.....	Página 8
----------------------------	----------

Materiais e métodos.....	Página 9
---------------------------------	-----------------

Pacientes.....	Página 9
----------------	----------

Variáveis Clínicas.....	Página 10
-------------------------	-----------

Dados dos Receptores.....	Página 10
---------------------------	-----------

Dados dos Doadores.....	Página 10
-------------------------	-----------

Dados coletados durante o seguimento.....	Página 10
---	-----------

Protocolo de exame de ultrassom.....	Página 10
--------------------------------------	-----------

Índices ultrassonográficos.....	Página 12
---------------------------------	-----------

Indicações de biópsia.....	Página 14
----------------------------	-----------

Grupos (Desfechos Clínicos).....	Página 14
----------------------------------	-----------

Análise estatística.....	Página 16
--------------------------	-----------

Resultados.....Página 18

Parâmetros ultrassonográficos ao primeiro exame.....	Página 29
Parâmetros ultrassonográficos ao segundo exame.....	Página 36
Análise comparativa entre os dois momentos do ultrassom.....	Página 38
Correlações com o Índice de Resistividade.....	Página 40
Análises de curvas de característica de operação do receptor (ROC).....	Página 43
Análise do Índice de Resistividade na segmentar média ao primeiro ultrassom.....	Página 49
Análise do Índice de Resistividade somado ao <i>Power Doppler</i> ao primeiro ultrassom.....	Página 51

Discussão.....Página 54

Dados clínicos.....	Página 54
Dados ultrassonográficos.....	Página 54
Primeiro ultrassom.....	Página 54
Segundo ultrassom.....	Página 58
Comparação entre os dois momentos do ultrassom.....	Página 58

Conclusões..... Página 61

Referências Bibliográficas..... Página 62

LISTA DAS ABREVIATURAS (ORDEM ALFABÉTICA)

Curva ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> – Curva de característica de operação do receptor
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> – Antígeno Leucocitário Humano
IA	Índice de Aceleração
IC	Intervalo de Confiança
IR	Índice de Resistividade
IS	Índice Sistólico
NTA	Necrose Tubular Aguda
PD	<i>Power Doppler</i>
Pmp	Por milhão de população
PO	Pós-operatório
SI	Segmentar inferior
SM	Segmentar média
SS	Segmentar superior
TA	Tempo de Aceleração
US	Ultrassom
VS	Velocidade Sistólica
VD	Velocidade Diastólica

LISTA DAS TABELAS

Tabela	Título	Página
1	Características clínicas basais dos pacientes (n=79) divididos nos grupos: normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e rejeição	28
2	Parâmetros ultrassonográficos ao primeiro ultrassom (entre um a três dias) nos grupos: normal, NTA e rejeição	30
3	Parâmetros ultrassonográficos ao segundo ultrassom (entre sete a dez dias) nos grupos: normal, NTA e rejeição	37
4	Análises da Curva de característica do receptor (ROC) e os valores de área sob a curva para o Índices de Resistividade (IR) nas segmentares superior, média e inferior, <i>Power Doppler</i> (PD) e Índice Composto (IR + PD/10) como chance para NTA nos dois momentos do ultrassom (US)	44
5	Valores do IR na segmentar média ao primeiro US, sensibilidade e especificidade da curva ROC como chance para NTA	47
6	Valores do IR na segmentar média somado ao PD (IR + PD/10) ao primeiro US, sensibilidade e especificidade da curva ROC como chance para NTA	48
7	Características basais da população total (n=79), dividida pelo IR na segmentar média ao primeiro US: IR < 0,73 e IR ≥ 0,73	50
8	Características basais da população total (n=79), dividida pelo IR somado ao PD (IR + PD/10) ao primeiro US: IR+PD < 0,84 e IR+PD ≥ 0,84	53

LISTA DAS FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Delineamento do estudo.	19
2	Medida do tamanho do enxerto renal.	20
3	Comparação da ecogenicidade do parênquima renal com o hepático, usando-se o modo dual.	21
4	Medidas das velocidades sistólica e diastólica na artéria renal, usando-se correção do ângulo de 60°.	22
5	Avaliação da artéria segmentar superior.	23
6	Avaliação da artéria segmentar média.	24
7	Avaliação da artéria segmentar inferior.	25
8	Graduação do <i>Power Doppler</i> (PD).	26
9	Média do Índice de Resistividade (IR) na segmentar superior nos grupos: Normal, Necrose tubular aguda (NTA) e Rejeição nos dois momentos do Ultrassom (US).	31
10	Média do IR na segmentar média nos grupos: Normal, NTA e Rejeição nos dois momentos do US.	32
11	Média do IR na segmentar Inferior nos grupos: Normal, NTA e Rejeição nos dois momentos do US.	33
12	Média do PD nos grupos: Normal, NTA e Rejeição nos dois momentos do US.	34
13	Média do Índice Sistólico (IS) nos grupos: Normal, NTA e Rejeição nos dois momentos do US.	35
14	Variação média do IR na segmentar média nos dois momentos do US.	39
15	Correlação entre o IR na segmentar média ao primeiro US nos três grupos somados - Normal, NTA e Rejeição - e o número de sessões de diálise.	41

Figura	Título	Página
16	Correlação entre o IR na segmentar média ao primeiro US nos três grupos somados - Normal, NTA e Rejeição - e o tempo de retardo de função do enxerto (dias).	42
17	Curvas de característica de operação do receptor (ROC) para o primeiro US como chance para desenvolver NTA.	45
18	Curvas ROC para o segundo US como chance para desenvolver NTA.	46

INTRODUÇÃO

O transplante renal é uma importante opção terapêutica para pacientes com doença renal crônica terminal, considerando-se os aspectos psicossociais, médicos e econômicos¹. O número anual de transplantes renais realizados nos Estados Unidos cresceu 44%, de 11.561 em 1997 para 16.646 em 2006². Desde o seu estabelecimento, em 1997, o número de transplantes renais no Brasil aumentou de 920 (5,8 pmp), em 1988, para 4.630 (24,1 pmp) em 2010³.

Apesar do número crescente de transplantes renais realizados no Brasil e no Mundo³, do aprimoramento da técnica operatória, do avanço na terapia imunossupressora e na tipificação do sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen* – Antígeno Leucocitário Humano)⁴, a disfunção do enxerto renal ainda atinge 60% dos receptores de transplante renal com doador falecido⁵. Essa disfunção está fortemente associada a uma redução na sobrevida do enxerto^{6,7,8}. Suas causas estão relacionadas com necrose tubular aguda (NTA), rejeição e complicações cirúrgicas em menor frequência^{9,10}. Os métodos diagnósticos descritos para diferenciar entre as causas de disfunção precoce são: ultrassom (US)¹¹, medicina nuclear¹², ressonância nuclear magnética¹³ e biópsia renal^{14,15}.

Atualmente, o US é um exame bastante utilizado por ser portátil, não invasivo, de baixo custo e de fácil execução. Não emite radiação ionizante, sendo considerado um exame seguro, de grande valia no diagnóstico complementar. Com a escala cinza, o enxerto renal pode ser visualizado de maneira similar ao rim nativo. A diferenciação entre córtex, medula e gordura do seio renal, entretanto, é mais acentuada do que em

Ultrassom seriado no pós-transplante renal precoce

rins nativos, pelo fato de o enxerto assumir uma posição mais superficial¹⁶. É possível, assim, definir suas medidas (comprimento, largura) e características anatômicas (diferenciação córtico-medular, presença de hidronefrose, coleções fluidas ou massas perienxerto)¹⁷. Avaliando rins nativos, Rosenfield e Siegel observaram que existe boa correlação entre o tipo e gravidade da doença intersticial na biópsia e a ecogenicidade do córtex renal (já que nesta topografia são encontrados túbulos e interstício). No tipo ou gravidade da doença glomerular, entretanto, não foi encontrada correlação da histologia com a ultrassonografia¹⁸. Moghazi e colaboradores fizeram uma comparação sistemática da histopatologia renal com os dados ultrassonográficos, corroborando os dados prévios. Foi mostrado que a ecogenicidade do córtex renal é determinada primariamente por atrofia tubular e inflamação intersticial, sendo estes os parâmetros que melhor se correlacionam com os achados patológicos. O achado de diminuição do tamanho renal associado ao aumento da ecogenicidade ao US, portanto, seria específico para doença renal crônica severa¹⁹.

Apesar de fácil execução, o US é examinador dependente e deve ser feito por médico qualificado e experiente com o equipamento e com a doença a ser examinada. Algumas peculiaridades do exame de US renal justificam tal afirmação. Por exemplo, em rins nativos de crianças, a ecogenicidade do córtex renal é maior que a do fígado, e este é um achado normal - não patológico, como seria o esperado em adultos²⁰. O rim transplantado apresenta uma morfologia semelhante ao nativo, mas a localização mais superficial torna mais clara a sua visualização e a diferenciação de suas estruturas ao US. É possível observar o parênquima renal periférico com boa definição evidenciando um seio renal central altamente ecogênico. As pirâmides renais são mais facilmente

visualizadas, tornando-se hipoecogênicas em relação ao parênquima, o que não ocorre com o rim nativo²¹.

As particularidades do aparelho, tais como ganho (sensibilidade do equipamento) e zona de foco, devem ser conhecidas e ajustadas pelo examinador para que os erros de interpretação sejam amenizados. Por exemplo, ao diminuir o ganho visualiza-se melhor a região da medula renal quando o córtex se torna muito ecogênico; além disso, a imagem torna-se mais nítida ao incluir a estrutura a ser examinada na zona de foco do transdutor²⁰.

Quanto à avaliação do córtex renal ao modo B, a comparação do mesmo com o baço e o fígado só é válida na ausência de doença esplênica ou hepática¹⁸, e não é realizada rotineiramente em rins transplantados pelo fato de esses órgãos não estarem topograficamente relacionados.

Assim, o US é frequentemente a modalidade de escolha para a avaliação inicial do transplante renal com disfunção, tanto no pós-operatório precoce quanto tardio²². O modo B, entretanto, se usado isoladamente, não fornece informações suficientes. Por isso, associa-se o modo Doppler, aumentando a sensibilidade do exame. Essa modalidade do US é muito utilizada, sendo essencial para descartar complicações vasculares como trombose arterial ou venosa²³. Além disso, permite o diagnóstico de infarto e de estenose de artéria renal e avalia a complacência do parênquima por meio do Índice de Resistividade (IR). O infarto pode ser diagnosticado pelo *Color Doppler* ou *Power Doppler* (PD), ao ser visualizado falha na perfusão de determinada região do parênquima. O US *Color Doppler* pode, ainda, fazer diagnóstico inicial de estenose de

artéria renal apresentando sensibilidade de 94% e especificidade de 87% quando comparado com angiografia convencional²⁴.

O IR, um parâmetro frequentemente calculado com o Doppler, mede a razão entre o fluxo diastólico final e o fluxo do pico sistólico (Pico da velocidade sistólica – velocidade diastólica final / Pico da velocidade sistólica). O IR é determinado em artérias maiores, como interlobares ou arqueadas, e é interpretado como evidência indireta da circulação no sistema capilar. No período pós-operatório (PO) precoce, um IR elevado ($> 0,9$) pode ser achado em vários tipos de disfunção do enxerto, como rejeição aguda, toxicidade pelos inibidores da calcineurina, NTA severa, obstrução da veia renal, obstrução ureteral e pielonefrite²⁵.

Os primeiros trabalhos geraram grande expectativa quanto ao IR, que foi considerado altamente específico para o diagnóstico de rejeição aguda²⁶. Estudos subsequentes, entretanto, não confirmaram esta hipótese^{27,28}. Um IR elevado isoladamente tem valor limitado e não é específico^{29,30}. Sugere-se hoje que sua interpretação deve ser comparativa a várias medidas (índice seriados) e não limitada a uma única avaliação¹⁶. Essa abordagem reflete um melhor entendimento dos fatores que afetam a curva arterial do Doppler renal³¹. Embora a resistência vascular renal tenha alguma influência na medida do IR, existem evidências demonstrando forte dependência da complacência vascular e da pressão de pulso da circulação arterial central do receptor³². Assim, a idade do receptor e os fatores de risco cardiovasculares também foram correlacionados com mudanças na medida do IR^{32,33}. Logo, a interpretação de um elevado IR necessita ser realizada no contexto desses fatores,

como também dos achados clínicos. Considera-se que o valor normal do IR seja menor do que 0,7¹⁶.

Seguindo esta ideia, Barba J. e colaboradores propuseram-se a avaliar se a sobrevida do enxerto renal poderia ser predita por um único exame de US Doppler imediato, feito nas primeiras 24 horas após a cirurgia. Os achados do US Doppler imediato (IR, hidronefrose, coleção fluida, hematomas e anormalidades na vascularização) e sua associação com sobrevida do enxerto foram avaliados em estudo retrospectivo observacional de 343 enxertos renais. No referido estudo, 137 pacientes (39,9%) tiveram achados anormais. O ponto de corte do IR para predição de sobrevida do enxerto foi de 0,7; assim, foram definidos dois diferentes grupos: $IR \leq 0.7$ ($n = 247$) versus $IR > 0.7$ ($n = 96$). A análise univariada revelou que a sobrevida do enxerto foi significativamente menor nos pacientes com $IR > 0.7$ ($P \leq 0.001$), anormalidades na vascularização ($P \leq 0.001$) ou hematomas ($P = 0.026$). Na análise multivariada, os únicos fatores independentemente associados com sobrevida do enxerto foram aumento do IR - *Odds Ratio* 2,4; 95% Intervalo de Confiança (IC) 1,4-4,1 - e anormalidades na vascularização - *Odds Ratio* 2,7; 95% IC 1,1-6,5)³⁴.

Outro recurso auxiliar no US é o *Power Doppler*. Nesse modo há construção de um mapa colorido que exhibe o poder integrado do sinal Doppler (arterial e venoso). A intensidade dos sinais do PD está relacionada ao número de células vermelhas que produzem as mudanças do Doppler³⁵. Comparando-se com o *Color Doppler*, o PD tem como vantagens relativa independência do ângulo, ausência de “aliasing” e maior sensibilidade ao fluxo sanguíneo lentificado³⁶.

Chow e colaboradores desenharam um estudo para testar a hipótese de que o PD tem valor preditivo para rejeição aguda do enxerto e que a informação conjugada do IR com PD tem valor preditivo ainda maior. Nos resultados, entretanto, não foi encontrada associação significativa entre a vascularização do parênquima graduada pelo PD, o IR e a presença de rejeição aguda³⁷. Em contraponto, Wang H.-K. *et al* mostraram associação entre rejeição aguda mediada por anticorpo e perfusão cortical significativamente diminuída. Concluíram que o PD quantificado pode ser uma ferramenta de imagem não invasiva, com boa sensibilidade, para avaliar perfusão cortical em rins transplantados³⁵.

Existem outros recursos para o US, porém usados até o momento com menor frequência em transplantados renais, como os contrastes ultrassonográficos. Em 1968, Gramiak e Shah propuseram o uso de bolhas de gás como agentes de contraste no US na avaliação cardiológica, porém somente nos últimos anos foi despertado o interesse por esses agentes³⁸. Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) liberou as microbolhas para uso cardiológico. Existem poucos trabalhos com esses agentes sendo usados no rim. O uso do contraste ainda é considerado procedimento mais oneroso e invasivo quando comparado ao US modo B, *Color Doppler* ou PD. O contraste não é isento de riscos, pois envolve infusão endovenosa. Efeitos colaterais graves foram descritos, porém com baixa frequência (menor que 1%)³⁹. Além disso, sua importação e seu uso, até o momento, não foram aprovados no Brasil.

Os exames de medicina nuclear também não nos permitem um diagnóstico claro das causas de disfunção^{40,41}. A Ressonância Nuclear Magnética, por sua vez,

Ultrassom seriado no pós-transplante renal precoce

apesar de já ter sido descrita como útil para diferenciar NTA de rejeição⁴², continua onerosa e dependente do uso do gadolínio como contraste, o qual pode levar a fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com clearance de creatinina menor que 30 ml/min/1,73 m²(43).

