

Autor: Roberta Casanovas Tavares Bello

DOADOR RENAL VIVO: Avaliação da função renal e identificação de fatores de risco cardiovascular em um período de doação superior a cinco anos

Dissertação submetida ao curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília – Unb como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de mestre.

ORIENTADOR: Professor Doutor Joel Paulo Russomano Veiga

Brasília-DF

-2008-

Roberta Casanovas Tavares Bello

DOADOR RENAL VIVO: Avaliação da função renal e identificação de fatores de risco cardiovascular em um período de doação superior a cinco anos

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Joel Paulo Russomano Veiga
Presidente da banca

Professor Dr. Maurício Gomes Pereira
1º Examinador

Professor Dr. Luís Fernando Junqueira júnior
2º Examinador

Professor Dr. Daniel França Vasconcelos
Suplente

Brasília-DF

-2008-

Dedico este estudo:

Ao meu marido

Aos meus pais

Ao meu filho

AGRADECIMENTOS

Foram muitos que me ajudaram a concluir este estudo.

Meus sinceros agradecimentos...

...Ao Professor Dr. Joel Paulo Russomano Veiga por aceitar a orientação desta tese e conduzir com muita sabedoria e paciência, além do incentivo permanente.

...Ao Dr. Vilber Bello pelo auxílio na localização dos pacientes para a pesquisa e pela presença, incentivo e apoio constante em todos os momentos.

...A Professora Dra. Tânia Rosa Torres, pelo seu apoio incondicional enquanto diretora do Hospital Universitário.

...A Professora Glaucia, Chefe do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília, pelo pronto atendimento e prioridade nos exames laboratoriais desta tese.

...A equipe do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília: Glaucia, Robério, Ana Beatriz, Leo, Carla pela disposição e empenho na análise dos materiais biológicos.

...A equipe de enfermagem e secretárias do setor de hemodiálise do Hospital Universitário de Brasília pelo apoio e paciência nos dias tumultuados da coleta de dados.

“A vida é combate,
Que os fracos abate,
Que os fortes, os bravos
Só pode exaltar”

Gonçalves Dias

RESUMO

Introdução: Dentre as terapias renais substitutivas, o transplante renal é a melhor opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal terminal, tanto do ponto de vista médico como do ponto de vista social e até mesmo econômico. Os transplantes renais com doadores vivos relacionados são os que fornecem melhores resultados. Atualmente a maior preocupação tem sido dirigida para as possíveis repercussões a longo prazo, tanto na sobrevida como na morbidade relacionada à nefrectomia unilateral realizada nos doadores de rim. A maioria dos estudos evidencia alterações renais incipientes após cerca de vinte anos de doação, no entanto em doadores renais não somente a redução ou perda da função renal deve ser considerada como mau desfecho. Alterações importantes vêm sendo descritas como: Hipertensão arterial, microalbuminúria ou proteinúria, obesidade e aumento do risco cardiovascular. Devido a todos os achados controversos e outros ainda não completamente esclarecidos, é que a avaliação de doadores renais, principalmente após longo período de doação se constitui em um assunto relativamente novo, polêmico e de grande interesse para a medicina atual. **Materiais e Métodos:** Avaliou-se 77 doadores renais com período de doação igual ou superior a cinco anos, sendo realizado exame físico e laboratorial, com objetivo de estudar função renal e risco cardiovascular desta população de indivíduos. **Resultados:** Observou-se aumento significativo da creatinina e redução de sua depuração nos doadores renais e o mesmo foi verificado quando o Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) foi estimado pela creatinina C. Nenhum dos indivíduos avaliados apresentou RFG menor que 60 ml/min/m². Dentre os métodos empregados para avaliação da função renal o MDRD (baseado na creatinina) e a fórmula de Rule (baseada na creatinina) foram os que mais identificaram doadores renais com insuficiência renal nos estágios 2 e 3. A incidência de hipertensão arterial foi de 25,97%, estando associada ao aumento do índice de massa corporal, idade, ácido úrico, microalbuminúria, níveis séricos de triglicérides, e das relações do colesterol total/HDL e triglicérides/HDL. Encontrou-se uma frequência de 24,77% de síndrome metabólica neste grupo de indivíduos, o que confere um aumento do risco cardiovascular. O ácido úrico mostrou associação positiva com o grupo de doadores renais portadores de síndrome metabólica. **Conclusão:** Estas alterações foram observadas em uma pequena amostra de doadores renais de um único centro transplantador brasileiro, e que apesar de incipientes devem ser encaradas como um alerta não só para função renal remanescente, mas para o estado geral de saúde dos doadores renais vivos.

ABSTRACT

Introduction: Among the options for the treatment of Chronic Renal Failure, kidney transplantation is the best option. Kidney transplantations with live related donors offer the Best results. Concerns about the repercussions, on a long period basis, on survival and morbidity related to unilateral nephrectomy have been risen. Observations over twenty year period have shown minor alterations of kidney function. However, in kidney donors not only loss of renal function should be considered as a bad result. Other important alterations have been described as arterial hypertension microalbumunuria or proteinuria, obesity and an increment of cardiovascular risk. Controversial data has been described, not completely understood, showing the need to do a more careful observation on a long time.

Material and Methods: So we evaluated 77 kidney donors with Five years or more after nephrectomy, with physical examination, laboratory evaluation, to determine the kidney function status and cardiovascular risk of this population.

Results: We observed a significant increase of creatinine and reduction of its clearance in this group, consistent with the results obtained by cystatin c estimation. None of these individuals have glomerular filtration rate less than 60 ml/min/1,73m². Among the methods used for evaluate the kidney function, MDRD (based in creatinine) and Rule formula (based on cystatin c) were most effective in detecting kidney donors with Chronic Renal Failure level 2 and 3. Arterial hypertension incidence was 25,97%, associated to the increase of body mass index, age, uric acid, microalbuminuria, triglycerides, total cholesterol/HDL cholesterol ratio, and triglycerides/ HDL ratio. We observed 24,77% of metabolic syndrome in this group of individuals, showing an increase of cardiovascular risk. Uric acid showed a positive association with kidney donors with metabolic syndrome.

Conclusions: These alterations were observed in a little sample of kidney donors from a single centre, and despite of minor degree, should be faced as an alert to the good care of live kidney donors.

SUMÁRIO	p.
1. INTRODUÇÃO	16
1.1 FUNÇÃO RENAL APÓS DOAÇÃO DE RIM.....	17
1.2 MEDIDAS DO RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (RFG).....	18
1.3 DOAÇÃO RENAL, HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, PROTEINÚRIA, OBESIDADE, DISLIPIDEMIA E RISCO CARDIOVASCULAR.....	23
2. OBJETIVOS	26
3. MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1 INDIVÍDUOS ESTUDADOS.....	26
3.2 EXAME FÍSICO.....	27
3.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	27
3.3.1 Hemograma	28
3.3.2 Bioquímica Plasmática	28
3.3.3 Microalbuminúria	28
3.4 MEDIDAS DO RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.....	29
3.4.1 Fórmula de Cockroft Gault (CG)	29
3.4.2 Fórmula do “Modification of Diet on Renal Disease” (MDRD)	29
3.4.3 Depuração ou Clearance de Creatinina na urina de 24 horas (ClCr)	29
3.4.4 Fórmulas baseadas na dosagem da Cistatina C (Cys C)	29
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	30
5. RESULTADOS	30
5.1 COMPARAÇÃO ENTRE DOADORES RENAIIS E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM OS DOIS RINS NATIVOS.....	30
5.2 COMPARAÇÃO ENTRE DOADORES RENAIIS SEGUNDO O GÊNERO.....	34
5.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL E DOAÇÃO RENAL.....	37
5.4 DOAÇÃO RENAL E SÍNDROME METABÓLICA.....	44
5.5 PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL NOS DOADORES RENAIIS.....	47
5.6 COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MÉTODOS EMPREGADOS PARA AVALIAR A FUNÇÃO RENAL DO GRUPO CONTROLE.....	54

5.7 COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MÉTODOS EMPREGADOS PARA AVALIAR FUNÇÃO RENAL NOS DOADORES RENAIIS.....	60
5.8 AVALIAÇÃO DOS DOADORES RENAIIS COM RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR MENOR QUE 60 ML/MIN/1,73M ²	62
6. DISCUSSÃO.....	63
6.1 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL.....	63
6.2 INSUFICIÊNCIA RENAL NOS DOADORES.....	69
6.3 DOAÇÃO RENAL E GÊNERO.....	70
6.4 MICROALBUMINÚRIA.....	71
6.5 HIPERTENSÃO ARTERIAL E DOAÇÃO RENAL.....	72
6.6 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR.....	74
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	79
8. CONCLUSÕES.....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
APÊNDICE.....	93

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Comparação entre os valores plasmáticos de creatinina e cistatina C entre indivíduos saudáveis com dois rins nativos e doadores renais.....	32
FIGURA 2- Comparação entre os valores da depuração de creatinina endógena, valores estimados da depuração de creatinina pela fórmula de Cockcroft-Gault, e valores estimados da Taxa de Filtração Glomerular pela fórmula MDRD simplificada em indivíduos doadores renais do gênero masculino e do gênero feminino.....	32
FIGURA 3- Comparação entre os valores estimados da Taxa de Filtração Glomerular pelas fórmulas de Rule e Hoek, baseadas na cistatina C indivíduos saudáveis com os dois rins nativos e doadores renais.....	33
FIGURA 4- Comparação entre os valores dos índices do colesterol total sobre a fração do colesterol de alta densidade e triglicerídeos sobre a fração do colesterol de alta densidade indivíduos saudáveis com os dois rins nativos e doadores renais.....	33
FIGURA 5- Comparação entre os valores plasmáticos de creatinina e cistatina C indivíduos doadores do gênero masculino e do gênero feminino.....	36
FIGURA 6- Comparação entre os valores estimados da Taxa de Filtração Glomerular pela fórmula de Rule nos indivíduos doadores do gênero masculino e do gênero feminino.....	36
FIGURA 7- Comparação entre os valores dos índices do colesterol total sobre a fração do colesterol de alta densidade e dos triglicerídeos sobre a fração do colesterol de alta densidade indivíduos doadores do gênero masculino e do gênero feminino.....	37
FIGURA 8- Comparação da idade entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial.....	41
FIGURA 9- Comparação entre os valores do índice de massa corporal entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial e com hipertensão arterial.....	40
FIGURA 10- Comparação entre os valores do ácido úrico nos indivíduos doadores sem hipertensão arterial e com hipertensão arterial.....	41
FIGURA 11- Comparação entre os valores da glicemia de jejum em indivíduos doadores sem hipertensão arterial e com hipertensão arterial.....	41
FIGURA 12- Comparação entre indivíduos os valores dos triglicerídeos sanguíneos em doadores sem hipertensão arterial e com hipertensão arterial.....	42

FIGURA 13- Comparação entre os valores da microalbuminúria em indivíduos doadores sem hipertensão arterial e com hipertensão arterial.....	42
FIGURA 14- Comparação entre os valores dos índices do colesterol total sobre a fração do colesterol de alta densidade e dos triglicerídeos sobre a fração do colesterol de alta densidade nos indivíduos doadores sem hipertensão arterial e com hipertensão arterial.....	43
FIGURA 15- Comparação entre os valores da TFG estimada pela equação de Rule baseada na cistatina C em indivíduos doadores sem hipertensão arterial e com hipertensão arterial.....	43
FIGURA 16- Comparação entre os valores do ácido úrico em indivíduos doadores com e sem síndrome metabólica.....	46
FIGURA 17- Comparação entre os valores da TFG estimada pela equação de Rule baseada na cistatina C em indivíduos doadores com e sem síndrome metabólica.....	46
FIGURA 18- TFG estimada pela Depuração de creatinina e pelas fórmulas baseadas na creatinina e cistatina C em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	47
FIGURA 19- Concordância entre os valores da depuração de creatinina e de seus valores estimados por meio da fórmula Cockroft–Gault, em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	48
FIGURA 20- Concordância entre os valores da depuração de creatinina e da TFG estimada por meio da fórmula MDRD em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	48
FIGURA 21- Concordância entre os valores da depuração de creatinina e da TFG estimada por meio da fórmula de Rule em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	49
FIGURA 22- Concordância entre os valores da depuração de creatinina e da TFG estimada por meio da fórmula de Hoek em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	49
FIGURA 23- Concordância entre os valores da depuração da creatinina estimados por meio da fórmula Cockroft-Gault e da TFG estimada por meio da fórmula do MDRD em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	50
FIGURA 24- Concordância entre os valores da depuração da creatinina estimados por meio da fórmula Cockroft-Gault e da TFG estimada por meio da fórmula de Rule em indivíduos sadios com os dois rins nativos	50

FIGURA 25- Concordância entre os valores estimados da depuração de creatinina por meio da fórmula Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimados pela fórmula de Hoek em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	51
FIGURA 26- Concordância entre os valores da TFG estimados pela fórmula do MDRD e pela fórmula de Rule em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	51
FIGURA 27- Concordância entre os valores da TFG estimados pela fórmula de MDRD e pela fórmula de Hoek em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	52
FIGURA 28- Concordância entre os valores estimados da TFG por meio das fórmulas de Rule e Hoek em indivíduos sadios com os dois rins nativos.....	52
FIGURA 29- Estimativas da TFG em 77 doadores renais com emprego da medida da depuração da creatinina endógena e das fórmulas baseadas na creatinina sérica e cistatina.....	54
FIGURA 30- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos seus valores estimados por meio da fórmula de Cockcroft-Gault em doadores renais.....	55
FIGURA 31- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos valores estimados da TFG por meio da fórmula MDRD em doadores renais.....	55
FIGURA 32- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos valores estimados da TFG por meio da fórmula de Rule em doadores renais.....	56
FIGURA 33- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos valores estimados da TFG por meio da fórmula de Hoek em doadores renais.....	56
FIGURA 34- Concordância entre os valores da depuração de creatinina estimados pela fórmula Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimada pela fórmula MDRD em doadores renais.....	57
FIGURA 35- Concordância entre os valores da depuração de creatinina estimados pela fórmula de Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimados pela fórmula de Rule em doadores renais.....	57
FIGURA 36- Concordância entre os valores estimados da depuração de creatinina por meio da fórmula Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimados pela fórmula de Hoek em doadores renais.....	58
FIGURA 37- Concordância entre os valores da TFG estimada pelas fórmulas do MDRD e pela fórmula de Rule em doadores renais.....	58