No diagnóstico diferencial de disfunção do enxerto, a biópsia renal ainda é o padrão ouro, porém é um método invasivo, que envolve riscos como hematúria macroscópica (19,9%), fístula arterio-venosa (16%)⁴⁴, hematoma perirenal (1,1%) e óbito (0,1%)⁴⁵. Até o momento, para diagnóstico diferencial de disfunção do enxerto, o US convencional, a cintilografia ou a ressonância não foram capazes de dispensar a biópsia renal^{46,47,48}.

Considerando que o US é o método mais amplamente disponível e barato em comparação com os demais - medicina nuclear, ressonância e biópsia renal - julga-se válido o encontro de parâmetros ultrassonográficos que poderão auxiliar no diagnóstico das complicações precoces do transplante renal. Propõe-se para isso a reanálise de parâmetros já consagrados, como o IR, avaliado nas três artérias segmentares, e o PD quantificado. Espera-se encontrar novos índices, obtidos tanto por novos cálculos como pela soma de índices anteriores, que se correlacionem com o desfecho do paciente transplantado.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo foi definir os parâmetros ultrassonográficos no exame seriado no pós-transplante renal precoce e identificar os preditores de evolução normal, retardo de função do enxerto (NTA) ou rejeição.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar o Índice de Resistividade e a perfusão renal - pelo PD - na evolução normal, NTA e rejeição em dois momentos do US no pós-transplante renal precoce;
2. Avaliar a utilidade de um novo parâmetro ultrassonográfico (Índice Sistólico) na evolução normal, NTA e rejeição em dois momentos do US no pós-transplante renal precoce;
3. Descrever a utilidade da repetição do exame de US.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Estudo prospectivo de pacientes que receberam transplante renal de doador vivo ou falecido no período de Junho de 2012 a Agosto de 2013 no serviço de Transplante Renal da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP).

Foram incluídos os pacientes:

- Maiores de 18 anos;
- Concordantes em serem submetidos aos exames de US, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética e pesquisa local (Protocolo CEP 4172-2012);
- Submetidos a dois exames de US, sendo o primeiro entre o 1º e o 3º PO e o segundo entre o 7º e 10º PO.

Foram excluídos os pacientes:

- Acometidos por trombose de veia renal, trombose de artéria renal ou estenose de artéria renal.

Variáveis Clínicas

Dados dos Receptores

Foram coletados os seguintes dados dos receptores: idade no momento do transplante, sexo, doença de base, tempo de diálise prévia ao transplante, PAINEL de reatividade classe I, número de incompatibilidades do sistema HLA (*mismatches*) e drogas imunossupressoras de indução e manutenção.

Dados dos Doadores

Foram coletados os seguintes dados dos doadores: tipo de doador (vivo ou falecido), idade no momento da captação, valor da creatinina no momento da captação, e causa da morte se doador falecido.

Dados coletados durante o seguimento

Foram coletados os seguintes dados durante o seguimento dos pacientes: ocorrência de retardo de função do enxerto, ocorrência de rejeição comprovada por biópsia, tempo de internação, número de sessões de diálise e tempo de retardo de função do enxerto.

Protocolo de exame de US

Todos os exames foram realizados com o aparelho GE (Modelo Logic C5 Premium), usando um transdutor biconvexo de 3,5 MHz por examinador experiente em avaliação diagnóstica de pacientes transplantados renais. Todos os pacientes foram submetidos

ao US em dois momentos: o primeiro entre o 1º e o 3º PO e o segundo entre o 7º e 10º PO.

Após o posicionamento dos pacientes em decúbito dorsal, foram avaliados os seguintes parâmetros:

a) No Modo B:

- Medida do tamanho do enxerto renal;
- Ecogenicidade do parênquima renal, a ser comparado com o fígado, usando-se o modo dual: 0 – enxerto menos ecogênico que o fígado, 1 – enxerto de mesma ecogenicidade que o fígado e 2 – enxerto mais ecogênico que o fígado;
- Identificação de possíveis coleções perienxerto pelo modo B (linfocele, hematoma ou abscesso).

b) No US Doppler espectral:

- Medidas das velocidades sistólica e diastólica pelo Doppler pulsado, utilizando ângulo próximo de 60 graus, no nível da anastomose arterial ilíaco-renal ou em qualquer ponto em que se evidenciou turbulência (mosaico) do fluxo pelo *Color Doppler*;
- Cálculo do IR nas segmentares superior, média e inferior;
- Cálculo do tempo de aceleração (TA) e índice de aceleração (IA) nas segmentares superior, média e inferior;
- Velocidade sistólica na artéria renal e nas segmentares superior, média e inferior;

- Velocidade diastólica na artéria do enxerto renal.

c) No PD:

- Mapeamento colorido e PD dos vasos intra e extra-parenquimatosos;
- Graduação de fluxo sanguíneo parenquimatoso, em escala de 1 a 4: 1- normal, com fluxo cortical uniforme, 2- leve hipoperfusão da periferia do córtex, 3- hipoperfusão do córtex e medula e 4- fluxo parenquimatoso não visível, com pulso visualizado apenas nos vasos centrais.

Índices ultrassonográficos

Baseados nas informações do *Color Doppler* e PD foram testados no estudo os seguintes índices:

- IR:
 - Na segmentar superior
 - Na segmentar média
 - Na segmentar inferior

O IR mede a complacência do parênquima renal e é calculado por meio da

$$\text{fórmula IR} = \frac{(\text{Pico de Velocidade Sistólica}) - (\text{Velocidade Diastólica final})}{(\text{Pico de Velocidade Sistólica})}$$

- IS:

Novo índice proposto baseado na razão entre picos sistólicos das pequenas artérias e da artéria do enxerto renal. O IS foi formulado supondo-se

que as alterações parenquimatosas renais, tais como NTA e rejeição, resultam em diminuição da perfusão cortical devido a edema e inflamação, levando a redução do fluxo sistólico nas artérias segmentares. Tal índice faz a correção da velocidade sistólica na artéria segmentar média pela velocidade sistólica da artéria do enxerto renal. Assim, quanto menor o seu valor, pior a perfusão renal.

$$\circ IS = \frac{(\text{Pico de Velocidade Sistólica na artéria segmentar média})}{(\text{Pico de Velocidade Sistólica na artéria renal})}$$

- Índice do PD:
 - O PD mede a perfusão cortical
 - Valor numérico de 1 a 4 baseado na perfusão cortical, usado como variável contínua. 1- normal, com fluxo cortical uniforme, 2- leve hipoperfusão da periferia do córtex, 3- hipoperfusão do córtex e medula e 4- fluxo parenquimatoso não visível, com pulso visualizado apenas nos vasos centrais.
 - $PD = (\text{Perfusão Cortical})$
- IR somado ao PD (IR+PD)
 - Soma do IR na segmentar média com o PD dividido por 10 para normalização do valor. Este índice foi proposto visando aumentar a sensibilidade para predizer NTA ou rejeição.
 - $IR + PD = \text{IR segmentar média} + \frac{(\text{Power Doppler})}{10}$

Indicações de Biópsia

Investigação adicional com biópsia do rim transplantado, segundo indicação clínica, foi realizada na suspeita de rejeição aguda. A indicação para biópsia do rim transplantado guiada por US seguiu os seguintes critérios:

- Aumento superior a 30% no valor da creatinina em pacientes com débito urinário presente - excluindo os casos com nível sérico do inibidor da calcineurina acima do preconizado;
- Nos pacientes submetidos a transplante renal com doador vivo: queda da creatinina menor que 50% - em relação à prévia ao transplante - nas 24 horas pós-transplante ou ausência de normalização da creatinina no 4º ou 5º PO;
- Nos pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido: ausência de diurese do 7º ao 10º PO.

Grupos (Desfechos Clínicos)

Os pacientes foram então divididos em três grupos segundos os desfechos:

1. Grupo controle (evolução normal):

Pacientes que não necessitaram de diálise no pós-operatório e apresentaram evolução normal do enxerto com queda esperada da creatinina.

2. Grupo com NTA, sem evidência de rejeição:

Pacientes que necessitaram de diálise na primeira semana excluindo uma única diálise por hipercalemia. E todos os pacientes nos quais a rejeição aguda foi excluída por critérios clínicos ou histológicos.

3. Grupo com rejeição aguda:

Pacientes submetidos à biópsia renal por indicação clínica tendo como resultado rejeição aguda do enxerto.

Foram realizadas, também, estratificações com base nos valores de IR e IR somado ao PD. Os pacientes foram assim divididos em duas classes de acordo com o IR e o IR somado ao PD (IR+PD) do primeiro exame de US:

1. IR baixo

2. IR elevado

E

1. IR+PD baixo

2. IR+PD elevado

A finalidade dessas estratificações foi obter um valor como parâmetro de IR ou IR somado ao PD mais precoce (entre 1 e 3 dias do pós-operatório) que indicasse a evolução do paciente (normal, NTA ou rejeição), o tempo de internação, o número de sessões de diálise e o tempo de retardo de função do enxerto.

Análise estatística

A análise das médias das variáveis com distribuição normal nos três grupos em estudo foi feita por meio da análise de variância de ANOVA de uma via assumindo variâncias iguais entre os grupos. Comprovou-se a homogeneidade das variâncias pelo teste de homogeneidade de Levene. Para a análise das variáveis não paramétricas foi utilizada a análise de variância de Kruskal-Wallis. Para a sub-análise dos grupos (teste *post-hoc*) foi utilizado o pós-teste de Bonferroni. As variáveis foram expressas em média e desvio padrão. Para as análises de correlações dos parâmetros do US com as variáveis clínicas foi utilizada a correlação de Spearman Rank. As análises das Curvas de Característica de Operação do Receptor - *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC) - foram construídas entre os parâmetros do US como chance para ocorrer NTA. Para a determinação de significância das curvas ROC, foi feita a determinação da área sob a curva, usando uma modificação do teste da soma de ordens de Wilcoxon. Para as comparações de médias entre dois grupos (IR ou IR+PD elevado e IR ou IR+PD baixo) utilizou-se o teste *t* de *student* quando paramétrico e o teste de Mann-Whitney quando não paramétrico.

Para a comparação dos parâmetros do US nos dois momentos usou-se a análise linear de modelos mistos (*linear mixed models*) utilizando o padrão não estruturado e considerando os dois momentos do US como repetição, na qual a variável dependente é o IR na segmentar média, e o fator fixo os grupos (normal, NTA e rejeição).

Para a análise das variáveis categóricas nos grupos foi utilizado o teste exato de Fisher ou *qui-cuadrado* quando adequados.

A análise multivariada foi construída utilizando a regressão logística binária e incluindo todas as características clínicas como chance para apresentar IR elevado ou IR+PD elevado. Utilizou-se o método de seleção de variáveis *Forward Stepwise* com probabilidade de entrada em 0,05 e saída de 0,10.

Significância estatística foi considerada para $p < 0.05$. Todas as análises e gráficos foram realizados com o programa estatístico SPSS versão 13.0.

RESULTADOS

No período do estudo 113 pacientes foram submetidos a transplante renal. Foram excluídos do estudo 34 pacientes (30%) pelos seguintes motivos: 8 pacientes menores de 18 anos (7%), 4 pacientes por complicações cirúrgicas (trombose de artéria ou veia renal) (3,5%); 2 pacientes por óbito antes de realizar o segundo exame (1,7%); 19 pacientes por não possuírem os dois exames de US (16,8%) e 1 paciente por ter apresentado microangiopatia trombótica. Assim, foram incluídos 79 pacientes, os quais foram submetidos a dois exames de US, totalizando 158 exames (Figura 1).

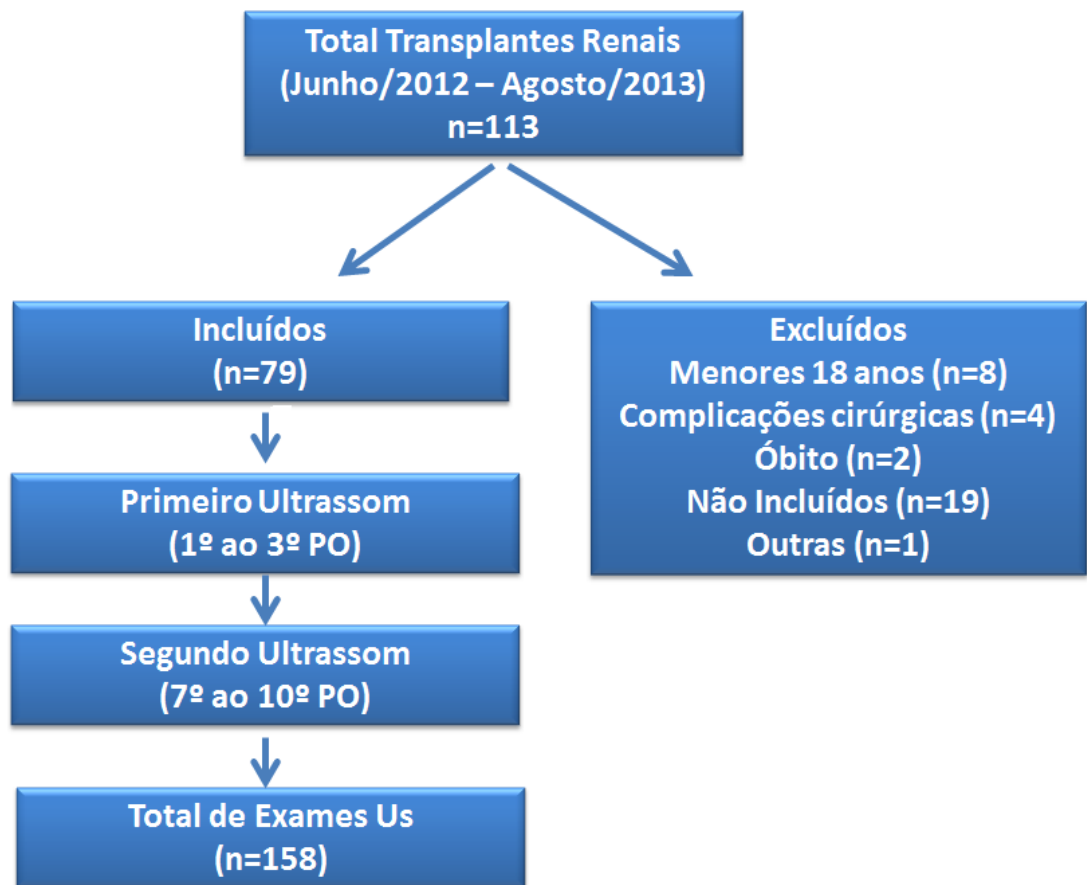


Figura 1. Delineamento do estudo.

Seguem-se imagens ultrassonográficas obtidas no decorrer do estudo que ilustram: a medida do enxerto renal (Figura 2), a comparação da ecogenicidade do parênquima renal com o hepático (Figura 3), as medidas das velocidades sistólica e diastólica na artéria renal (Figura 4), a avaliação das artérias segmentares superior, média e inferior (Figuras 5, 6 e 7, respectivamente) e a graduação do PD (Figura 8).

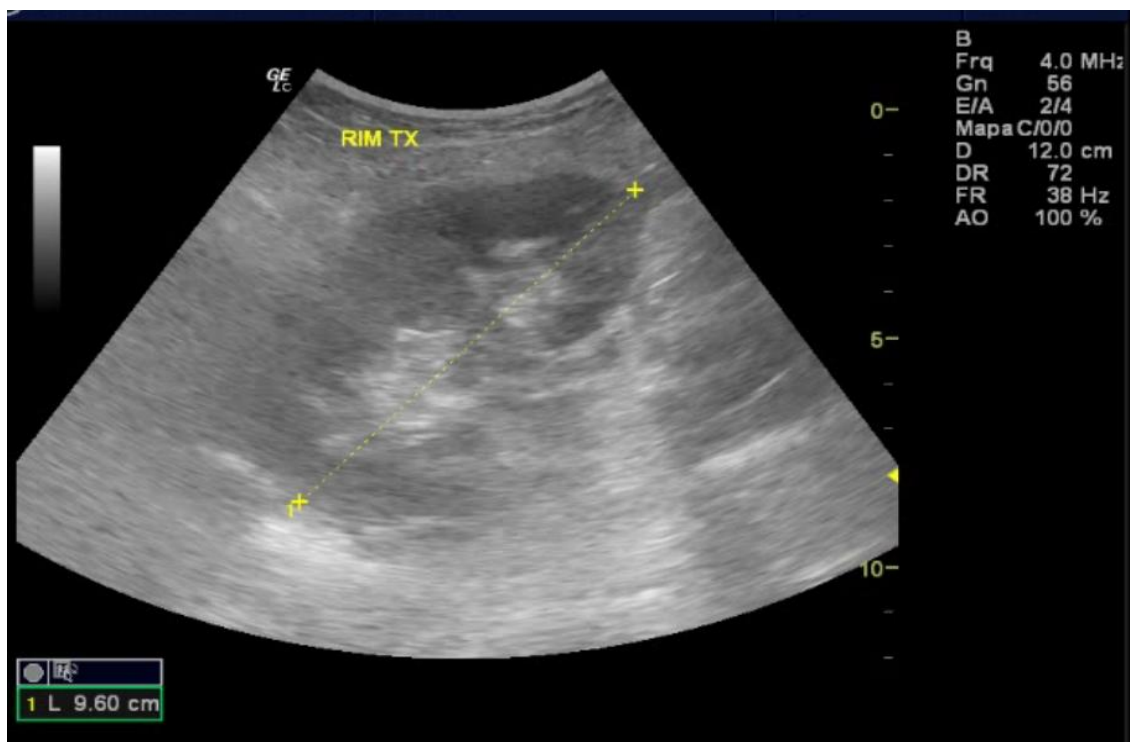


Figura 2. Medida do tamanho do enxerto renal. A figura mostra, no modo B, rim transplantado medindo 9,6 cm em seu maior eixo.