FIGURA 38- Concordância entre os valores da TFG estimada pelas fórmulas do MDRD e pela fórmula de Hoek em doadores renais.....	59
FIGURA 39- Concordância entre os valores da TFG estimada pelas fórmulas de Rule e pela fórmula de Hoek em doadores renais.....	59
FIGURA 40- Concordância entre os diferentes métodos de aferição da TFG em 77 doadores renais, de acordo com a taxa de filtração glomerular em ml/min/1,73 m ²	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Comparação entre as medianas dos índices analisados nos pacientes doadores renais e nos indivíduos do grupo controle.....	31
TABELA 2- Índices analisados nos doadores renais. Comparação entre os gêneros.....	35
TABELA 3- Características dos doadores renais hipertensos e não hipertensos.....	39
TABELA 4- Características dos doadores renais com e sem síndrome metabólica.....	45
TABELA 5- Análise baseada no teste de Bland-Altman das diferenças observadas nas estimativas da TFG pela depuração de creatinina e por equações baseadas na creatinina e na cistatina c, em indivíduos sadios com dois rins nativos.....	53
TABELA 6- Análise baseada no teste de Bland-Altman das diferenças observadas nas estimativas da TFG pela depuração de creatinina e por equações baseadas na creatinina e na cistatina c, em doadores de rim.....	60
TABELA 7- Número de indivíduos com TFG < 60 ml/min/1,73m ² diagnosticados por meio da Depuração de creatinina e das estimativas da TFG por meio de fórmulas baseadas em creatinina e cistatina C.....	61
TABELA 8- Número de indivíduos com TFG >60 e <80 ml/min/1,73m ² diagnosticados por meio da Depuração de creatinina e das estimativas da TFG por meio de fórmulas.....	62
TABELA 9- Comparação entre o grupo de indivíduo com ritmo de filtração glomerular maior que 60 ml/min/1,73m ² e ritmo de filtração glomerular menor que 60 ml/min/1,73m ²	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TRS	Terapia Renal Substitutiva
RFG	Ritmo de Filtração Glomerular
IRC	Insuficiência Renal Crônica
NFK	National Kidney Foundation
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
IMC	Índice de Massa Corporal
CG	Cockroft-Gault
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
⁵¹ Cr-EDTA	Ácido etileno-diamino-tetracético marcado com ⁵¹ cromo
⁹⁹ Tc-DTPA	Ácido dietileno-triamino-pentacético ligado ao ⁹⁹ tecnécio
Cys C	Cistatina C
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LDLc	Colesterol de baixa densidade
HDLc	Colesterol de alta densidade
AACE	American Association of Clinical Endocrinology
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
HUB	Hospital Universitário de Brasília
VCM	Volume Corpuscular Médio
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
CT	Colesterol Total
TG	Triglicerídeos
Dep.creatinina ou Dcr ou Ccr	Depuração de Creatinina
H/M	Homens/Mulheres
OR	Razão de chance
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada

1. INTRODUÇÃO

A partir do primeiro transplante renal doador vivo relacionado bem sucedido, realizado por Joseph Murray em Boston no ano de 1954, a evolução dos resultados tem sido magníficos¹.

Essa evolução deve-se aos avanços contínuos nos campos da imunologia e farmacologia, principalmente a partir da descoberta de novos imunossuppressores os quais influenciaram benéficamente os resultados dos transplantes. Tal fato possibilitou, em um período de aproximadamente quatro décadas, que os transplantes de órgãos antes utilizados como procedimentos médicos de exceção, se tornassem terapêuticas de rotina nas doenças crônicas terminais, ou seja, naquelas que evoluem com falência funcional irreversível².

Dentre as terapias renais substitutivas (TRS), o transplante renal é a melhor opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal, tanto do ponto de vista médico como do ponto de vista social e até mesmo econômico^{2,3,4,5,6,7}.

Os transplantes renais com doadores vivos relacionados são os que melhores resultados fornecem e isto se deve a vários fatores como: melhor compatibilidade entre doador e receptor; melhor planejamento por ser um procedimento eletivo; e melhores condições técnicas de obtenção do órgão a ser transplantado².

Após o surgimento da ciclosporina, e com isso a maior facilidade na imunossupressão, com mais baixas doses e menos efeitos colaterais, houve uma melhora acentuada dos resultados em transplantes de doador cadáver aumentando a controvérsia a respeito da utilização de doadores vivos para o transplante renal^{8,9}.

Atualmente a maior preocupação tem sido dirigida para as possíveis repercussões em longo prazo, tanto na sobrevivência dos doadores de rim como na morbidade relacionada à nefrectomia unilateral realizada, a qual pode ser prejudicial à saúde individual¹⁰.

Após quarenta anos de transplante acredita-se que tais preocupações possam ser esclarecidas, cientes que o transplante renal de doador vivo relacionado favorece o receptor com benefícios incontestáveis. No entanto até que ponto a doação é segura? Quais as conseqüências físicas e psicossociais em longo prazo para o doador? Estas ainda são questões não completamente esclarecidas e que vem sendo tema constante de pesquisas nas Unidades de Transplante Renal.

1. 1. FUNÇÃO RENAL APÓS DOAÇÃO DE RIM

Como se sabe existem alterações renais próprias do envelhecimento, mesmo naqueles indivíduos considerados hígidos¹¹.

Do ponto de vista macroscópico, à medida que se envelhece ocorre leve diminuição do tamanho renal, sobretudo na camada cortical e é ainda mais freqüente o aparecimento de cistos renais simples¹².

Microscopicamente, o avanço da idade leva a uma diminuição do número de glomérulos corticais e estima-se que entra a 5ª e 9ª década de vida exista uma perda de 20 a 30% destes glomérulos, provavelmente por esclerose glomerular. Ocorre ainda, um espessamento da camada íntima dos vasos arteriais, encurtamento dos túbulos proximais e fibrose intersticial¹².

A partir dos quarenta anos há uma redução média da filtração glomerular de 0,75 a 1 ml/minuto/ano a partir dos 40 anos de idade, a explicação para este declínio de função renal permanece incerto¹².

A maioria dos estudos evidencia alterações renais incipientes após cerca de vinte anos de doação^{13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29}, todavia é preocupante imaginar que esta população de doadores, ainda tem pelo menos mais dez ou até trinta anos de expectativa de vida. Será que após mais este período estas alterações renais iniciais ainda serão inócuas a saúde destes indivíduos?

Em 1975 Shimamura e Morrison³⁰ descreveram que a ablação cirúrgica do tecido renal leva a glomeruloesclerose, proteinúria e insuficiência renal progressiva.

Diversos autores^{31, 32, 33} já demonstraram que quando a massa renal é reduzida, os néfrons remanescentes permanecem funcional e estruturalmente hipertrofiados.

Em 1981, Brenner³⁴ realizou experimentos em animais e afirmou que esta perda de função renal após redução da massa nefrônica, deve-se provavelmente ao aumento do fluxo plasmático e da pressão hidráulica no capilar glomerular, levando a hiperfiltração glomerular crônica.

Estas alterações funcionais descritas ocasionam lesões morfológicas e precoces nestes glomérulos, como dano endotelial e epitelial, além de aumento da matriz mesangial, seguidas de glomeruloesclerose progressiva^{30, 34}.

Posteriormente, tais alterações também foram descritas em doadores de rim³⁵ e em indivíduos com agenesia renal³⁶.

No entanto, modificações estruturais glomerulares não foram identificadas em autópsias de indivíduos que faleceram imediatamente após nefrectomia unilateral³⁶.

Após uninefrectomia, a perda inicial da função renal é em parte compensada e a média do ritmo de filtração glomerular (RFG) tem se mostrado em média 70-75% do valor medido pré-nefrectomia³⁷, o que ocorre cerca de sete dias após a doação.

Kasiske em 1995³⁷ demonstrou em meta-análise que a tendência de aumento da filtração glomerular ocorre aproximadamente 1,5 ml/min por década e que há uma queda do RFG em longo prazo. Para que as conseqüências destas alterações funcionais possam ser observadas são necessárias, pelo menos, de duas a três décadas de seguimento¹⁸.

A necessidade de uma avaliação da função renal por longo tempo pós nefrectomia também foi demonstrada por outros estudos em doadores renais, apesar de alguns terem identificado poucas conseqüências adversas após 10-20 anos^{10, 14, 15, 19, 22, 23, 38, 39}.

1.2 MEDIDAS DO RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (RFG)

A avaliação do Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) como medida da função renal pode ser realizada através de diversos métodos laboratoriais ou por equações matemáticas desenvolvidas para este fim⁴⁰.

A uréia é um produto final do catabolismo protéico de 60 daltons, é livremente filtrada pelos glomérulos e reabsorvida passivamente nos túbulos proximal e distal do néfron, sendo excretada em altas concentrações na urina. É pela sua reabsorção tubular que a depuração de uréia subestima o RFG⁴¹.

Algumas condições clínicas corriqueiras como a depleção do volume extracelular e os estados de antidiurese estão associados com aumento da reabsorção tubular de uréia, levando a queda na depuração de uréia e concomitante do RFG avaliado por este método⁴¹.

Como a uréia é sintetizada primariamente no fígado, outros fatores como: Uso de corticóides, diuréticos, tetraciclina, absorção de sangue pelo intestino e o trauma aumentam a geração de uréia com conseqüente aumento dos seus níveis plasmáticos e o contrário ocorre com estados de desnutrição severa e doença hepática⁴¹.

A creatinina é um produto final do catabolismo muscular de 113 daltons, sendo livremente filtrada nos glomérulos e ativamente secretada no túbulo renal proximal. Aproximadamente 5-10% da excreção urinária de creatinina é causada por sua secreção tubular e sua dosagem sérica é o teste laboratorial mais utilizado por ser barato e de fácil aplicabilidade técnica⁴¹.

No entanto, a medida da creatinina sérica pode sofrer interferências como uso de antibiótico tipo cefalosporinas, ácido ascórbico, cimetidina e trimetopim. Além disso, existem variações na sua produção endógena, que aumentam com ingestão de carne, creatina ou em esforço muscular excessivo⁴¹.

Outras dificuldades inerentes a utilização da creatinina e muito evidentes na prática clínica diária são aqueles pacientes com massa muscular reduzida (idosos, paraplégicos, amputados) e principalmente nos indivíduos com Insuficiência Renal Crônica⁴².

Neste último caso, existe um aumento na secreção tubular de creatinina resultando em superestimativa da filtração glomerular. Por este motivo, a creatinina sérica isoladamente é considerada uma medida pouco sensível, já que só detecta quedas da função renal quando esta chega a níveis superiores a 50%⁴².

Para minimizar estes erros, é indicada a medida da depuração de creatinina. A depuração ou *clearance* de uma substância é definida como uma taxa na qual tal substância (neste caso a creatinina) é “clareada” do plasma em cada unidade de concentração⁴¹.

Para as substâncias que são eliminadas do plasma pela excreção na urina, tem-se: depuração de creatinina é igual a creatinina urinária multiplicada pelo volume urinário e dividido pela creatinina plasmática ou seja $\text{Depuração de Creatinina} = \frac{\text{Creatinina}_{\text{urinária}} \times \text{Volume Urinário}}{\text{Creatinina}_{\text{Plasmática}}}$ ⁴¹.

O *clearance* ou depuração de creatinina é considerado um método mais fiel de avaliação do RFG que a medida da creatinina sérica isoladamente, apesar de não ser ainda um método considerado ideal, já que para seu cálculo é necessário a coleta da diurese por um período de tempo (geralmente 24 horas), o que acarreta dificuldades para alguns pacientes⁴¹.

As diretrizes da *National Kidney Foundation* (NFK) e da *Sociedade Brasileira de Nefrologia* (SBN), indicam que a medida isolada da creatinina não é a maneira mais acurada para estimar o nível da função renal, sendo necessário o emprego de equações que

levem em conta outros fatores além da creatinina sérica, tais como idade, sexo, raça e índice de massa corporal (IMC)⁴².

Para tal, foram desenvolvidas equações com finalidade específica de estimar a depuração de creatinina (fórmula de Cocroft-Gault, CG) ou o RFG (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD). Alguns autores chegam a considerar que estas fórmulas oferecem resultado tão bom, senão melhor do que a medida da depuração renal de creatinina^{43,44}.

A fórmula de Cocroft-Gault é baseada na creatinina e considera idade, peso e sexo do indivíduo, e é definida como: $CG = (140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (Kg)} \times 0,85 \text{ se mulher} / (72 \times \text{creatinina sérica})$ ⁴⁵.

Esta equação para estimar a depuração de creatinina foi validada em 249 pacientes com idade de 18 a 92 anos e creatinina sérica entre 0,99 e 1,78 mg/dl em uma população predominantemente masculina (com ajuste teórico de 15% a menos para mulheres devido a massa muscular reduzida) e sem informação sobre estado de saúde⁴⁶. A fórmula foi designada para prever a depuração de creatinina em 24 horas e não o RFG, não sendo surpresa, portanto seu desempenho pobre quando usado para avaliar o RFG⁴⁷.

O fato de incluir no numerador o peso, como medida de massa muscular ocasiona uma avaliação superestimada da depuração de creatinina nos edematosos, com sobrepeso ou obesos⁴¹.

A fórmula do MDRD para estimar o RFG é ajustada para superfície corporal (1,73 m²) e foi desenvolvida a partir de 1628 indivíduos com média de idade de 50,6 anos e inclui creatinina sérica de 1,2 a 7 mg/dl e exclui aqueles com RFG maior que 70 a 80 ml/min/1,73 m² e com Diabetes Mellitus⁴³.

A fórmula do MDRD é expressa em ml/min/1,73 m² e inclui idade em anos, creatinina plasmática, sexo e raça (corrigida para o negro americano). Foram deduzidas 03 fórmulas, com equivalência entre si. A mais utilizada é a simplificada que não utiliza a albumina e uréia nitrogenada, sendo descrita a seguir: $RFG = 186 \times (\text{creatinina plasmática})^{1,154} \times (\text{idade})^{0,203} \times 0,742 \text{ se mulher} \times 1,210 \text{ se negro americano}$ ⁴⁰.

Posteriormente a equação do MDRD foi validada para os indivíduos com nefropatia diabética e os transplantados renais, mas não para aqueles com obesidade, amputações, condições associadas à perda de massa muscular, crianças, idosos (maiores que 70 anos), e

principalmente para outros grupos raciais ou subgrupos étnicos e para indivíduos com risco aumentado de doença renal crônica⁴¹.

Apesar destas duas equações baseadas na creatinina considerarem índices antes ignorados como idade, sexo, raça e massa muscular, nenhuma delas pode ser considerada de acurácia quando utilizadas em pessoas de populações diferentes daquela que originou o estudo⁴¹.

O método até hoje referido como padrão-ouro para medida do RFG é a determinação do ritmo de depuração renal da inulina⁴⁰.

A inulina é um polissacarídeo de 5200 daltons, que se distribui no espaço extracelular, é livremente filtrada pelo glomérulo, não é reabsorvida, secretada, sintetizada ou metabolizada no rim, sendo, portanto, a substância ideal para ser usada na estimativa do RFG⁴⁸.

Todavia a aplicabilidade desta avaliação é extremamente limitada, basicamente por dois aspectos: A difícil obtenção da inulina e por sua determinação ser muito trabalhosa para um laboratório clínico atual⁴⁰.

Os métodos com utilização de radioisótopos como ⁵¹Cr-EDTA (ácido etileno-diamino-tetracético marcado com ⁵¹cromo), ⁹⁹Tc-DTPA (ácido dietileno-triaminopentacético ligado ao ⁹⁹tecnécio), permitem estimativa do RFG muito próximos da depuração de inulina, por também apresentar reduzido peso molecular e baixa ligação às proteínas plasmáticas, sendo filtrado livremente pelos glomérulos⁴⁸.

Os métodos medidos pela depuração de radiocontrastes como ¹²⁵I-iotalamato ou ioexol, são de baixa toxicidade, mas contra-indicados em caso de alergia a iodo e exigem equipamento de alto custo⁴⁸.

Tanto os métodos radioisotópicos quanto os obtidos por radiocontraste são preferidos na prática clínica por serem de precisão superior aos baseados na creatinina e mais próximos ao padrão ouro, no entanto ainda são métodos caros e pouco acessíveis para a maioria dos serviços públicos⁴⁹.

A cistatina C foi pela primeira vez demonstrada como possível marcador da função renal em 1985, quando verificado sua forte correlação inversa com a filtração glomerular⁵⁰. É uma molécula de 13 kilodaltons, membro da família dos inibidores da cisteína protease (a mais importante inibidora das proteases endógenas da cisteína). Há evidências de que todas

as células nucleadas expressam cistatina C, e sua produção é constante e menos variável que a creatinina, além de sua medida não ser influenciada pela massa muscular, estado nutricional, peso, altura, idade ou sexo⁵¹.