Figura 3. Comparação da ecogenicidade do parênquima renal com o hepático, usando-se o modo dual. À esquerda o rim transplantado e à direita o fígado, com semelhante ecogenicidade (graduação 1).

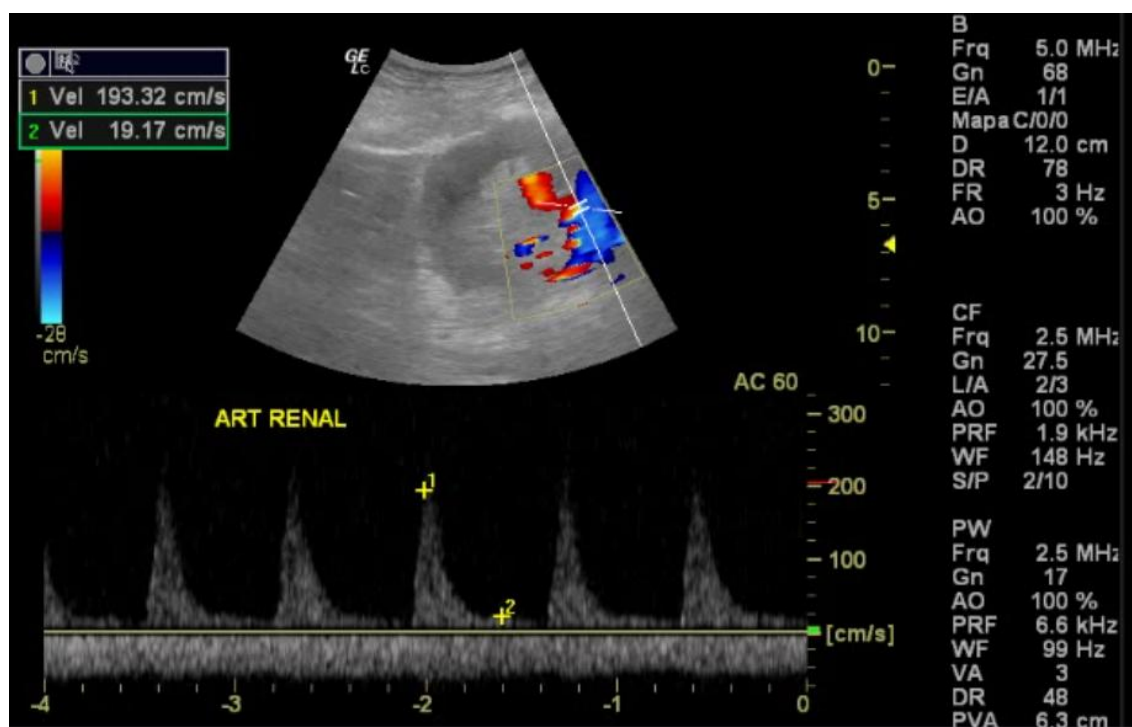


Figura 4. Medidas das velocidades sistólica e diastólica na artéria renal, usando-se correção do ângulo de 60°. A curva obtida (Doppler Espectral) mostra a Artéria Renal com pico de velocidade sistólica de 193,3 cm/s e diastólica de 19,17cm/s.

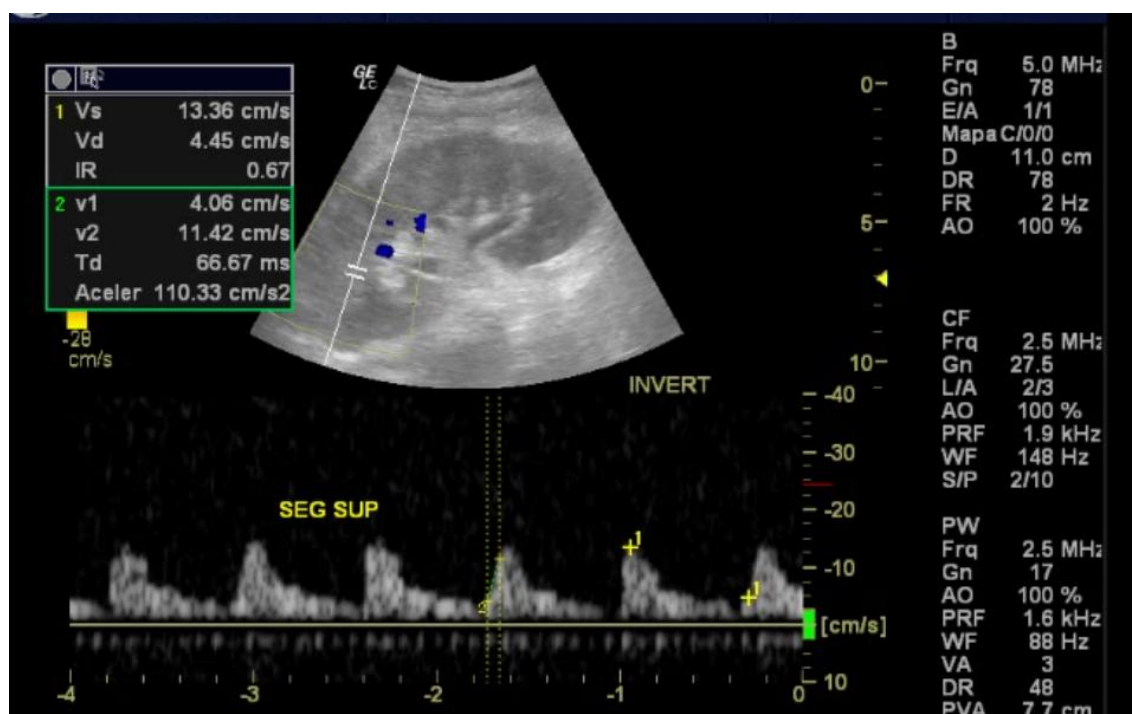


Figura 5. Avaliação da artéria segmentar superior. A curva obtida (Doppler Espectral) mostra a artéria segmentar superior com pico de velocidade sistólica de 13,36 cm/s, Índice de Resistividade= 0,67, Tempo de Aceleração de 66,6 ms e Índice de Aceleração de 110,33 cm/s².

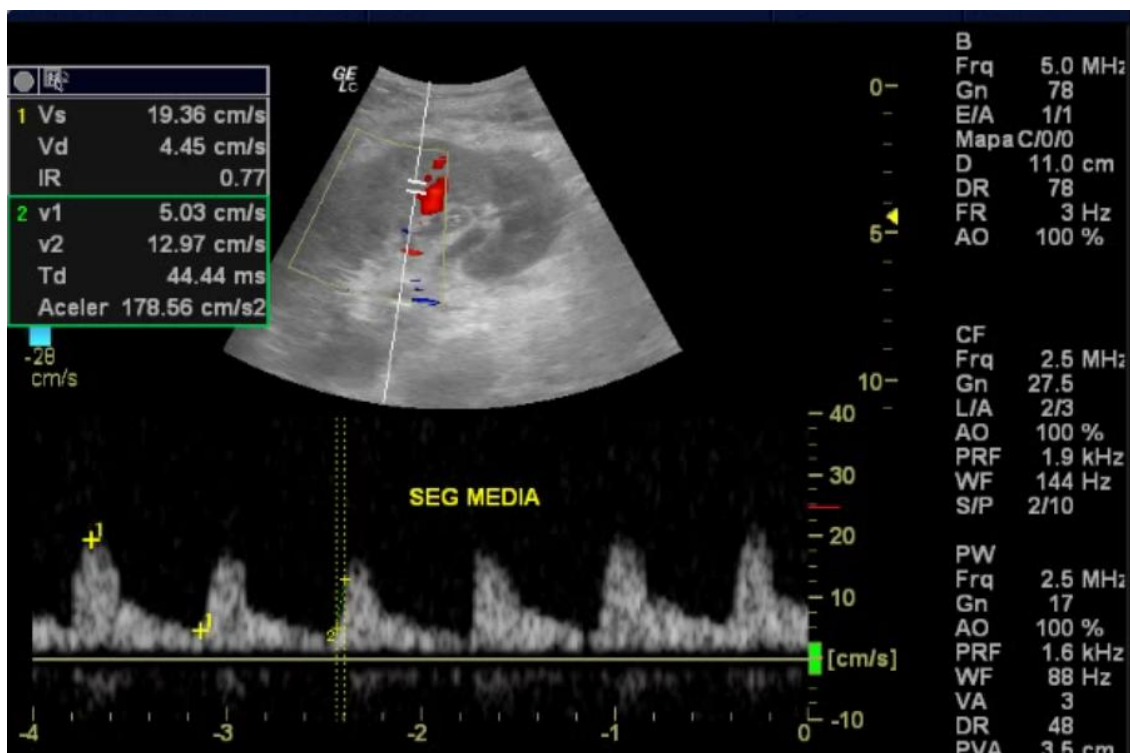


Figura 6. Avaliação da artéria segmentar média. A curva obtida (Doppler Espectral) mostra a artéria segmentar média com pico de velocidade sistólica de 19,36 cm/s, Índice de Resistividade=0,77, Tempo de aceleração de 44,44 ms e Índice de Aceleração de 178,56 cm/s².

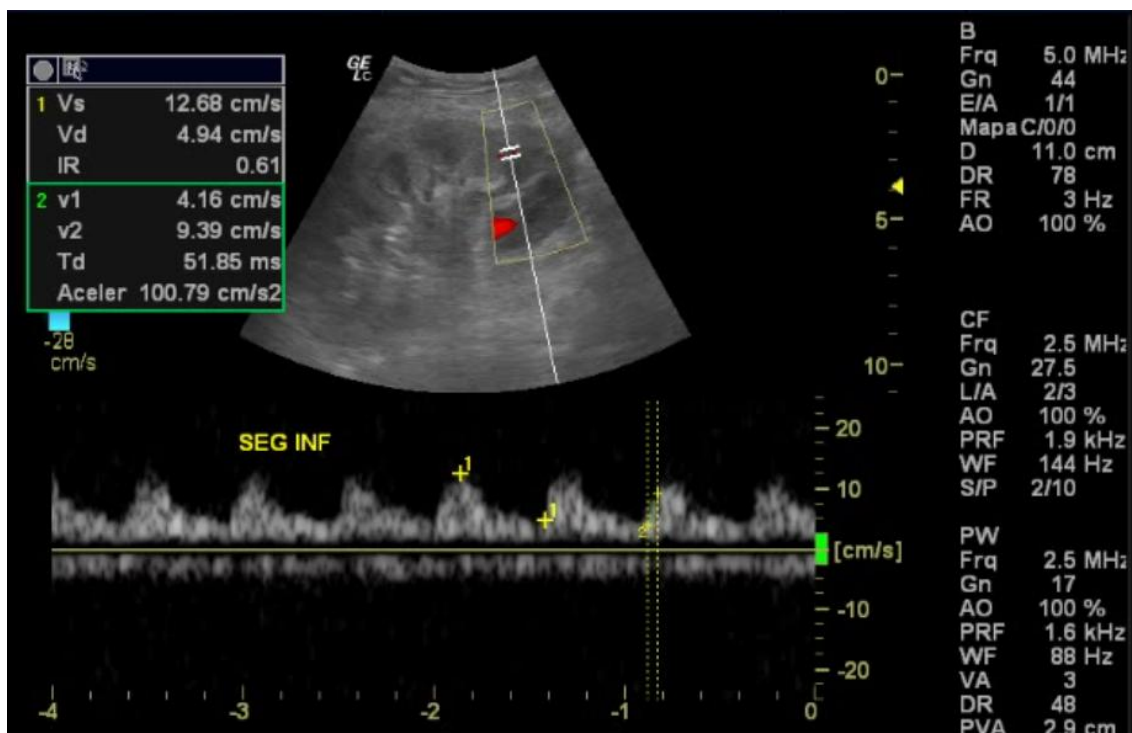


Figura 7. Avaliação da artéria segmentar inferior. A curva obtida (Doppler Espectral) mostra a artéria segmentar inferior com pico de velocidade sistólica de 12,68 cm/s, Índice de Resistividade=0,61, Tempo de Aceleração de 51,85 ms e Índice de Aceleração de 100,79 cm/s².

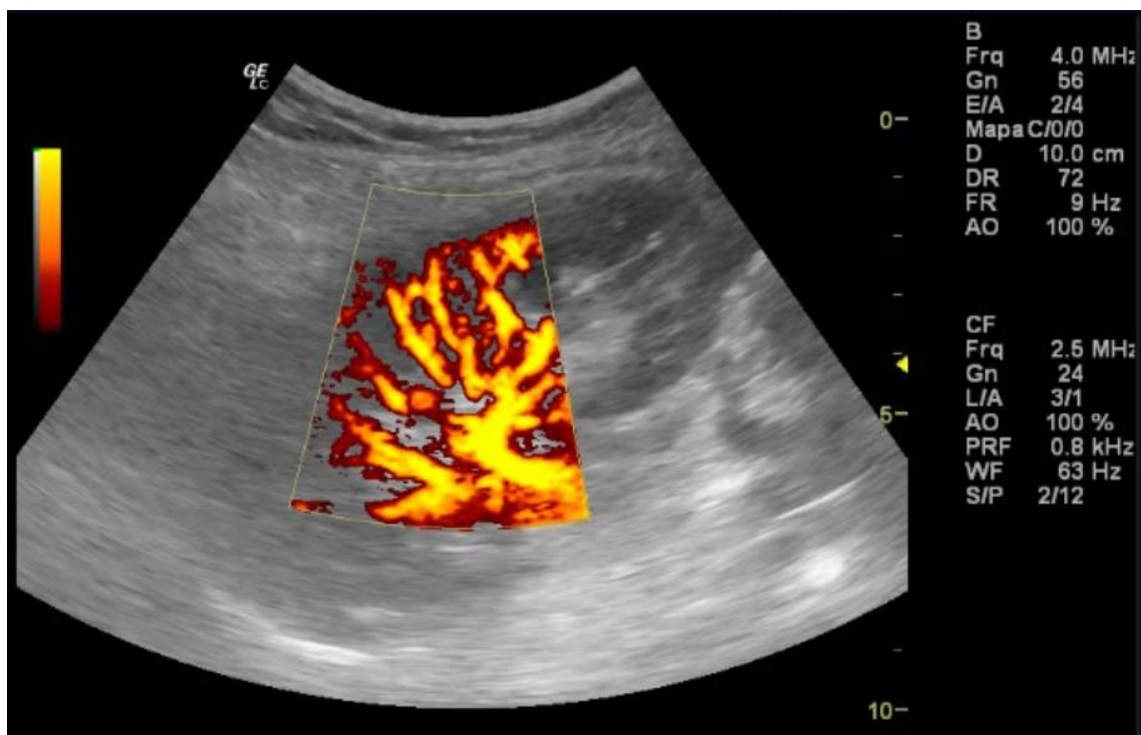


Figura 8. Graduação do *Power Doppler* (PD). A foto mostra o PD com perfusão normal, com fluxo cortical uniforme até a periferia (graduação=1).