A cistatina C é completamente metabolizada pelas células do túbulo proximal e uma vez filtrada não retorna a circulação em sua forma intacta e sim na forma de peptídeos menores⁵⁰. A sua exceção urinária é mínima e não se altera conforme o ritmo circadiano, não sendo, portanto necessária a coleta de urina de 24 horas⁵².

Outro ponto positivo é ser de fácil realização (coleta de uma amostra de plasma), não é secretada nos túbulos renais detectando mais precocemente pequenas perdas de função renal. Apesar de gerar mais custos que a dosagem sérica de creatinina, é mais barata e de mais fácil realização que os métodos radiomarcados, o que a torna candidata plausível para medida da filtração glomerular⁴².

Assim como a creatinina, a cistatina C necessita de estudos para o desenvolvimento e validação de equações, para que a dosagem sérica de cistatina C se torne uma estimativa confiável do RFG. Algumas equações têm sido sugeridas, mas nenhuma em estudos de grande porte^{53, 54, 55, 56}.

O RFG estimado por qualquer um dos métodos descritos anteriormente determina se o indivíduo apresenta ou não doença renal crônica e em que estágio. Segundo o “*Kidney Disease Outcome Quality Initiative*” (KDOQI) classifica-se como lesão renal crônica: 1. dano renal por três meses ou mais, sendo estas anormalidades renais funcionais ou estruturais com ou sem redução do RFG, manifestadas por alterações patológicas ou marcadores de danos renais, incluindo alterações no sangue, urina ou exames de imagem; 2. RFG menor que 60 ml/min/1,73 m² por três meses ou mais, com ou sem dano renal⁵⁷.

O KDOQI determina a classificação da insuficiência renal crônica segundo estágios: 1. Disfunção renal com RFG normal ou alto maior que 90 ml/min/1,73 m²; 2. Disfunção renal leve com RFG variando de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; 3. Disfunção renal moderada com RFG variando de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; 4. Disfunção renal severa com RFG variando de 15 a 30 ml/min/1,73 m² e 5. Falência renal com RFG menor que 15 ml/min/1,73 m².⁵⁷

Dentre as medidas de função glomerular utilizadas, nenhuma delas foi determinada a partir de uma população de nefrectomizados ou doadores renais, ou seja, não considera o quadro de hiperfiltração glomerular apresentado por estes indivíduos, e este é o principal

fator de tantos estudos controversos sobre função renal residual em doadores de rim, principalmente naqueles que se utilizam apenas de medidas de função renal baseada na creatinina⁵⁸.

1.3 DOAÇÃO RENAL, HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, PROTEINÚRIA, OBESIDADE, DISLIPIDEMIA E RISCO CARDIOVASCULAR

Em doadores renais não somente a redução ou até mesmo perda da função renal deve ser considerada como mau desfecho. Muitas outras alterações importantes vêm sendo descritas como: Hipertensão arterial, microalbuminúria ou proteinúria, obesidade e aumento do risco cardiovascular⁵⁸.

O aumento dos níveis tensionais pós- doação, independente da idade, cada vez mais vem sendo descrito^{13, 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29}.

A microalbuminúria consiste na excreção urinária aumentada de albumina. Algumas situações clínicas como infecção urinária, hematúria, hiperglicemia, hipertensão arterial descompensada, insuficiência cardíaca congestiva, febre e exercícios físicos extenuantes são causas de sua elevação transitória⁵⁹.

A coleta da microalbuminúria pode ser feita em amostra isolada ou em urina de 24 horas, sendo esta última mais fidedigna⁵⁹.

O surgimento da microalbuminúria em valores acima dos considerados normais é a expressão laboratorial de uma disfunção endotelial difusa e não apenas renal⁶⁰. Mesmo um discreto aumento na albuminúria associa-se com o desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica, independente dos outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais⁶¹.

A presença de microalbuminúria pode ser considerada como um sinal de alerta vindo do rim de que o endotélio não está funcionando normalmente, ou seja, é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e mortalidade, mesmo no indivíduo sem diabetes e hipertensão arterial sistêmica^{62,63}.

O risco individual de desenvolver obesidade aumenta com a idade⁵⁸ e esta afirmação também é verdadeira para doadores^{15, 23, 64, 65}. Após 10 anos de doação foi verificado um ganho de peso significativo, de maior monta para aqueles doadores que já apresentavam sobrepeso na ocasião da doação²³.

O achado de que doadores renais vivem mais que a população geral, como mostrado no estudo de Fehrman-Ekholm et al⁶⁶, é provavelmente devido ao fato de que para se tornarem doadores estes indivíduos são mais saudáveis que a população geral, caso contrário não se encaixariam no perfil de doadores renais⁵⁸.

A maioria dos doadores renais apresenta depuração de creatinina entre 60 a 90 ml/min/1,73 m² após doação. Naqueles doadores mais idosos ou com outros fatores de risco cardiovascular associados, este valor cai para 60 ml/min/1,73 m² ou menos^{67, 68, 69}.

Devido a esta redução da função renal em associação com a presença de rim único, é que muitos doadores são considerados portadores de dano renal crônico⁵⁸.

Muitos estudos consideram que a mortalidade e o risco cardiovascular aumentam em indivíduos com insuficiência renal leve e cada vez se torna mais alto com a piora da função renal^{70, 71, 72, 73}.

No *Second Nacional Health and Nutrition Examination Survey*, indivíduos considerados com RFG menor que 70 ml/min/1,73m² tem 64% mais risco de morte por doença cardiovascular que aqueles com RFG maior que 70 ml/min/1,73 m².⁷⁰

O risco de eventos cardiovasculares aumenta com a hipertensão arterial sistêmica, mesmo em hipertensos leves^{74, 75, 76}, e este risco pode ser 60% maior em mulheres e 150% maior em homens como mostrou o estudo Framingham⁶³.

Outro marcador importante de aumento de risco cardiovascular é o nível sérico anormal de lipídeos. Aumento dos níveis séricos de LDL e triglicerídeos e redução do HDL, cada um eleva o risco cardiovascular em aproximadamente duas vezes em indivíduos adultos⁷⁷.

Tipicamente, à medida que a função renal diminui ocorre elevação do LDL e triglicerídeos e redução do HDL; no entanto não está claro qual o nível de perda de função renal que ocasiona significativamente a dislipidemia⁷⁸. Modelos animais sugerem que o aumento dos lipídeos é resultado da nefrectomia por si só: a deficiência de apolipoproteína-E em ratos hiperlipêmicos submetidos à nefrectomia parece estar relacionada com o aumento do colesterol total mesmo na presença de creatinina normal⁷⁹.

A síndrome metabólica é definida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina que conferem um aumento da mortalidade

cardiovascular em cerca de duas vezes e da mortalidade geral por volta de 1,5 vezes. Como exemplos destes fatores estão a dislipidemia, a hipertensão arterial sistêmica, e a exacerbação dos mecanismos trombóticos e inflamatórios⁸⁰.

Um dos critérios diagnósticos aceitos atualmente para a síndrome metabólica é o da “*American Association of Clinical Endocrinology*” que considera como diagnóstico a presença obrigatória de resistência insulínica, definida como tolerância a glicose diminuída ou glicemia de jejum alterada, associada a mais qualquer um dos outros critérios a seguir: Obesidade (IMC maior ou igual a 25 kg/m²), dislipidemia (triglicérides maior ou igual a 150 mg/dl e HDL menor que 50 na mulher e 40 no homem), hipertensão arterial (maior ou igual a 130 x 85 mmhg) e glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dl⁸¹.