Dividindo a população do estudo (n=79) nos três grupos analisados, temos um predomínio de evolução normal (41,7%) e NTA (48,1%), havendo rejeição na minoria dos casos (10,1%). Das características clínicas basais vemos uma média de idade maior no grupo NTA ($50,7 \pm 13,1$ anos) em relação ao grupo com evolução normal ($41,1 \pm 15,4$ anos) e rejeição ($36,1 \pm 12,2$ anos), $p=0,0001$ (tabela 1). Houve predomínio do sexo masculino nos três grupos sem diferenças entre eles. A doença de base mostrou maior incidência de diabetes nos grupos NTA e evolução normal em relação ao grupo rejeição, $p=0,005$. A percentagem de doadores falecidos foi maior no grupo NTA (100%) e rejeição (62,5%) em relação ao grupo com evolução normal (42,4%), $p=0,0001$. As características do doador como idade, causa da morte e creatinina final não se mostraram diferentes entre os grupos. Com relação à terapia imunossupressora de manutenção, não houve diferença entre os grupos. Quanto à terapia de indução, houve menor uso de timoglobulina (0%) e maior número de pacientes não induzidos (37,5%) no grupo rejeição em relação aos outros dois grupos, $p=0,0001$. O grupo NTA apresentou um painel mais elevado ($18,4 \pm 29,9\%$) em relação ao grupo normal ($8,7 \pm 23,1\%$) e rejeição ($0,13 \pm 0,3\%$), $p=0,03$. O tempo de internação, o número de sessões de diálise e o tempo de retardo de função do enxerto foram todos maiores nos grupos NTA e rejeição em relação ao grupo de evolução normal, $p=0,0001$ (tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas basais dos pacientes (n=79) divididos nos grupos: normal, NTA e rejeição

		Normal (A) n=33	NTA (B) n=38	Rejeição (C) n=8	p
Idade (anos)		41,09±15,4	50,76±13,1(&A/C)	36,13±12,2	0,0001+
Sexo Masculino		60,6%	57,9%	87,5%	NS*
Doença de Base	DM	12,1%	26,3%	0%	0,005*
	HAS	18,2%	26,3%	25,0%	
	GNC	33,3%	10,5%	37,5%	
	Indeterminada	21,2%	26,3%	37,5%	
	Outras	15,2%	10,5%	0%	
Tempo de Internação (dias)		12,03±5,7	20,00±6,3(&A)	23,50±11,3(&A)	0,0001#
Número sessões diálise		0,09±0,4	3,16±2,2(&A)	2,88±4,3(&A)	0,0001#
Tempo de retardo de função do enxerto (dias)		0,12±0,7	7,32±5,5(&A)	8,25±11,1(&A)	0,0001#
Tempo Diálise previa (meses)		19,48±14,5	40,63±31,6(&A)	29,00±36,7(&A)	0,0001#
Painel classe I (%)		8,76±23,1	18,45±29,9(&C)	0,13±0,34	0,03#
Mismatches		3,25±1,7(&B)	2,34±1,2	3,13±0,8	0,003#
Indução	Nada	15,2%	0%	37,5%	0,0001*
	Basiliximab	45,5%	65,8%	62,5%	
	Timo	39,4%	34,2%	0%	
Imunossupressão	FK+MF+PDN	84,8%	81,6%	87,5%	NS*
	FK+Aza+PDN	9,1%	18,4%	12,5%	
	MF+PDN	6,1%	0%	0%	
Idade do Doador (anos)		38,18±12,2	40,16±11,7	36,13±10,3	NS+
Causa Morte Doador	TCE	64,3%	50,0%	40,0%	NS*
	Vascular	35,7%	47,4%	60,0%	
	Outros	0%	2,6%	0%	
Creatinina Doador (mg/dl)		1,23±0,6	1,37±0,5	1,21±0,7	NS+
Doador Falecido		42,4%	100,0%	62,5%	0,0001*

* qui-cuadrado; + Anova; # Kruskal-Wallis; & análise de Bonferroni p<0.05 entre grupos (A/B/C). NS=não significante.

Legendas: NTA: Necrose Tubular Aguda; DM: diabetes; HAS: hipertensão; GNC: glomerulonefrite crônica; FK+MF+PDN: tacrolimus, micofenolato e prednisona; FK+Aza+PDN: tacrolimus, azatioprina e prednisona; MF+PDN: micofenolato e prednisona; TCE: traumatismo crânio encefálico.

Parâmetros ultrassonográficos ao primeiro exame

Quanto aos parâmetros ultrassonográficos avaliados no primeiro US e divididos nos grupos, as medidas do tamanho renal e parênquima não diferiram entre os grupos (tabela 2). A ecogenicidade do rim foi igual à do fígado com mais frequência nos grupos NTA (50%) e rejeição (62,5%) em relação ao grupo de evolução normal (18,2%), $p=0,028$. A presença de coleções foi igual nos três grupos. Quanto aos parâmetros relativos à presença de estenose de artéria renal tais como IA e TA nas três segmentares avaliadas não houve diferença entre os grupos. Para as velocidades sistólica e diastólica, tanto na artéria renal quanto nas três segmentares, também não houve diferença entre os grupos. Para o IR houve aumento na segmentar superior ($0,71\pm0,1$) no grupo NTA em relação ao grupo de evolução normal ($0,65\pm0,1$), $p=0,026$ (figura 9). De forma semelhante, o IR na segmentar média mostrou-se maior no grupo NTA ($0,72\pm0,1$) em relação ao grupo de evolução normal ($0,65\pm0,1$), $p=0,009$ (figura 10). O IR na segmentar inferior não mostrou diferenças significantes entre os grupos (figura 11). O PD mostrou piora do índice de perfusão no grupo NTA ($1,84\pm0,5$) em relação ao grupo normal ($1,45\pm0,5$), $p=0,009$ (tabela 2, figura 12). O IS não se mostrou diferente entre os grupos (tabela 2, figura 13). O IR somado ao PD mostrou-se maior no grupo NTA ($0,91\pm0,1$) em relação ao grupo de evolução normal ($0,88\pm0,1$), $p=0,0001$.

Tabela 2. Parâmetros ultrassonográficos ao primeiro US (entre um a três dias) nos grupos: normal, Necrose Tubular aguda (NTA) e rejeição

		Normal (A) n=33	NTA (B) n=38	Rejeição (C) n=8	P
Tamanho renal (cm)		10,91±1	10,80±1,2	10,60±0,9	NS+
Parênquima (cm)		1,64±0,4	1,67±0,4	1,82±0,3	NS#
Ecogenicidade	00	78,8%	44,7%	37,5%	0,028*
	1,00	18,2%	50,0%	62,5%	
	2,00	3,0%	5,3%	0%	
Coleções		6,1%	7,9%	0%	NS*
VS_AAIR (cm/s)		140,04±44,3	127,00±62,6	128,84±61,6	NS+
VD_AAIR (cm/s)		47,74±20,1	36,23±23,5	37,51±15,2	NS+
VS_AI (cm/s)		131,62±43,6	160,84±186,7	97,73±39,2	NS#
IR_SS		0,65±0,1	0,71±0,1(&A)	0,63±0,2	0,026+
IA_SS (cm/s ²)		225,06±124,2	220,88±144,5	271,59±246,2	NS#
TA_SS (ms)		60,18±16,4	61,51±21,2	67,44±26,9	NS#
VS_SS (cm/s)		27,88±8,8	23,94±8,0	25,31±11,4	NS+
IR_SM		0,65±0,1	0,72±0,1(&A)	0,67±0,2	0,009+
IA_SM (cm/s ²)		250,82±142,7	228,33±133,5	350,23±395,5	NS#
TA_SM (ms)		64,22±21,7	61,51±21,3	86,00±98,1	NS#
VS_SM (cm/s)		28,97±8,3	25,69±9,1	26,39±10,5	NS+
IR_SI		0,65±0,1	0,70±0,1	0,67±0,2	NS+
IA_SI (cm/s ²)		230,44±122,8	216,09±135,1	184,05±119,1	NS#
TA_SI (ms)		63,63±16,9	63,48±24,6	57,41±12,9	NS#
VS_SI (cm/s)		27,04±7,8	22,90±8,2	21,27±9,2	NS+
IS		0,23±0,1	0,25±0,1	0,22±0,1	NS#
PD		1,45±0,5	1,84±0,5(&A)	1,63±0,5	0,009#
IR+PD		0,80±0,10	0,91±0,1(&A)	0,83±0,19	0,0001+

* qui-cuadrado; + Anova; # Kruskal-Wallis; & análise de Bonferroni p<0.05 entre grupos (A/B/C). NS=não significante.

Legendas: US = Ultrassom. Ecogenicidade do enxerto: 0 = menor que o fígado; 1 = igual ao fígado e 2 = maior que o fígado; VS_AAIR: velocidade sistólica na artéria renal; VD_AAIR: velocidade diastólica na artéria renal; VS_AI: velocidade sistólica na artéria ilíaca; IR_SS: índice de resistividade na segmentar superior; IA_SS: índice de aceleração na segmentar superior; TA_SS: tempo de aceleração na segmentar superior; VS_SS: velocidade sistólica na segmentar superior; IR_SM: índice de resistividade na segmentar média; IA_SM: índice de aceleração na segmentar média; TA_SM: tempo de aceleração na segmentar média; VS_SM: velocidade sistólica na segmentar média; IR_SI: índice de resistividade na segmentar inferior; IA_SI: índice de aceleração na segmentar inferior; TA_SI: tempo de aceleração na segmentar inferior; VS_SI: velocidade sistólica na segmentar inferior; IS: índice sistólico; PD: *Power Doppler*; IR+PD: índice de resistividade na segmentar média somado ao *Power Doppler* dividido por 10.

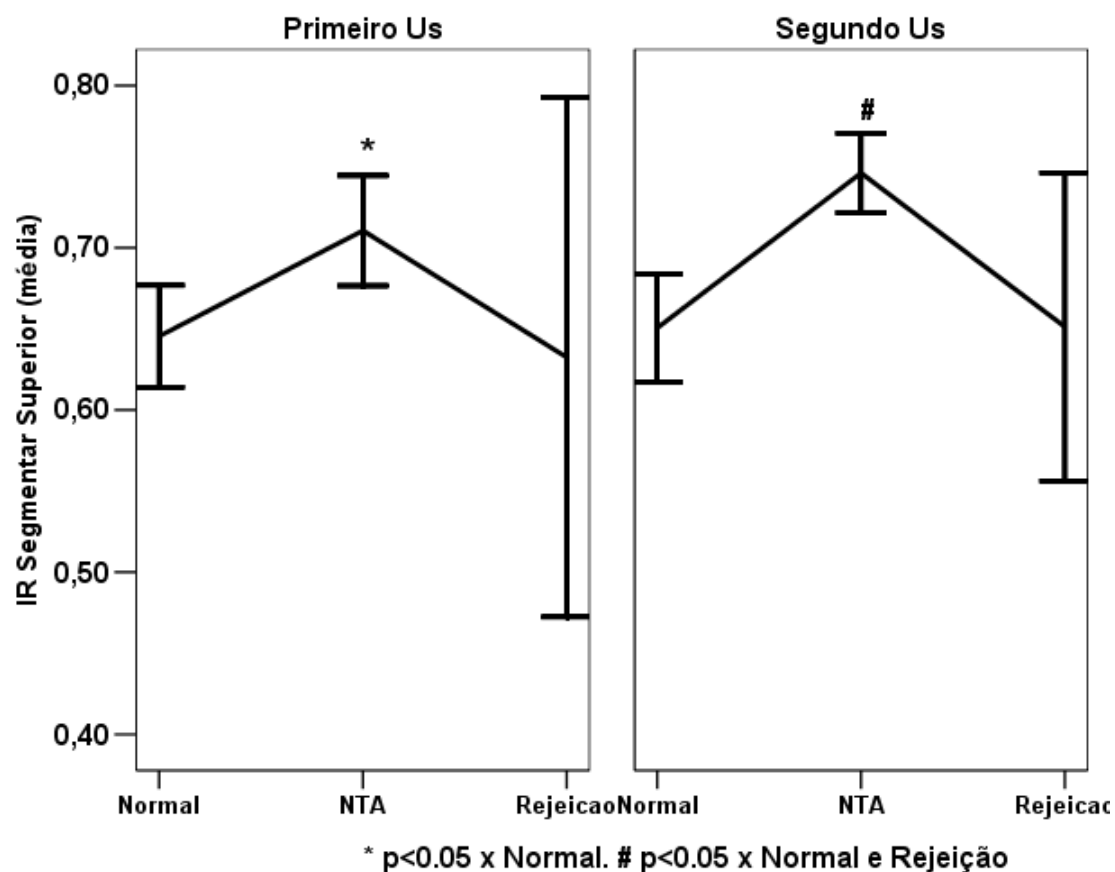


Figura 9. Média do Índice de Resistividade (IR) na segmentar superior nos grupos: Normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e Rejeição nos dois momentos do Ultrassom (US).

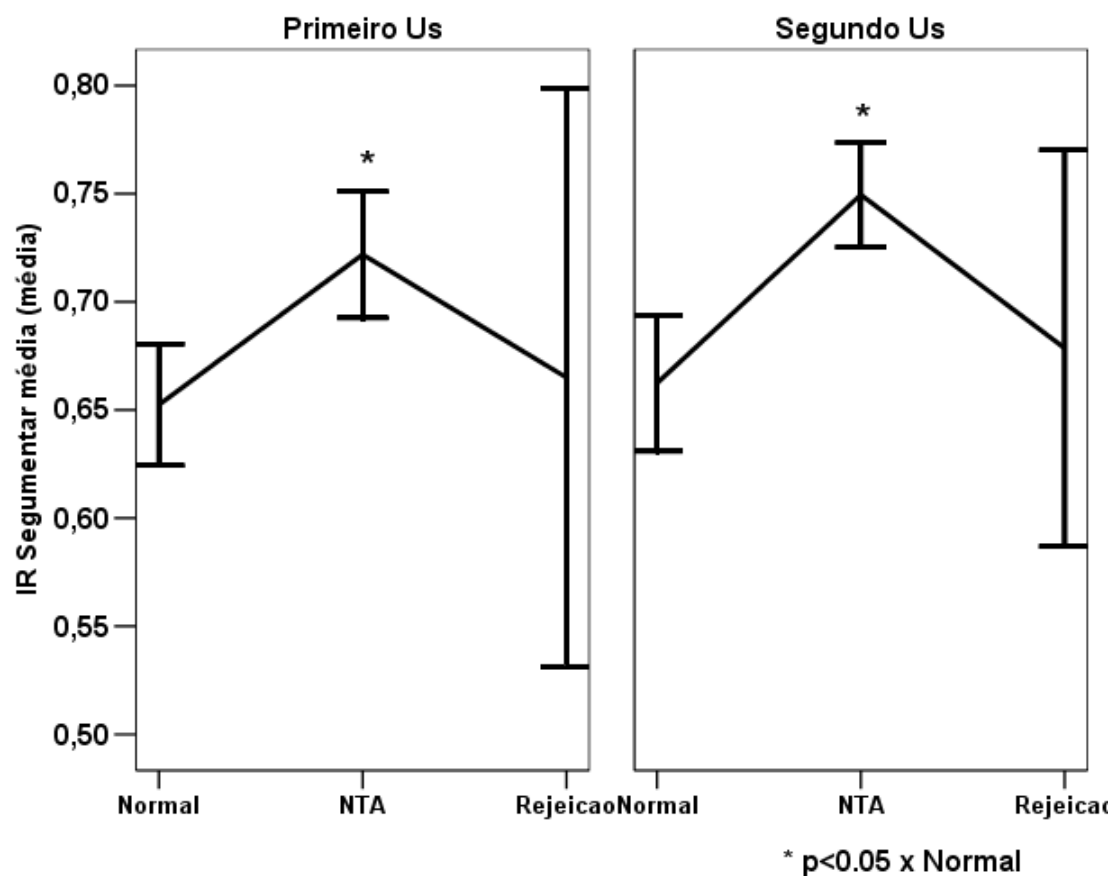


Figura 10. Média do Índice de Resistividade (IR) na segmentar média nos grupos: Normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e Rejeição nos dois momentos do Ultrassom (US).