O aumento da prevalência de síndrome metabólica em doadores renais ainda não foi bem descrita, sendo que a maioria dos trabalhos evidencia alterações isoladas de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias ou aumento de peso, sem, contudo agrupá-los como portadores ou não de síndrome metabólica.

Devido a todos os achados controversos e outros ainda não completamente esclarecidos, é que a avaliação de doadores renais, principalmente após longo período de doação se constitui em um assunto relativamente novo, polêmico e de grande interesse para a medicina atual. Especialmente pelo fato de envolver o estado atual de saúde e sobrevivência de indivíduos completamente saudáveis antes da doação e a grande maioria até hoje ser economicamente ativa, atenção especial a este assunto deve ser dada.

2. OBJETIVOS

- Avaliar a função glomerular do rim remanescente nos doadores renais por meio da depuração de creatinina endógena e de fórmulas baseadas na creatinina e cistatina C séricas, comparando os seus valores com os de um grupo de indivíduos normais com os dois rins nativos, doadores potenciais de rim.
- Avaliar a função renal entre os doadores renais do gênero masculino e feminino e comparar a prevalência dos diferentes fatores de risco cardiovascular entre os gêneros.

- No grupo de doadores de rim avaliar a prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica e comparar entre os doadores hipertensos e não hipertensos a presença de fatores de risco cardiovascular associados.
- No grupo de doadores de rim avaliar a prevalência de Síndrome metabólica comparando entre os que apresentam e não apresentam a síndrome a presença de fatores de risco cardiovascular associados.
- Comparar entre si os métodos utilizados para estimativa da taxa de filtração glomerular nos indivíduos normais com dois rins nativos e nos doadores de rim.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 INDIVÍDUOS ESTUDADOS

Este foi um estudo transversal e analítico, que avaliou um grupo de setenta e sete doadores renais com mais de cinco anos pós-doação, de ambos os gêneros, constituído por vinte e nove homens e quarenta e oito mulheres, com idade $47,3 \pm 10,1$ (n=77) e um grupo controle constituído por vinte e dois 22 indivíduos de ambos os gêneros, com os dois rins nativos, potenciais doadores renais, com idade de $44,5 \pm 10,0$, constituído por dez homens e doze mulheres.

Foi realizado contato com doadores de rim a partir dos registros dos receptores de transplante renal da Unidade de Transplante Renal do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), sendo incluídos neste estudo indivíduos de ambos os sexos, com período de doação igual ou superior a cinco anos.

Dentre os trezentos e vinte e sete pacientes que correspondiam a este protocolo, foram encontrados noventa e quatro pacientes, que atendiam a estes critérios, os quais receberam a orientação para comparecer ao Hospital Universitário de Brasília (HUB), onde foram devidamente esclarecidos pelo médico pesquisador sobre o estudo. Destes, oitenta e um indivíduos compareceram à consulta e setenta e sete, à coleta dos exames laboratoriais.

Aqueles que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa de Universidade de Brasília – UnB (Apêndice A).

Os pacientes foram entrevistados e clinicamente examinados em três visitas consecutivas, pelo médico pesquisador, seguindo ficha de avaliação elaborada previamente, na qual constam as queixas específicas registradas em anamnese dirigida (Apêndice B).

O grupo controle constituído por potenciais doadores de rim foi selecionado no ambulatório de Transplante Renal Doador Vivo do HUB, com avaliação clínica e laboratorial normais, na ocasião da consulta.

3.2 EXAME FÍSICO

Todos os indivíduos selecionados foram avaliados clinicamente através de exame físico; no qual foi realizado a aferição da pressão arterial, peso, altura e índice de massa corporal (IMC).

A aferição da pressão arterial foi realizada por um único examinador, em manômetro de mercúrio da marca Protec, segundo as normas do Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial⁸² e seus valores repetidos e confirmados por ocasião das três visitas médicas.

O peso dos indivíduos foi verificado por um único examinador, em balança automatizada da marca Fillizola, previamente calibrada.

A altura foi determinada em metros (m), com o paciente em posição ortostática, utilizando-se a mesma balança referida anteriormente.

O índice de massa corporal (IMC) foi determinado a partir da fórmula:

$IMC = \text{peso}/(\text{altura em m})^2$. Sendo considerados obesos aqueles com IMC acima de 25 kg/m^2 .⁸³

3.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial foi realizada pelo laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília – HUB, de acordo com a seqüência de exames a seguir:

3.3.1 Hemograma

Determinado a partir de coleta de 04 ml de sangue armazenado em frasco com EDTA. A amostra foi processada por método automatizado em aparelho Cell-Dyn 3500 da ABOTT, no mesmo dia da coleta do material. A determinação da contagem de hemoglobina foi realizada por cianometemoglobina e a contagem globular e o volume corpuscular médio (VCM) por impedância.

3.3.2 Bioquímica Plasmática

Os exames bioquímicos foram determinados por meio automatizado, no aparelho Architect c 800. Foram colhidos 10 ml de sangue, armazenado em frasco sem anticoagulante, e processado no mesmo dia da coleta.

A glicose sanguínea foi determinada pela reação da oxidase, o ácido úrico pelo método da urease colorimétrico, o colesterol total e os triglicerídeos pela esterase/oxidase, e o HDL colesterol pelo método da inibição seletiva e o LDL colesterol foi calculado por meio da fórmula de Friedewald⁸⁴. A creatinina plasmática e urinária foi determinada com emprego da reação cinética colorimétrica (método de Jaffé). A uréia foi determinada pela reação da urease.

A dosagem plasmática da Cistatina C foi medida pelo nefelômetro BN II, fabricado pela Bade Behring, com reagente do tipo N látex Cystatin C.

O índice de Castelli I foi determinado como a razão entre o colesterol total e o HDL-colesterol e o de Castelli II como a razão entre LDL-colesterol e HDL-colesterol⁸⁵, outro índice aterogênico avaliado foi a razão entre triglicerídeos e HDL colesterol.

3.3.3 Microalbuminúria

A partir da coleta da urina de 24 horas, foi determinado o volume urinário, retirado uma alíquota para centrifugação. Nesta foi determinada a concentração da albumina urinária a partir da reação antígeno/anticorpo pelo método de ponto final a 340 nm, processado no aparelho Architect C 8000 da PMH.

3.4 MEDIDAS DO RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

3.4.1 Fórmula de Cockcroft Gault (CG)

A fórmula de CG para estimar o RFG utiliza-se dos seguintes índices: Creatinina sérica (mg/dl), peso em kilogramas (Kg), idade em anos e sexo, sendo descrita abaixo⁴⁶:

$$CG = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times (0,85 \text{ se mulher}) / 72 \times \text{creatinina sérica}.$$

3.4.2 Fórmula do “Modification of Diet on Renal Disease” (MDRD)

A fórmula utilizada e descrita a seguir, foi a versão simplificada. Devido ao fato da grande miscigenação da população brasileira e tendo em vista que o fator de correção para raça foi feita baseada na população norte-americana, optou-se por não utilizar este fator de correção na amostra estudada, como sugerido por Bastos e Bastos, 2005⁸⁶.

$$\text{MDRD} = 186 \times (\text{Creatinina Sérica})^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,442 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se raça negra)}^{40}.$$

3.4.3 Depuração ou “Clearence” de Creatinina na urina de 24 horas (CICr)

A depuração da creatinina na urina de 24 horas foi calculada através da quantificação da creatinina plasmática e urinária, em função do volume urinário minuto (volume urinário em 24 horas / 1440 minutos), utilizados na seguinte fórmula:

$$(\text{Creatinina urinária} \times 25) \times \text{volume urinário minuto} / \text{creatinina sérica, corrigida pela superfície corporal (1,73 m}^2\text{)} \text{ e expressa em ml/minuto/1,73 m}^2. \text{ }^{41}$$

3.4.4 Fórmulas baseadas na dosagem da Cistatina C (Cys C)

Duas fórmulas matemáticas baseadas na Cistatina C foram utilizadas para estimar o RFG.

$$\text{Fórmula de Hoek}^{53}: \text{RFG} = (80,35 \times 1/\text{CysC}) - 4,32$$

$$\text{Fórmula de Rule}^{54}: \text{RFG} = 66,8 \times \text{CysC}^{-1,30}$$

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados foram inicialmente testados para verificar se seguiam distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Considerando que grande parte dos dados não apresentava distribuição gaussiana optamos por comparar as medianas (variação interquartil) das variáveis contínuas empregando o teste de Mann-Whitney.