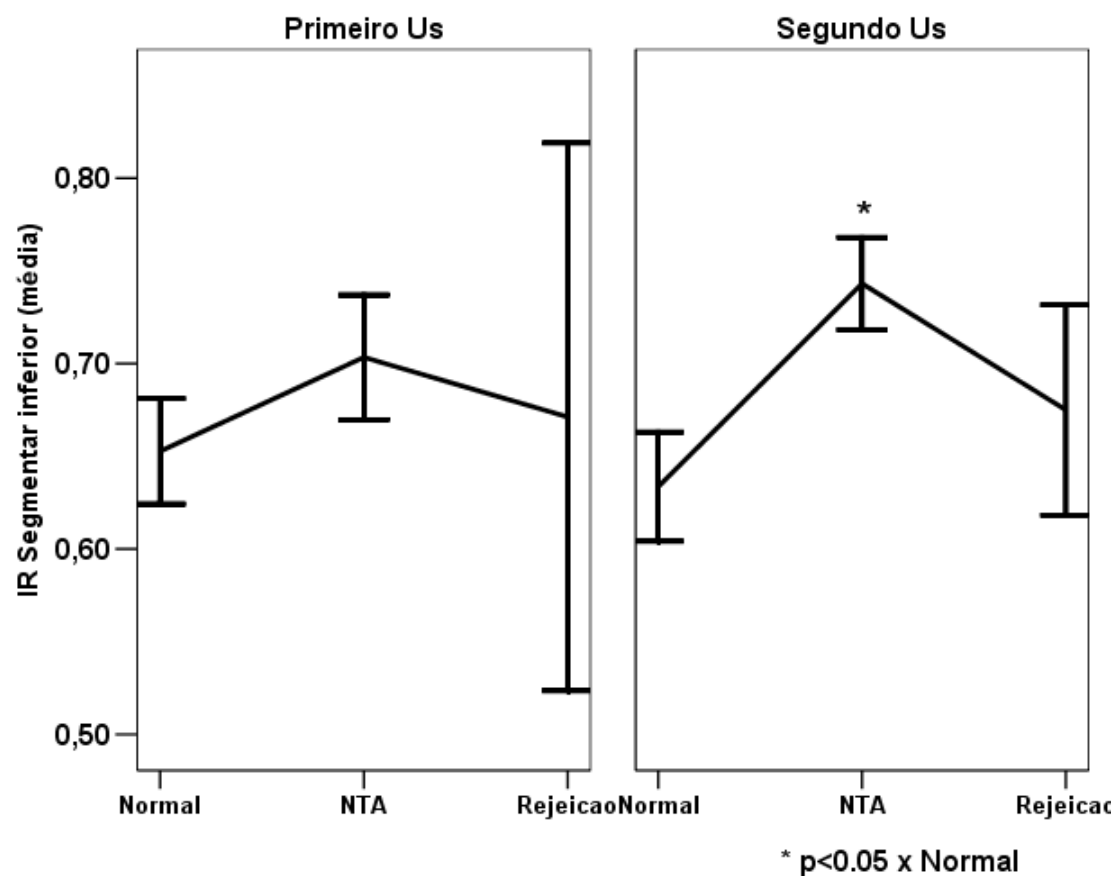


Figura 11. Média do Índice de Resistividade (IR) na segmentar inferior nos grupos: Normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e Rejeição nos dois momentos do Ultrassom (US).

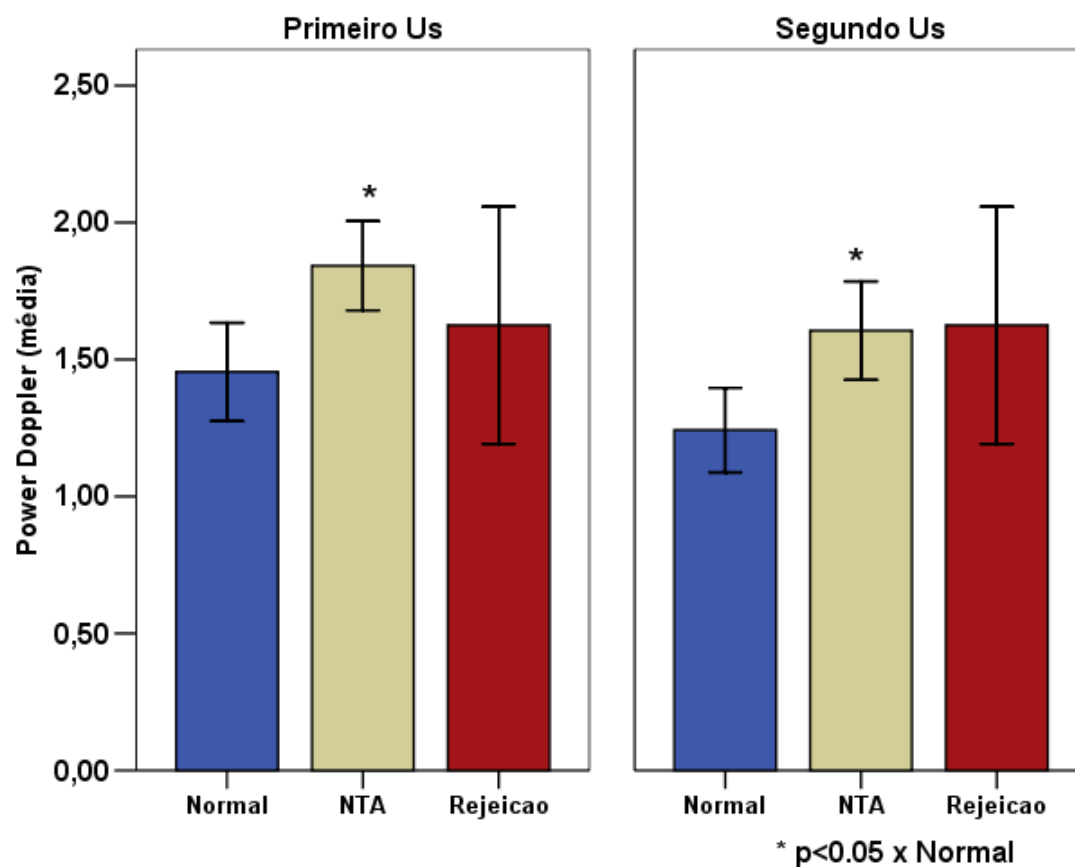


Figura 12. Média do *Power Doppler* (PD) nos grupos: Normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e Rejeição nos dois momentos do Ultrassom (US).

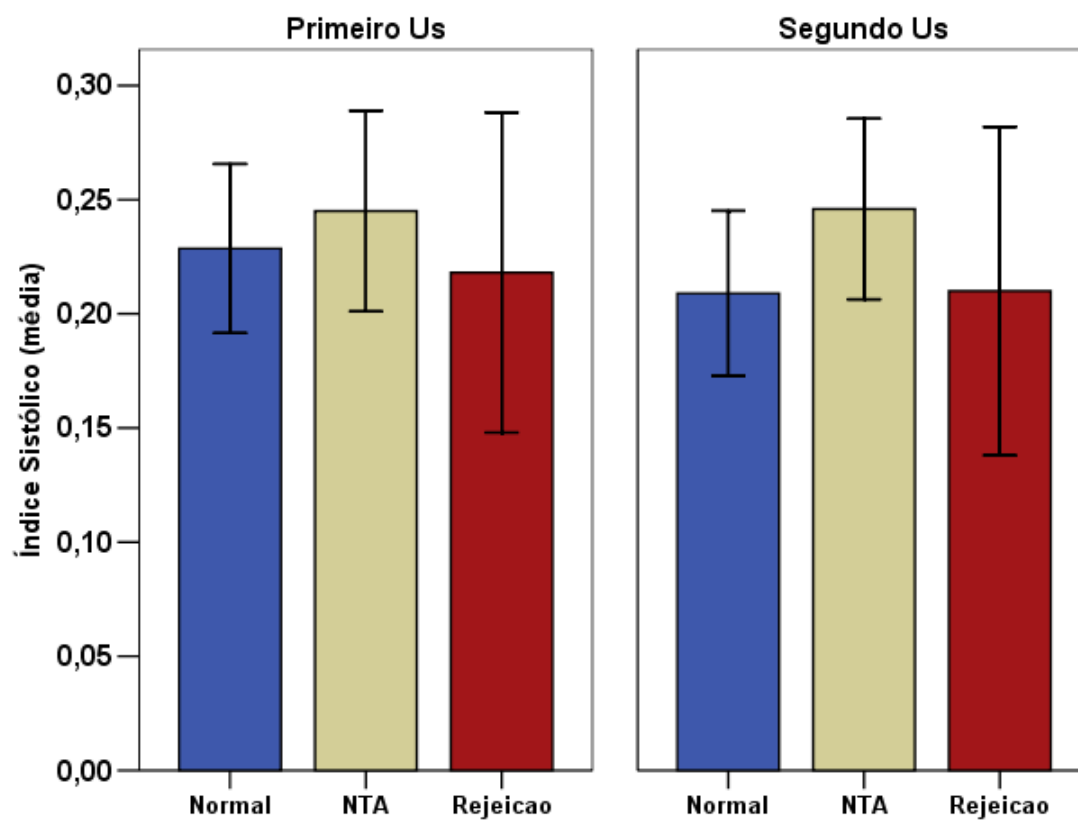


Figura 13. Média do Índice Sistólico (IS) nos grupos: Normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e Rejeição nos dois momentos do Ultrassom (US).

Parâmetros ultrassonográficos ao segundo exame

Quanto aos parâmetros ultrassonográficos avaliados ao segundo US e divididos nos grupos, as medidas do tamanho renal e parênquima não diferiram entre os grupos (tabela 3). A ecogenicidade e a presença de coleções também não se mostraram diferentes entre os grupos. Quanto aos parâmetros relativos a presença de estenose de artéria renal tais como IA e TA nas três segmentares avaliadas não houve diferenças entre os grupos. A velocidade sistólica na artéria renal foi maior no grupo de evolução normal ($148,9 \pm 46,5$ cm/s) em relação ao grupo NTA ($124,2 \pm 39,9$ cm/s), $p=0,042$. A velocidade diastólica na artéria renal foi maior nos grupos de evolução normal ($50,2 \pm 18,2$ cm/s) e rejeição ($57,1 \pm 29,6$ cm/s) em relação ao grupo NTA ($33,2 \pm 15,1$ cm/s), $p=0,0001$ (tabela 3). Para o IR na segmentar superior observou-se um maior valor no grupo NTA ($0,75 \pm 0,1$) em relação ao de rejeição ($0,65 \pm 0,1$) e de evolução normal ($0,65 \pm 0,1$), $p=0,0001$ (figura 9). O IR na segmentar média se mostrou maior no grupo NTA ($0,75 \pm 0,1$) em relação ao grupo de evolução normal ($0,66 \pm 0,1$), $p=0,0001$ (figura 10). De forma semelhante, o IR na segmentar inferior mostrou-se maior no grupo NTA ($0,74 \pm 0,1$) em relação ao grupo de evolução normal ($0,63 \pm 0,1$) (figura 11). O PD mostrou piora do índice de perfusão no grupo NTA ($1,61 \pm 0,5$) em relação ao grupo normal ($1,24 \pm 0,4$), $p=0,009$ (tabela 2, figura 12). O IS não se mostrou diferente entre os grupos (tabela 3, figura 13). O IR somado ao PD mostrou-se maior no grupo NTA ($0,91 \pm 0,1$) em relação ao grupo de evolução normal ($0,79 \pm 0,1$), $p=0,0001$.

Tabela 3. Parâmetros ultrassonográficos ao segundo US (entre sete a dez dias) nos grupos: normal, Necrose tubular aguda (NTA) e rejeição

	Normal (A) n=33	NTA (B) n=38	Rejeição (C) n=8	P
Tamanho renal (cm)	11,25±1	11,24±1,1	11,00±0,9	NS+
Parênquima (cm)	1,67±0,3	1,68±0,3	2,67±2,8	NS#
Ecogenicidade	00 1,00	63,6% 36,4%	43,2% 56,8%	62,5% 37,5%
Coleções	3,0%	7,9%	0%	NS*
VS_AAIR (cm/s)	148,91±46,5(&B)	124,23±39,9	148,50±35,3	0,042+
VD_AAIR (cm/s)	50,23±18,2(&B)	33,26±15,1	57,07±29,6(&B)	0,0001+
VS_AI (cm/s)	144,33±54,1	149,39±40,4	140,42±49,9	NS#
IR_SS	0,65±0,1	0,75±0,1(&A/C)	0,65±0,1	0,0001+
IA_SS (cm/s ²)	200,81±69,2	236,97±149,8	164,00±87,7	NS#
TA_SS (ms)	61,91±17,4	70,33±25,3	73,15±22,9	NS#
VS_SS (cm/s)	27,51±6,1	28,76±12,5	23,12±8,7	NS+
IR_SM	0,66±0,1	0,75±0,1(&A)	0,68±0,1	0,0001+
IA_SM (cm/s ²)	229,25±126,9	293,07±220,8	280,24±246,9	NS#
TA_SM (ms)	60,18±20,7	64,58±21,1	70,37±35,2	NS#
VS_SM (cm/s)	27,97±7,6	27,94±10,1	29,97±11,7	NS+
IR_SI	0,63±0,1	0,74±0,1(&A)	0,68±0,1	0,0001+
IA_SI (cm/s ²)	201,99±52,9	252,45±176,2	228,50±162,5	NS#
TA_SI (ms)	54,99±17,3	67,18±19,9	65,74±27,8	NS#
VS_SI (cm/s)	25,06±5,9	26,87±11,6	24,38±5,5	NS+
IS	0,21±0,1	0,25±0,12	0,21±0,1	NS#
PD	1,24±0,4	1,61±0,5(&A)	1,63±0,5	0,009#
IR+PD	0,79±0,1	0,91±0,1(&A)	0,85±0,1	0,0001+

* qui-quadrado; + Anova; # Kruskal-Wallis; & análise de Bonferroni p<0.05 entre grupos (A/B/C). NS=não significante.

Legendas: US: ultrassom; Ecogenicidade 0 = menor que o fígado; 1 = igual ao fígado; VS_AAIR: velocidade sistólica na artéria renal; VD_AAIR: velocidade diastólica na artéria renal; VS_AI: velocidade sistólica na artéria ilíaca; IR_SS: índice de resistividade na segmentar superior; IA_SS: índice de aceleração na segmentar superior; TA_SS: tempo de aceleração na segmentar superior; VS_SS: velocidade sistólica na segmentar superior; IR_SM: índice de resistividade na segmentar média; IA_SM: índice de aceleração na segmentar média; TA_SM: tempo de aceleração na segmentar média; VS_SM: velocidade sistólica na segmentar média; IR_SI: índice de resistividade na segmentar inferior; IA_SI: índice de aceleração na segmentar inferior; TA_SI: tempo de aceleração na segmentar inferior; VS_SI: velocidade sistólica na segmentar inferior; IS: índice sistólico; PD: *Power Doppler*. IR+PD: índice de resistividade na segmentar média somado ao *Power Doppler* dividido por 10.

Análise comparativa entre os dois momentos do US

A análise comparativa entre os dois momentos do US utilizando-se da análise de modelos mistos (*“linear mixed models”*) mostrou que o efeito do grupo (normal, NTA e rejeição) é estatisticamente significativo ($p=0,0001$) tendo aumento do IR da segmentar média no grupo NTA ao segundo US. Não há diferenças do IR nos grupos normal e rejeição nos dois momentos do US ($p=NS$), porém ocorre um aumento de $0,068\pm0,029$ no grupo NTA do primeiro para o segundo momento do exame, $p=0,022$ (figura 14).