Na comparação entre as medianas do RFG calculadas pelos diferentes métodos nos indivíduos saudáveis e nos doadores foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

As proporções das variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos por meio do teste do Qui-Quadrado. Os pares de valores estimados da Taxa de Filtração Glomerular por meio da depuração de creatinina e das fórmulas baseadas na creatinina e na cistatina c foram comparados entre si empregando-se o método de Bland –Altman⁸⁷. Este método estatístico analisa graficamente a diferença em termos absolutos ou percentuais entre dois valores versus a média observada. A média das diferenças entre os pares de valores representa o erro sistemático e $\pm 1,96$ vezes o desvio padrão da média representa a variação da concordância de valores. Na análise estatística e na construção dos modelos das figuras empregou-se o software Prism 4 para Windows[®] (Graphpad Software, Inc., USA, 2005).

Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significantes.

5. RESULTADOS

5.1 COMPARAÇÕES ENTRE DOADORES RENAI E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM OS DOIS RINS NATIVOS

Na tabela 1 estão representados os diferentes índices analisados nos doadores renais e nos indivíduos do grupo controle.

No grupo de pacientes doadores, quando comparados aos indivíduos sadios com os dois rins nativos, observamos que a idade foi semelhante nos dois grupos, bem como o IMC, o hematócrito, hemoglobina, ácido úrico, glicemia, colesterol total e microalbuminúria.

No grupo dos doadores renais observou-se uma redução significativa da função renal, determinada tanto pelo aumento da creatinina isoladamente, como também pela redução da depuração de creatinina endógena e dos seus valores estimados pela fórmula de CG. A TFG estimada pela fórmula MDRD também se mostrou reduzida nos doadores se comparados aos controles (figura 1).

A TFG estimada pelas fórmulas de Rule e Hoek tendo a cistatina C como marcadora da função renal também se mostrou reduzida nos doadores e a cistatina C isoladamente foi mais elevada nesse grupo de pacientes, em concordância com os achados observados com o emprego da creatinina.

TABELA 1- Comparação entre as medianas dos índices analisados nos pacientes doadores renais e nos indivíduos do grupo controle

Índices	Controles (n=22)	Doadores (n=77)	Valor de p*
Idade (anos)	47.5 (22.0-61.0)	46.7 (28,2-68,5)	0,47
IMC (kg/m ²)	24.54 (20.9-35.1)	25,8 (17,6-41,8)	0,17
Hematócrito (%)	43,5 (38.5-48.3)	42,1 (29,4-54,7)	0,10
Hemoglobina (g/dl)	13,0 (12.2-15.7)	14,0 (9,2-17,9)	0,10
Creatinina (mg/dl)	0,89 (0.60-1.10)	1,0 (0,6-1,5)	0,002
Ácido Úrico (mg/dl)	5,5 (3.6-6.6)	5,4 (2,8-10,0)	0,91
Glicemia (mg/dl)	93,5 (83.0-104)	96,0 (75-142)	0,19
Colesterol Total (mg/dl)	189.5 (129 -255)	190 (127-313)	0,42
LDLc (mg/dl)	117,0 (57,6-201,8)	121,0 (49,2-231)	0,284
HDLc (mg/dl)	47.5 (37.0-82.0)	43,5 (27-74)	0,027
Triglicerídeos (mg/dl)	104.5 (46.0-149)	132,5 (38-592)	0,004
Microalbuminúria (mg/24hs)	15.0 (2.9-28)	8,9(0,6-304,9)	0,96
Depuração de Creatinina (ml/min/1,73m ²)	99.57 (90.6-135.8)	87,4 (50,1-158)	0, 003
CG (ml/min/1,73m ²)	97,9 (74.3-124.6)	80,2 (49,9-118,8)	0,001
MDRD (ml/min/1,73m ²)	92,4 (70,7-113,2)	71,2 (46,2-114,2)	0,001
Cistatina C (mg/l)	0,72 (0,62-0,89)	0,9 (0,61-1,4)	0,001
Rule (ml/min/1,73m ²)	93,9 (72,2-132,7)	77,1 (39,1-145,5)	0,001
Hoek (ml/min/1,73 m ²)	98.5 (78.2-133.7)	86,3 (43,3-165,7)	0,001
CT/HDLc	3,81 (2,26-5,79)	4,64 (2,3-7,7)	0,013
LDL/HDLc	2,32 (1,02-4,58)	2,88 (1,12-5,82)	0,023
TG/HDLc	2,20 (1.04-3.35)	3,2 (0,94-18,5)	0,004

Os dados estão representados como mediana (valor mínimo-valor máximo). * teste de Mann-Whitney

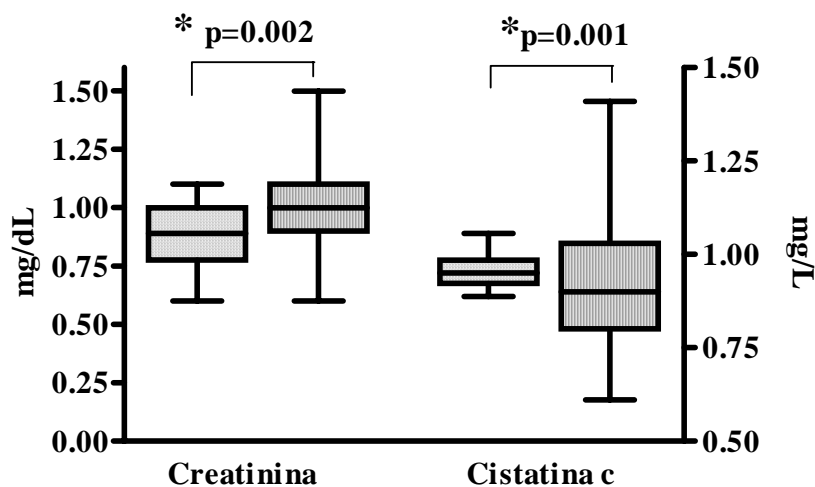


FIGURA 1- Comparação entre indivíduos saudáveis com os dois rins nativos (n=22), barras pontilhadas e doadores renais (n=77), barras escuras. Valores plasmáticos de creatinina e cistatina C. *Teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

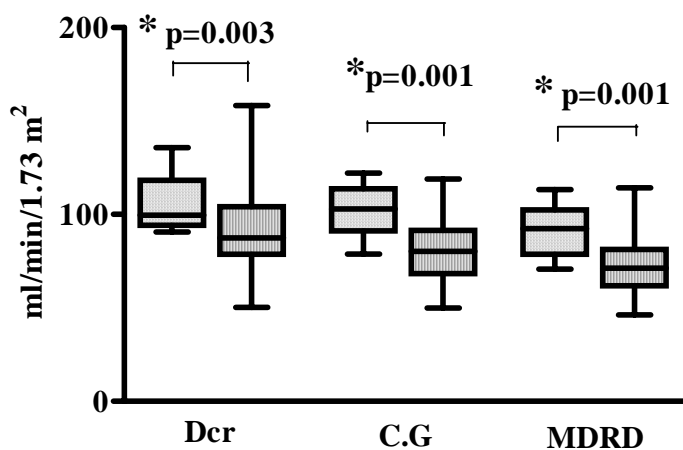


FIGURA 2- Comparação entre indivíduos saudáveis com os dois rins nativos (n=22), barras pontilhadas e doadores renais (n=77), barras escuras. Valores da depuração de creatinina endógena, valores estimados da depuração de creatinina pela fórmula de Cockcroft-Gault, e valores estimados da Taxa de Filtração Glomerular pela fórmula MDRD simplificada. *Teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