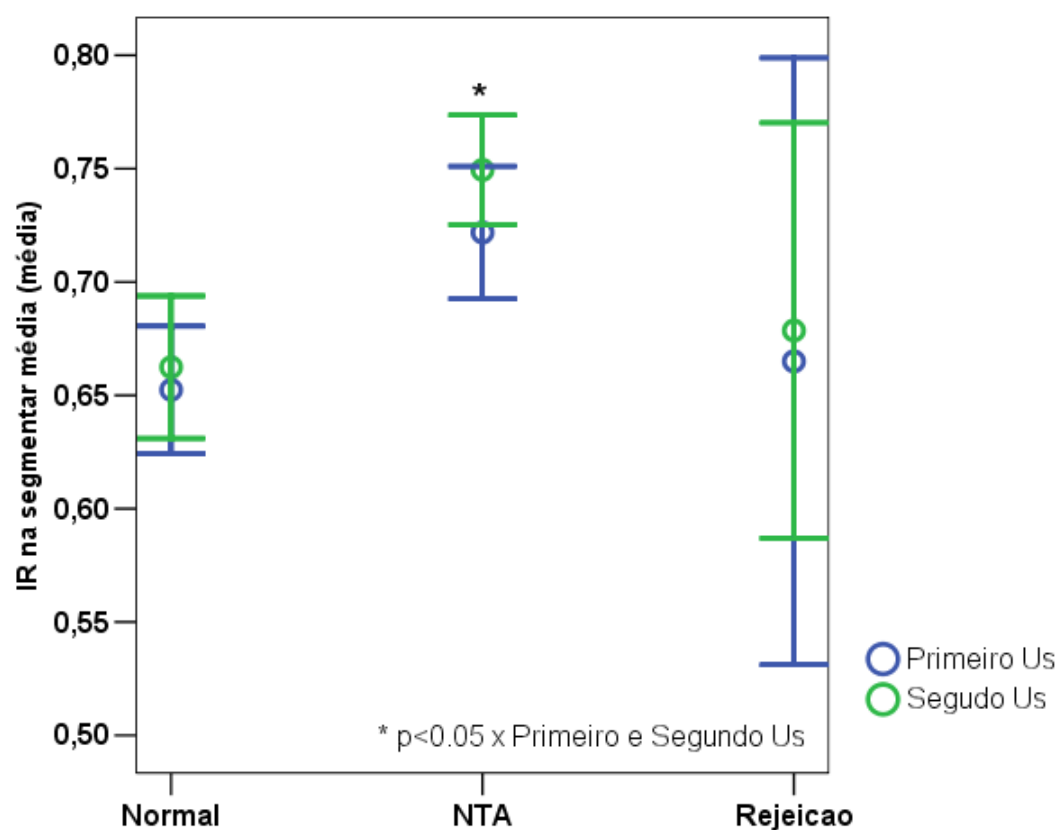


Figura 14. Variação média do Índice de Resistividade (IR) na segmentar média nos dois momentos do Ultrassom (US). Linha azul primeiro US e linha verde segundo US.

Correlações com o IR

Foram feitas correlações entre o IR na segmentar média ao primeiro US nos três grupos (normal, NTA e rejeição) e o tempo de internação, número de sessões de diálise e tempo de retardo de função do enxerto. Não houve correlação entre tempo de internação e IR na segmentar média ($r=0,17$, $p=NS$). Houve correlação positiva entre o número de sessões de diálise e IR na segmentar média ($r=0,39$, $p=0,0001$ Figura 15). Também houve correlação positiva entre o IR na segmentar média e o tempo de retardo de função do enxerto ($r=0,36$, $p=0,001$ Figura 16).

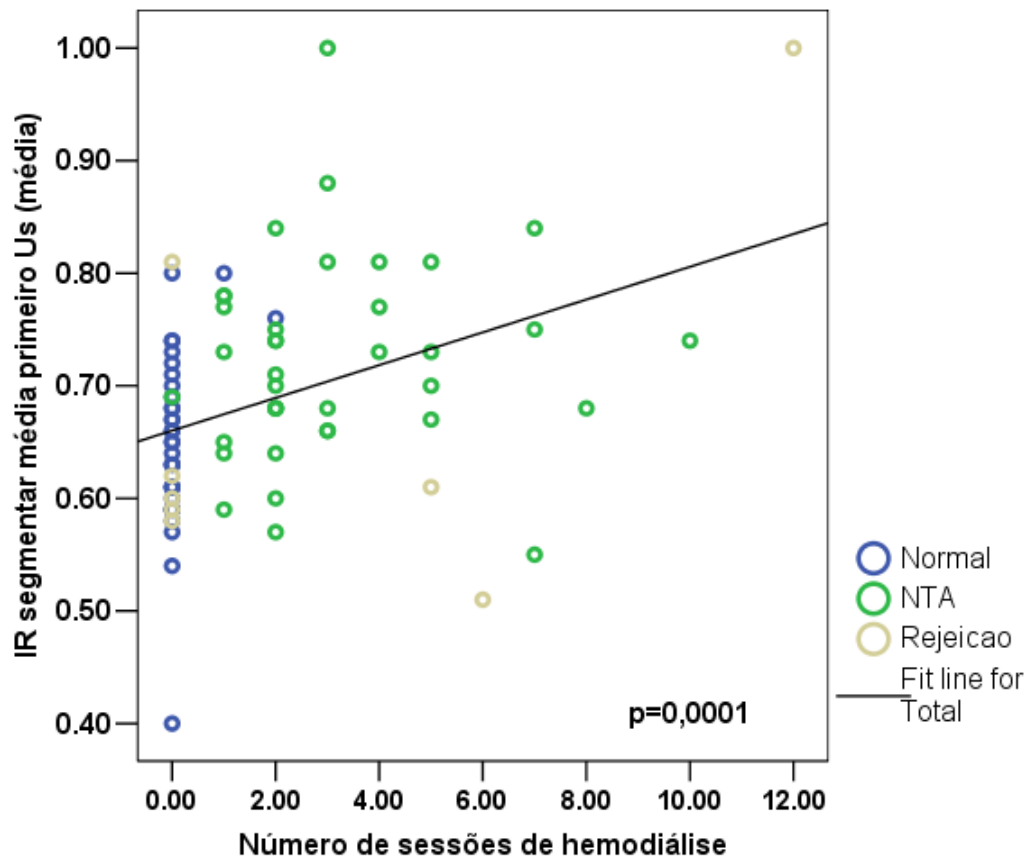


Figura 15. Correlação entre o Índice de Resistividade (IR) na segmentar média ao primeiro Ultrassom (US) nos três grupos somados - Normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e Rejeição - e o número de sessões de diálise. As cores marcam os grupos. Azul: evolução normal; verde: NTA e marrom: Rejeição.

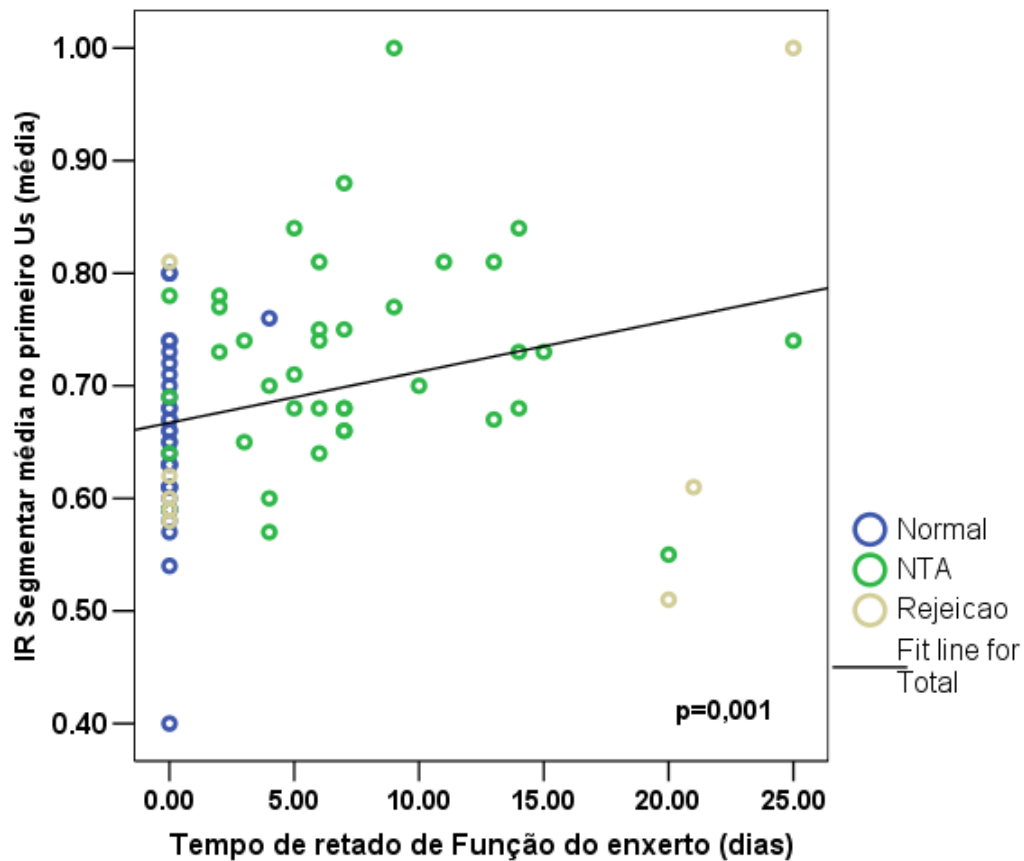


Figura 16. Correlação entre o Índice de Resistividade (IR) na segmentar média ao primeiro Ultrassom (US) nos três grupos somados - Normal, Necrose Tubular Aguda (NTA) e Rejeição - e o tempo de retardo de função do enxerto (dias). As cores marcam os grupos. Azul: evolução normal; verde: NTA e marrom: Rejeição.

Análises de curvas ROC

Visando obter o melhor índice que se correlacione com chance de NTA construímos uma curva ROC com os parâmetros de IR nas três segmentares, o PD e o Índice Composto (somatório do IR na segmentar média com o PD dividido por 10). Ao primeiro US, para os índices isolados, o melhor índice encontrado foi o IR na segmentar média com área sob a curva de $0,72 \pm 0,06$, $p=0,001$ (tabela 4, figura 17). Já o Índice Composto apresentou melhor área sob a curva do que todos os demais índices de $0,77 \pm 0,05$, $p=0,001$. Para o segundo US, o melhor índice isolado foi o IR na segmentar inferior com área sob a curva de $0,82 \pm 0,05$, $p=0,0001$. O Índice Composto, por sua vez, apresentou área sob a curva de $0,78 \pm 0,05$, $p=0,0001$ (tabela 4, figura 18).

Visando encontrar um ponto de corte com sensibilidade e especificidade adequadas pela curva ROC para ocorrência de NTA, detalhamos os valores de IR na segmentar média ao primeiro US com sua respectiva sensibilidade e especificidade (tabela 5). Optamos por um corte de IR de 0,73 como o melhor ponto de soma entre sensibilidade e especificidade (sensibilidade de 50% e especificidade de 80,5%, tabela 5).

Para o Índice Composto (IR na segmentar média somado ao PD) ao primeiro US, os valores detalhados de sensibilidade e especificidade da curva ROC estão na tabela 6. O valor de corte escolhido como melhor ponto de soma entre sensibilidade e especificidade foi 0,84 (sensibilidade de 81,6% e especificidade de 70,7%).

Tabela 4. Análises da curva ROC e os valores de área sob a curva para o IR nas segmentares superior, média e inferior, PD e Índice Composto (IR + PD/10) como chance para NTA nos dois momentos do US

	Área Sob a curva	Erro padrão	Intervalo de confiança 95%		P
			Valor Inferior	Valor Superior	
Primeiro Us					
IR_SS	0,70	0,06	0,58	0,82	0,002
IR_SM	0,72	0,06	0,61	0,84	0,001
IR_SI	0,64	0,06	0,52	0,76	0,025
PD	0,66	0,06	0,54	0,78	0,012
IR+PD	0,77	0,05	0,67	0,88	0,001
Segundo Us					
IR_SS	0,78	0,05	0,68	0,89	0,0001
IR_SM	0,77	0,05	0,66	0,87	0,0001
IR_SI	0,82	0,05	0,72	0,90	0,0001
PD	0,63	0,06	0,51	0,75	0,046
IR+PD	0,78	0,05	0,67	0,88	0,0001

Legendas: Curva ROC: Curva de característica do Receptor; IR: Índice de Resistividade; PD: *Power Doppler*; NTA: Necrose Tubular Aguda; US: Ultrassom; IR_SS: Índice de Resistividade na segmentar superior; IR_SM: Índice de Resistividade na segmentar média; IR_SI: Índice de Resistividade na segmentar inferior; IR+PD: Índice de Resistividade na segmentar média somado ao *Power Doppler* dividido por 10.

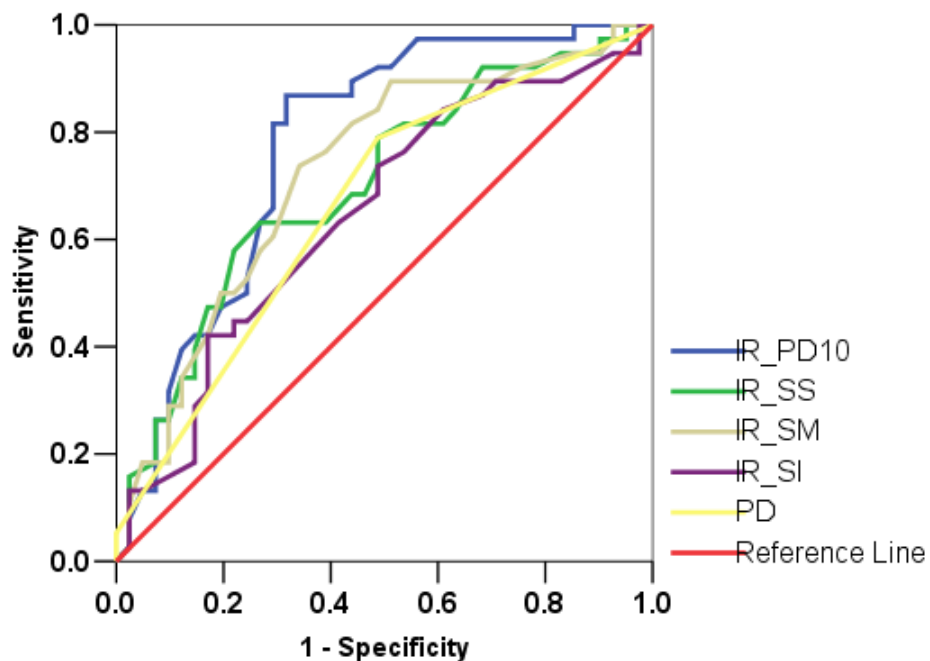


Figura 17. Curvas de característica de operação do receptor (ROC) para o primeiro Ultrassom (US) como chance para desenvolver Necrose Tubular Aguda (NTA). Legendas – IR: Índice de Resistividade; IR_PD10: IR na segmentar média somado ao PD (azul); IR_SS: IR na segmentar superior (verde); IR_SM: IR na segmentar média (marrom); IR_SI: IR na segmentar inferior (roxo); *Power Doppler* - PD (amarelo); Linha de referência – área sob a curva de 0,5 (vermelho).

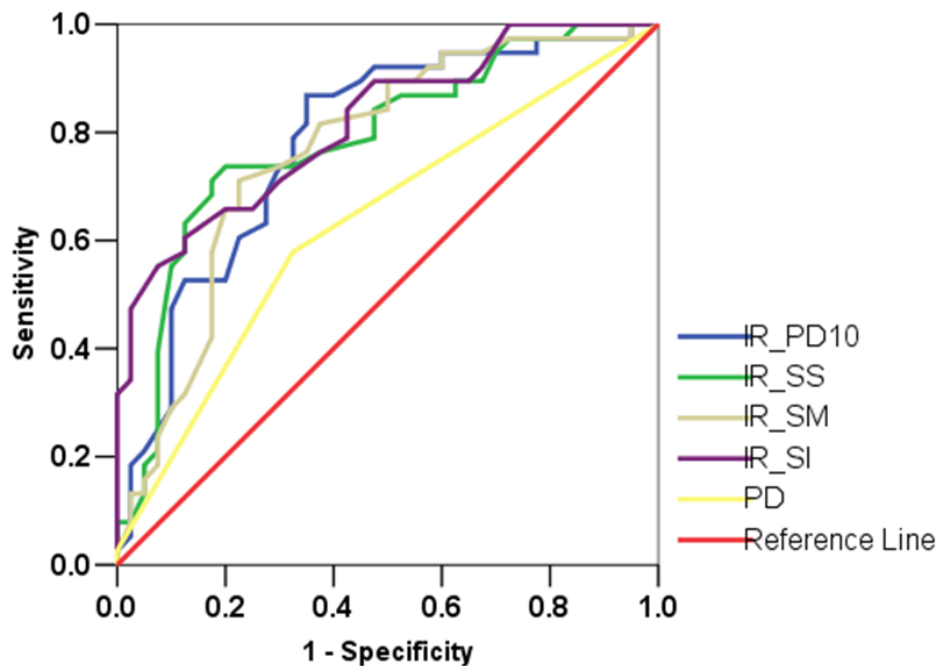


Figura 18. Curvas de característica de operação do receptor (ROC) para o segundo Ultrassom (US) como chance para desenvolver Necrose Tubular Aguda (NTA). Legendas – IR: Índice de Resistividade; IR_PD10: IR na segmentar média somado ao PD (azul); IR_SS: IR na segmentar superior (verde); IR_SM: IR na segmentar média (marrom); IR_SI: IR na segmentar inferior (roxo); *Power Doppler* - PD (amarelo); Linha de referência – área sob a curva de 0,5 (vermelho).

Tabela 5. Valores do Índice de Resistividade (IR) na segmentar média ao primeiro Ultrassom (US), sensibilidade e especificidade da Curva de característica do Receptor (ROC) como chance para Necrose Tubular Aguda (NTA)

IR segmentar média	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
0,46	100,0	2,4
0,53	100,0	4,9
0,55	100,0	7,3
0,56	97,4	7,3
0,58	94,7	9,8
0,59	94,7	14,6
0,60	92,1	24,4
0,61	89,5	29,3
0,62	89,5	39,0
0,63	89,5	41,5
0,64	89,5	48,8
0,65	84,2	51,2
0,66	81,6	56,1
0,67	76,3	61,0
0,68	73,7	65,9
0,69	60,5	70,7
0,70	57,9	73,2
0,71	52,6	75,6
0,72	50,0	78,0
0,73*	50,0	80,5
0,74	42,1	82,9
0,75	34,2	87,8
0,76	28,9	87,8
0,77	28,9	90,2
0,78	23,7	90,2
0,79	18,4	90,2
0,81	18,4	95,1
0,83	10,5	97,6
0,86	5,3	97,6
0,94	2,6	97,6

* Valor de IR escolhido como ponto de corte para discriminar NTA

Tabela 6. Valores do Índice de Resistividade (IR) na segmentar média somado ao *Power Doppler* (IR + PD/10) ao primeiro Ultrassom (US), sensibilidade e especificidade da Curva de característica do Receptor (ROC) como chance para Necrose Tubular aguda (NTA)

IR segmentar média	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
0,58	100,0	2,4
0,67	100,0	4,9
0,68	100,0	9,8
0,69	100,0	14,6
0,70	97,4	14,6
0,72	97,4	22,0
0,73	97,4	29,3
0,74	97,4	34,1
0,75	97,4	39,0
0,76	97,4	43,9
0,77	94,7	46,3
0,78	92,1	48,8
0,79	92,1	51,2
0,79	89,5	56,1
0,8	86,8	56,1
0,80	86,8	61,0
0,81	86,8	65,9
0,82	86,8	68,3
0,83	81,6	68,3
0,84*	81,6	70,7
0,84	76,3	70,7
0,85	71,1	70,7
0,86	65,8	70,7
0,87	63,2	73,2
0,88	52,6	75,6
0,89	50,0	75,6
0,9	50,0	75,6
0,90	47,4	80,5
0,91	47,4	80,5
0,91	42,1	82,9
0,92	42,1	85,4
0,93	39,5	87,8
0,94	31,6	90,2
0,95	26,3	90,2
0,96	26,3	92,7
0,97	21,1	92,7
0,99	13,2	92,7
1,00	13,2	95,1

* Valor de IR escolhido como ponto de corte para discriminar NTA

Análise do IR na segmentar média ao primeiro US

Tomando como base o IR na segmentar média ao primeiro US no valor de 0,73 - que foi obtido como melhor ponto de corte pela curva ROC - , a população foi dividida em dois grupos: IR baixo (menor que 0,73) e IR elevado (maior ou igual a 0,73), (tabela 7). Os pacientes com IR elevado apresentaram uma maior média de idade ($52 \pm 14,6$ anos) quando comparados ao grupo IR baixo ($42,5 \pm 14,5$ anos), $p=0,01$. O grupo de IR elevado apresentou 69,6% de frequência de NTA comparado a 39,3% do outro grupo, $p=0,04$. Não houve diferenças com relação a doença de base, imunossupressão de indução ou manutenção e características do doador entre os dois grupos (tabela 7). Doador falecido correspondeu a 91,3% dos casos com IR elevado contra 64,3% do grupo de baixo IR, $p=0,015$. O tempo de retardo de função do enxerto foi maior no grupo de IR elevado ($6,7 \pm 7,2$ dias) comparado ao IR baixo ($3,46 \pm 5,7$ dias), $p=0,008$. De forma semelhante, o número de sessões de diálise foi maior no grupo de IR elevado ($3,1 \pm 3,2$ sessões) comparado ao grupo IR baixo ($1,3 \pm 2,1$ sessões), $p=0,002$ (tabela 7).

A análise multivariada - utilizando-se a regressão logística binária para risco de apresentar IR elevado ao primeiro US - mostrou que apenas a idade do receptor associou-se a IR elevado. Cada aumento na idade do receptor aumenta em 1,058 ($1,005 - 1,11$) vezes o risco de apresentar IR elevado, $p=0,032$.

Tabela 7. Características basais da população total (n=79), dividida pelo Índice de Resistividade (IR) na segmentar média ao primeiro Ultrassom (US): IR < 0,73 e IR ≥ 0,73

		IR Segmentar Média (primeiro Us)		p
		< 0,73 n=56	≥ 0,73 n=23	
Idade (anos)		42,46±14,5	52,00±14,6	0,01+
Sexo Masculino		62,5%	60,9%	NS*
Grupo	Normal	50,0%	21,7%	0,04*
	NTA	39,3%	69,6%	
	Rejeição	10,7%	8,7%	
Doença de Base	DM	12,5%	30,4%	NS*
	HAS	25,0%	17,4%	
	GNC	25,0%	17,4%	
	Indeterminada	25,0%	26,1%	
	Outras	12,5%	8,7%	
Tempo de internação (dias)		16,29±7,8	18,83±8,3	NS#
Tempo de retardo de função do enxerto (dias)		3,46±5,7	6,7±7,2	0,008#
Numero sessões de diálise		1,32±2,1	3,13±3,2	0,002#
Indução	Nada	12,5%	4,3%	NS*
	Basiliximab	51,8%	69,6%	
	Timo	35,7%	26,1%	
Imunossupressão	FK+MF+PDN	87,5%	73,9%	NS*
	FK+Aza+PDN	8,9%	26,1%	
	MF+PDN	3,6%	0%	
Idade do doador (anos)		37,63±12,6	42,09±9,7	NS+
Causa Morte Doador	TCE	50,0%	57,1%	NS*
	Vascular	47,2%	42,9%	
	Outros	2,8%	0%	
Creatinina Doador (mg/dl)		1,30±0,9	1,36±0,4	NS+
Doador Falecido		64,3%	91,3%	0,015*

* qui-cuadrado; + Test t de student; # Mann-Whitney. NS=não significante.

Legendas: NTA: necrose tubular aguda; DM: diabetes; HAS: hipertensão; GNC: glomerulonefrite crônica; FK+MF+PDN: tacrolimus, micofenolato e predinisona; FK+Aza+PDN: tacrolimus, azatioprina e predinisona; MF+PDN: micofenolato e predinisona; TCE: traumatismo crânio encefálico.

Análise do IR somado ao PD ao primeiro US

Tomando como base o IR na segmentar média somando ao PD dividido por 10 ($IR+PD/10$) ao primeiro US no valor de 0,84 - que foi obtido como melhor ponto de corte pela curva ROC - dividimos a população em dois grupos: IR+PD baixo (menor que 0,84) e IR+PD elevado (maior ou igual a 0,84), tabela 8.

Os pacientes com IR+PD elevado apresentaram maior média de idade ($53,19 \pm 12,6$ anos) comparados ao grupo IR+PD baixo ($35,7 \pm 12,4$ anos), $p=0,0001$. O grupo de IR+PD elevado apresentou 72,1% de frequência de NTA comparado a 19,4% do outro grupo, $p=0,0001$. A presença de diabetes como doença de base foi mais frequente no grupo IR+PD elevado (30,2%) comparado ao outro grupo (2,8%), $p=0,002$. Quanto a imunossupressão de indução o grupo de IR+PD elevado fez uso de timoglobulina com menor frequência (23,3%) comparado ao grupo de IR+PD baixo (44,4%), $p=0,043$. O uso da combinação de tacrolimus, azatioprina e prednisona também foi mais alto no grupo IR+PD elevado (23,3%) comparado ao outro grupo (2,8%), $p=0,012$. Quanto as características do doador, a média de idade do doador e creatinina foram maiores no grupo IR+PD elevado, respectivamente $41,65 \pm 10,9$ anos e $1,47 \pm 0,5$ mg/dL comparados ao grupo IR+PD baixo, $p<0,05$ (tabela 8).

Doador falecido correspondeu a 93% dos casos com IR+PD elevado contra 47,2% do grupo de baixo IR+PD, $p=0,0001$. O tempo de retardo de função do enxerto foi maior no grupo de IR+PD elevado ($6,33 \pm 6,5$ dias) comparado ao IR+PD baixo ($2,11 \pm 5,3$ dias), $p=0,0001$. De forma semelhante, o número de sessões de diálise foi

maior no grupo de IR+PD elevado ($2,81 \pm 2,8$ sessões) comparado ao grupo IR+PD baixo ($0,69 \pm 1,5$ sessões), $p=0,0001$ (tabela8).

A análise multivariada de regressão logística como chance para apresentar IR+PD elevado mostrou que a idade do paciente apresenta tendência com risco relativo de 1,087 (0,99 – 1,18), $p=0,057$. A creatinina final elevada do doador mostra risco relativo de 19,7 (2,01 – 184,7) vezes maior de apresentar IR+PD alto, $p=0,009$. De forma semelhante a elevada idade do doador correlacionou-se com risco relativo de 1,17 (1,04 – 1,32) vezes maior de IR+PD elevado, $p=0,007$. Por fim, pertencer ao grupo NTA aumenta o risco relativo em 40,2 (1,42 – 1125,6) vezes de apresentar IR+PD elevado, $p=0,03$.

Tabela 8. Características basais da população total (n=79), dividida pelo Índice de Resistividade (IR) somado ao *Power Doppler* (IR + PD/10) ao primeiro Ultrassom (US): IR+PD < 0,84 e IR+PD ≥ 0,84

		Índice composto (IR+PD)		p
		< 0,84 n=33	≥ 0,84 n=46	
Idade (anos)		35,7±12,4	53,19±12,6	0,0001+
Sexo Masculino		58,3%	65,1%	NS*
Grupo	Normal	63,9%	23,3%	0,0001*
	NTA	19,4%	72,1%	
	Rejeição	16,7%	4,7%	
Doença de Base	DM	2,8%	30,2%	0,002*
	HAS	19,4%	25,6%	
	GNC	38,9%	9,3%	
	Indeterminada	25,0%	25,6%	
	Outras	13,9%	9,3%	
Tempo de internação (dias)		15,44±8,3	18,35±7,5	NS#
Tempo de retardo de função do enxerto (dias)		2,11±5,3	6,33±6,5	0,0001#
Numero sessões de hemodiálise		0,69±1,5	2,81±2,8	0,0001#
Indução	Nada	13,9%	7,0%	0,043*
	Basiliximab	41,7%	69,8%	
	Timo	44,4%	23,3%	
Imunossupressão	FK+MF+PDN	91,7%	76,6%	0,012*
	FK+Aza+PDN	2,8%	23,3%	
	MF+PDN	5,6%	0%	
Idade do doador (anos)		35,67±12,2	41,65±10,9	0,024+
Causa Morte Doador	TCE	52,9%	52,5%	NS*
	Vascular	47,1%	45,0%	
	Outros	0%	2,5%	
Creatinina Doador (mg/dl)		0,96±0,54	1,47±0,55	0,003+
Doador Falecido		47,2%	93%	0,0001*

* qui-cuadrado; + Test t de student; # Mann-Whitney. NS=não significante.

Legendas: NTA: necrose tubular aguda; DM: diabetes; HAS: hipertensão; GNC: glomerulonefrite crônica; FK+MF+PDN: tacrolimus, micofenolato e predinisona; FK+Aza+PDN: tacrolimus, azatioprina e predinisona; MF+PDN: micofenolato e predinisona; TCE: traumatismo crânio encefálico.

DISCUSSÃO

Dados Clínicos

Com base nas características clínicas dos pacientes do estudo, obtivemos uma incidência de rejeição de 10,1%, concordante com a literatura - que mostra índices variando entre 10 a 15%, podendo chegar a 27,2% dependendo do risco imunológico da população em estudo⁴⁹. O grupo de pacientes que evoluiu com NTA apresentou maiores: média de idade, prevalência de diabetes, número de transplantes com doador falecido e painel mais elevado, também concordantes com dados da literatura^{50,51}. Este grupo, portanto, apresentou maiores: tempo de internação, número de sessões de diálise e tempo de retardo de função do enxerto. O grupo rejeição se destacou por não apresentar nenhum paciente induzido com timoglobulina e por ter um maior número de pacientes sem terapia de indução. Este grupo, por conseguinte, apresentava um risco imunológico intermediário, e as rejeição foram todas mediadas por células T, indicando menor gravidade.

Dados Ultrassonográficos

Primeiro US

No presente estudo notamos que o primeiro exame de US, realizado entre o 1º e o 3º PO, foi útil em diferenciar os pacientes com NTA daqueles com evolução normal do enxerto. Analisando os parâmetros do modo B de ecogenicidade, observamos que

o grupo NTA teve com maior frequência a ecogenicidade do rim igual à do fígado. Em rins tópicos, muitos relatos sugerem que, no adulto normal, o córtex renal é menos ecogênico que o fígado adjacente, mas é aceito que a ecogenicidade do córtex renal pode ser igual a do fígado em uma minoria de indivíduos saudáveis⁵². Nos adultos, um córtex renal mais ecogênico que o fígado indica claramente uma doença renal^{53,54,55}. No enxerto renal, entretanto, a sua comparação com o fígado não é relatada na literatura.

Analisando o grupo NTA com parâmetros do Doppler, notamos que este grupo apresentou um IR elevado nas segmentares média e superior, uma pior perfusão ao PD e um elevado índice IR+PD (Índice Composto). Nenhum parâmetro foi capaz de distinguir rejeição entre os grupos.

O novo índice proposto (IS) – formulado com base no fato de que as alterações parenquimatosas renais, tais como NTA e rejeição, resultam em diminuição da perfusão cortical devido a edema e inflamação, levando a redução do fluxo sistólico nas artérias segmentares – também não se mostrou útil para diferenciação entre os grupos. Postulamos que o IS, contrariamente ao IR, não leva em conta a variação da complacência entre sístole e diástole da parede arterial. Assim, as mudanças parenquimatosas renais cursam com alteração da complacência, aferida pelo IR com maior propriedade.

Apesar de não discriminar rejeição, o IR mostrou-se preditor para NTA. No presente estudo, o IR na segmentar média foi demonstrado o melhor parâmetro isolado de chance para NTA, tomando-se por base a curva ROC para estabelecer um

ponto de corte em 0,73, com sensibilidade de 50% e especificidade de 80,5%. Este valor de IR é o mesmo encontrado em um estudo francês, que observou que um IR > 0,73 – medido na artéria renal, 30 minutos após desclameamento – é altamente preditivo para o desenvolvimento de NTA, com $p=0,05^{56,16}$. Com base na curva ROC, o IR na segmentar média se mostrou o melhor parâmetro isolado de chance para NTA. Essa relação foi também encontrada em um estudo com 200 pacientes, submetidos a exame de US entre o 2º ao 4º PO, que demonstrou IR significativamente maior nos pacientes que tiveram retardo de função do enxerto (IR entre 0,80 a 0,86, média de 0,83) em comparação aqueles com função imediata (IR entre 0,69 a 0,74, média de 0,72)⁵⁷.

Comparando o IR com dados clínicos, Wang e colaboradores realizaram US no 1º PO em 76 pacientes transplantados e observaram que o IR foi significativamente elevado nos pacientes que receberam rim de doador falecido. Na análise multivariada, a idade do doador foi o único fator que afetou o IR em transplantes de doador vivo³⁵. No nosso estudo a idade do doador não se mostrou diferente, mas de forma semelhante, os pacientes com IR $\geq 0,73$ tiveram uma maior percentagem de doadores falecidos (91,3%, $p=0,015$). Neste grupo também foi encontrada uma maior média de idade do receptor e maior chance de evolução para NTA. O tempo de retardo de função do enxerto foi 1,93 vezes maior ($p=0,008$) e o número de sessões de diálise, 2,3 vezes maior ($p=0,002$) em comparação com o grupo com IR < 0,73. De forma semelhante, um estudo italiano investigou retrospectivamente 761 receptores submetidos a transplante com doador falecido medindo o IR na alta hospitalar. Os pacientes foram divididos em tercis: grupo 1, IR < 0,70; grupo 2, IR entre 0,70 e 0,79;

grupo 3, IR > 0,80. Os pacientes com IR baixo (<0,70) tiveram a menor incidência de retardo de função do enxerto quando comparados com os outros grupos (20,2% *versus* 32,2% *versus* 33%)⁵⁸. No presente estudo o grupo com IR elevado também apresentou maior tempo de retardo de função do enxerto, porém considerando a análise multivariada apenas a idade do receptor esteve associada de forma independente a IR elevado no primeiro US (RR 1,058[1,005 – 1,11],p=0,032).

Com base na observação de que o IR foi o melhor preditor isolado de NTA tanto no presente estudo como nos anteriores^{56,16}, julgamos necessário avaliá-lo com mais atenção. Sugerimos, além disso, uma maior precisão no seu valor usando-se duas casas decimais, já que pequenas variações podem estar associadas a implicações prognósticas.

Para o Índice Composto (somatório do IR ao PD), a análise da curva ROC mostrou que este foi o índice que melhor se correlacionou com chance de NTA em comparação aos demais índices ou ao IR isoladamente. Apesar de citado na literatura³⁷, não encontramos definição de valor de corte. No presente estudo, seu ponto de corte foi estabelecido em 0,84, com sensibilidade de 81,6% e especificidade de 70,7% baseado na curva ROC. Observamos que os pacientes com índice composto $\geq 0,84$ tiveram o tempo de retardo de função do enxerto 3 vezes maior (p=0,0001) e o número de sessões de diálise 4 vezes maior (p=0,0001) em comparação com o grupo com IR + PD < 0,84. Além disso, no grupo do Índice Composto elevado, os pacientes apresentaram maiores: média de idade do receptor, chance de desenvolver NTA, percentagem de doadores falecidos e média de idade e creatinina final do doador. Para a análise multivariada a creatinina final e a idade elevada do doador

correlacionaram-se de forma independente a risco de apresentar IR+PD elevado. Também nesta análise a presença de NTA aumentou o risco relativo em 40,2 (1,42 – 1125,6) vezes de apresentar IR+PD elevado, $p=0,03$.

Segundo US

O segundo US - realizado entre o 7º e o 10º PO - trouxe como informação adicional o aumento da velocidade sistólica na artéria renal no grupo normal em relação ao NTA e o aumento da velocidade diastólica na artéria renal nos grupos normal e rejeição com relação ao NTA. Os dados de velocidade na artéria renal não foram avaliados em trabalhos prévios. Para os parâmetros do US ao modo B (ecogenicidade e presença de coleções) não houveram diferenças entre os grupos.

O IR nas três segmentares, o PD e o IR+PD se mostraram maiores no grupo NTA em relação ao normal. Analisando os parâmetros individualmente na curva ROC, o IR na segmentar inferior foi o melhor índice isolado como chance de NTA. O IS não se mostrou útil para diferenciação entre os grupos. O Índice Composto (IR+PD) também se mostrou um bom parâmetro para chance de NTA, porém neste segundo exame inferior ao IR isolado.

Comparação entre os dois momentos do US

Em 2010, Parthipun e colaboradores haviam citado que a interpretação do IR deve ser avaliado considerando medidas seriadas, tornando-o, assim, marcador para

disfunção do enxerto¹⁶. Apesar disso, não foram encontrados na literatura muitos trabalhos que fizessem exames de US seriados no pós-operatório precoce.

Com base nessa informação, no presente estudo realizamos dois exames de US com o intuito de detectar mudanças seriadas nos parâmetros de perfusão cortical (PD) e complacência (IR) e a partir disso explicar a história natural da disfunção do enxerto (evolução normal, NTA e rejeição). Observamos que não houve variações do IR ao segundo US nos grupos rejeição e normal. Já no grupo NTA, o IR na segmentar média apresentou elevação significativa no segundo exame em relação ao primeiro ($p=0,022$). Este dado foi semelhante ao do estudo prospectivo realizado por Aschwanden em 80 transplantes com doador vivo. Realizou-se um primeiro US no doador, um a três dias antes da nefrectomia e um segundo exame no receptor, na 1ª hora pós-transplante. Foi observado que a média do IR não foi diferente entre os doadores e receptores. Nos pacientes que evoluíram com retardo de função do enxerto, entretanto, foi realizado um terceiro US até o 14º PO, no qual foi observado um aumento significativo do IR⁵⁹.

Concluimos, assim, que o segundo exame de US acentuou as alterações presentes no grupo NTA (elevação do IR) sem apresentar diferenças nos grupos normal e rejeição. O segundo exame de US foi realizado após a primeira semana do transplante, e neste momento já estava definido a que grupo pertencia o paciente - normal, NTA ou rejeição. Assim, o segundo US não forneceu informações adicionais à evolução clínica já conhecida do paciente. Finalmente, temos como limitações do nosso estudo o fato de não ter sido encontrada a associação de nenhum parâmetro ultrassonográfico, isolado ou somado, com rejeição. Por outro lado, este estudo

mostra sua importância pelo desenho prospectivo, por mostrar a importância do IR como preditor de NTA e pela formulação do Índice Composto (IR+PD), parâmetro ultrassonográfico mais específico na detecção da NTA. Salientamos que o índice composto é pouco citado^{35,37} e não foi quantificado previamente em nenhum estudo.

CONCLUSÕES

Dentre todos os parâmetros ultrassonográficos avaliados para discriminar entre evolução normal, NTA e rejeição, encontramos que o IR e o PD mostraram-se preditores para NTA. O IS não foi capaz de diferenciar entre as causas de disfunção do enxerto. Não foi encontrado nenhum parâmetro suficientemente seguro para discriminar rejeição (IR, PD, IR+PD ou IS).

Ao primeiro US, o IR na segmentar média se mostrou o melhor parâmetro isolado e o IR+PD o melhor índice composto que se correlacionaram com chance de NTA. O Índice Composto, por meio da análise da curva ROC, foi considerado o parâmetro ultrassonográfico de escolha para detectar NTA.

Concluimos, também, que não há utilidade na repetição seriada do US. O primeiro exame mostrou-se relevante, deixando evidente principalmente pelo Índice Composto (IR+PD) quais os pacientes tinham maior probabilidade de evoluir para NTA, o tempo de retardo de função do enxerto e o número de sessões de diálise.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, *et al.* Living related renal transplants with lifelong follow-up. A model for the developing world. *Clin Nephrol* 2010; **74**: 142–149.
2. Leichtman AB, Cohen D, Keith D, *et al.* Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant* 2008; **8**: 946–957.
3. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr *et al.* O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras Nefrol* 2011; **33**: 472–484.
4. Martins GP, Souza FL, Sousa AR, *et al.* Alterações precoces nos marcadores de risco para doença cardiovascular em paciente submetidos a transplante renal de doador vivo. *J Bras Transpl* 2010; **13**: 1246–1250.
5. Bronzatto EJM, Quadros KRS, Santos RLS *et al.* Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc* 2009; **41**: 849–851.
6. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 1996; **155**: 1831–1840.
7. Quiroga I, McShane P, Koo DDH *et al.* Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transpl* 2006; **21**: 1689–1696.
8. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ *et al.* Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; **63**: 968–974.

9. Lechevallier E, Dussol B, Luccioni A *et al.* Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J kidney Dis* 1998; **32**: 984–991.
10. Kamali K, Abbasi MA, Ani A *et al.* Renal transplantation in allografts with multiple versus single renal arteries. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; **23**: 246–250.
11. Baxter GM, Rodger RSC. Doppler ultrasound in renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 1997; **12**: 2449–2451.
12. Dunn EK. Radioisotopic evaluation of renal transplants. *Urol Radiol* 1992; **14**: 115–126.
13. Souza SAL, Martins FAP, Gonçalves RT *et al.* Avaliação de transplantes renais utilizando-se 99mTc-leucócitos mononucleares. *Radiol Bras* 2004; **37**: 15–20.
14. Silva DM, Garcia JP, Ribeiro AR, *et al.* Utility of biopsy in kidney transplants with delayed graft function and acute dysfunction. *Transplant Proc* 2007; **39**: 376–377.
15. Pascual M, Vallhonrat H, Cosimi AB *et al.* The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study. *Transplantation* 1999; **67**: 737–741.
16. Parthipun A, Pilcher J. Renal Transplant Assessment: Sonographic Imaging. *Ultrasound Clin* 2010; **5**: 379–399.
17. Chen P, Maklad N, Redwine M. Color and power Doppler imaging of the kidneys. *World J Urol* 1998; **16**: 41–45.
18. Rosenfield T. Renal Parenchymal disease: histopathologic- sonographic correlation. *AJR* 1981; **137**: 793–798.

19. Moghazi S, Jones E, Schroepple J, *et al.* Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int* 2005; **67**: 1515–1520.
20. Jaffe CC, Rosenfield AT, Sommer GTK. Technical factors influencing the imaging of small anechoic cysts by B-scan ultrasound. *Radiology* 1980; **135**: 429–433.
21. Baxter GM. Ultrasound of renal transplantation. *Clin Radiol* 2001; **56**: 802–818.
22. Piyasena RV, Hamper U. Doppler ultrasound evaluation of renal transplants. *Appl Rad* 2010; **39**: 24–30.
23. Friedewald SM, Molmenti EP, Friedewald JJ *et al.* Vascular and nonvascular complications of renal transplants: sonographic evaluation and correlation with other imaging modalities, surgery, and pathology. *J Clin ultrasound* 2005; **33**: 127–139.
24. Dodd D, Tublin E, Zajko B. Imaging of Vascular Transplants Associated with Renal Transplants. *Am J Roentgenol* 1991; **157**: 449–459.
25. Zimmerman P, Ragevendra NSC. *Diagnostic imaging in kidney transplantation. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation.*; 2005: 347–368.
26. Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME *et al.* Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR* 1987; **148**: 759–762.
27. Genkins M, Sanfilippo FP, Carroll BA. Duplex Doppler sonography of renal transplants: lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. *Am J Roentgenol* 1989; **152**: 535–539.
28. Choi CS, Lee S, Kim JS *et al.* Usefulness of the resistive index for the evaluation of transplanted kidneys. *Transplant Proc* 1998; **30**: 3074–3075.

29. Chung BH, Jung MH, Bae SH *et al.* Changing donor source pattern for kidney transplantation over 40 years: a single-center experience. *Korean J Intern Med* 2010; **25**: 288–293.
30. Jimenez C, Lopez MO, Gonzalez E *et al.* Ultrasonography in kidney transplantation: values and new developments. *Transplant Rev* 2009; **23**: 209–213.
31. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR* 2003; **180**: 885–892.
32. Schwenger V, Keller T, Hofmann N, *et al.* Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; **6**: 2721–2724.
33. Akgul a, Sasak G, Basaran C *et al.* Relationship of renal resistive index and cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009; **41**: 2835–2837.
34. Barba J, Rioja J, Robles JE *et al.* Immediate renal Doppler ultrasonography findings (<24 h) and its association with graft survival. *World J Urol* 2011; **29**: 547–553.
35. Wang H-K, Chou Y-H, Yang a-H, *et al.* Evaluation of cortical perfusion in renal transplants: application of quantified power Doppler ultrasonography. *Transplant Proc* 2008; **40**: 2330–2332.
36. Rubin JM, Bude RO, Carson PL *et al.* Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994; **190**: 853–856.

37. Chow L, Sommer FG, Huang J, *et al.* Power Doppler imaging and resistance index measurement in the evaluation of acute renal transplant rejection. *J Clin ultrasound* 2001; **29**: 483–490.
38. Gramiak RSP. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; **3**: 356–366.
39. Van Camp G, Droogmans S, Cosyns B. Bio-effects of ultrasound contrast agents in daily clinical practice: fact or fiction? *Eur Heart J* 2007; **28**: 1190–1192.
40. El-Maghraby TA, van Eck-Smit BL, de Fijter JW *et al.* Quantitative scintigraphic parameters for the assessment of renal transplant patients. *Eur J Radiol* 1998; **28**: 256–269.
41. El-Maghraby TA, de Fijter JW, van Eck-Smit BL *et al.* Renographic indices for evaluation of changes in graft function. *Eur J Nucl Med* 1998; **25**: 1575–1586.
42. Preidler KW, Szolar D, Schreyer H *et al.* Differentiation of delayed kidney graft function with gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and Doppler ultrasound. *Invest Radiol* 1996; **31**: 364–371.
43. Penfield JG, Reilly RF. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; **3**: 654–668.
44. F Shaheen, A Hakeem, M Singh *et al.* Color Doppler findings of post-biopsy arteriovenous fistula in renal transplant. *Indian J Nephrol* 2008; **18**: 132–133.
45. Lasmar EP. Biópsia renal percutânea: experiência pessoal em 30 anos. *J Bras Nefrol* 2007; **29**: 25–28.

46. Townsend RR, Tomlanovich SJ, Goldstein RB *et al.* Combined Doppler and morphologic sonographic evaluation of renal transplant rejection. *J Ultrasound Med* 1990; **9**: 199–206.
47. Diethelm AG, Dubovsky EV, Whelchel JD, *et al.* Diagnosis of impaired renal function after kidney transplantation using renal scintigraphy, renal plasma flow and urinary excretion of hippurate. *Ann Surg* 1980; **191**: 604–616.
48. Dunbar KR, Salomon DR, Kaude J *et al.* Loss of corticomedullary demarcation on magnetic resonance imaging: an index of biopsy-proven acute renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1988; **12**: 200–207.
49. Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L *et al.* Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transpl* 2004; **19**: 38–42.
50. Hetzel GR, Klein B, Brause M, *et al.* Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transpl Int* 2002; **15**: 10–16.
51. Koning OH, Ploeg RJ, van Bockel JH *et al.* Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation* 1997; **15**: 1620–1628.
52. Emamian AS, Nielsen MB, Pedersen JF *et al.* Sonographic evaluation of renal appearance in 665 adult volunteers – correlation with age and obesity. *Acta Radiol* 1993; **32**: 482–485.

53. Hricak H, Cruz C, Romanski R *et al.* Renal parenchymal disease: sonographic-histologic correlation. *Radiology* 1982; **144**: 141–147.
54. Page JE, Morgan SH, Eastwood JB *et al.* Ultrasound findings in renal parenchymal disease: comparison with histological appearances. *Clin Radiol* 1994; **49**: 867–870.
55. Stanley JH, Cornella R, Loevinger E *et al.* Sonography of systemic lupus nephritis. *AJR* 1984; **142**: 1165–1168.
56. Tranquart F, Lebranchu Y, Haillot O *et al.* The use of perioperative Doppler ultrasound as a screening test for acute tubular necrosis. *Transpl Int* 1993; **6**: 14–17.
57. Chudek J, Kolonko A, Król R *et al.* The intrarenal vascular resistance parameters measured by duplex Doppler ultrasound shortly after kidney transplantation in patients with immediate, slow, and delayed graft function. *Transpl Proc* 2006; **38**: 42–45.
58. Impedovo SV, Martino P, Palazzo S *et al.* Value of the resistive index in patient and graft survival after kidney transplant. *Arch Ital Urol Androl* 2012; **84**: 279–282.
59. Aschwanden M, Mayr M, Imfeld S *et al.* Rapid adaptation of the intrarenal resistance index after living donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2009; **24**: 1331–1334.