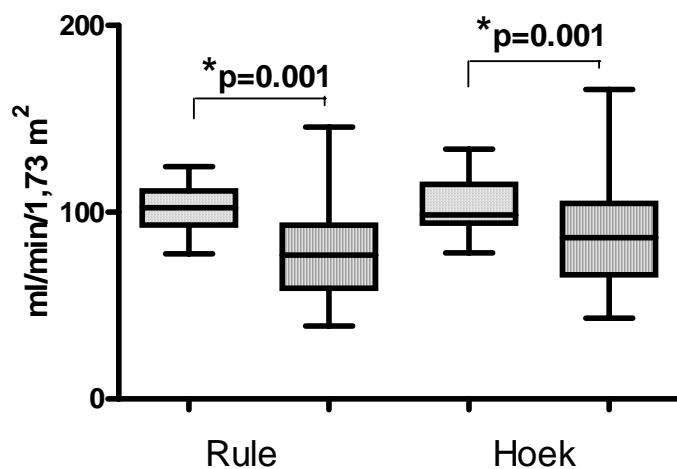


FIGURA 3- Comparação entre indivíduos saudáveis com os dois rins nativos (n=22), barras pontilhadas e doadores renais (n=77), barras escuras. Valores estimados da Taxa de Filtração Glomerular pelas fórmulas de Rule e Hoek, baseadas na cistatina C. *Teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

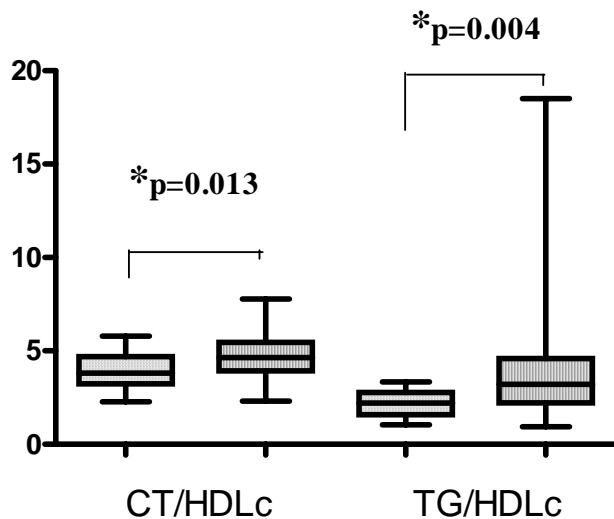


FIGURA 4- Comparação entre indivíduos saudáveis com os dois rins nativos (n=22), barras pontilhadas e doadores renais (n=77), barras escuras. . Valores dos índices do colesterol total sobre a fração do colesterol de alta densidade e triglicérideos sobre a fração do colesterol de alta densidade. *Teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

5.2 COMPARAÇÕES ENTRE DOADORES RENAIIS SEGUNDO O GÊNERO

Quando comparamos os doadores renais segundo o gênero (tabela 2), observa-se, conforme esperado, que os homens apresentaram valores de hematócrito e hemoglobina mais elevados do que as mulheres.

Além disso, os doadores homens apresentaram valores de creatinina, ácido úrico, e de glicemia mais elevados e de HDLc mais reduzidos do que as mulheres. Também, nos doadores do sexo masculino os valores da cistatina C plasmática apresentaram uma tendência a serem mais elevados do que nas mulheres e a TFG estimada pela fórmula de Rule foi significativamente menor nos homens (figuras 5 e 6).

As razões CT/HDLc e TG/HDLc foram significativamente mais elevadas nos doadores do sexo masculino (figura 7).

TABELA 2- Índices analisados nos doadores renais. Comparação entre os gêneros.

Índices	Masculino (n= 29)	Feminino (n= 48)	Valor de p*
Idade (anos)	47,4 (28,2-68,5)	46,3 (29,4-68,5)	0,306
IMC (kg/m ²)	25,8 (18,0-41,8)	25,8 (17,6-38,6)	0,949
Tempo de doação (anos)	8,55 (5,0-29,5)	10,31 (4,69-49,3)	0,879
Hematócrito (%)	44,9 (36,8-54,7)	40,6 (29,4-45,5)	0,001
Hemoglobina (g/dl)	14,9 (12,9-17,9)	13,3 (9,2-56,3)	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,1 (0,9-1,5)	0,9 (0,6-1,3)	0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	5,8 (3,3-10,0)	5,1 (2,8-7,9)	0,012
Glicemia (mg/dl)	100,0 (77-142)	94 (75-135)	0,019
Colesterol Total (mg/dl)	183 (139-261)	198 (127-313)	0,143
LDLc (mg/dl)	63,2(39,2-99,8)	125,0 (61,6-222,6)	0,001
HDLc (mg/dl)	40 (27-53)	46 (28-74)	0,001
Triglicerídeos (mg/dl)	148,5 (38-592)	131 (52-507)	0,216
Microalbuminúria (mg/24hs)	9,8 (1,8-208,7)	8,0 (0,6-304,9)	0,386
Depuração de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	86,0 (54,8-149,2)	92,3 (50,1-158,1)	0,780
CG (ml/min/1,73m ²)	78,1 (49,9-116,3)	81,9 (53,8-118,8)	0,518
MDRD (ml/min/1,73m ²)	74,5 (52,7-103,1)	73,4 (44,6-122,7)	0,272
Cistatina C (mg/l)	0,94 (0,7-1,41)	0,87 (0,61-1,24)	0,086
Rule (ml/min/1,73m ²)	66,5 (39,1-100,6)	80,4 (52-145,5)	0,002
Hoek (ml/min/1,73m ²)	81,26 (47,33-120,3)	87,4 (56,1-144,6)	0,119
CT/HDLc	4,79 (3,12-7,76)	4,42 (2,3-6,22)	0,047
LDL/HDLc	3,03 (1,53-5,5)	2,76(1,12-4,51)	0,227
TG/HDLc	4,17 (1,02-18,50)	2,77 (0,94-11,26)	0,021

Os dados estão representados como mediana (valor mínimo-valor máximo) * teste de Mann-Whitney para dados com distribuição não gaussiana.

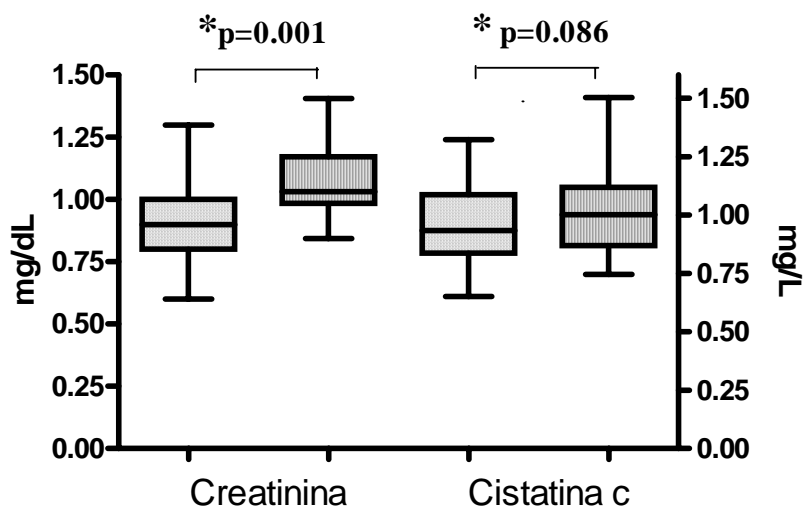


FIGURA 5- Comparação entre indivíduos doadores do gênero masculino (n=29), barras pontilhadas, e do gênero feminino (n= 48), barras escuras. Valores plasmáticos de creatinina e cistatina C. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

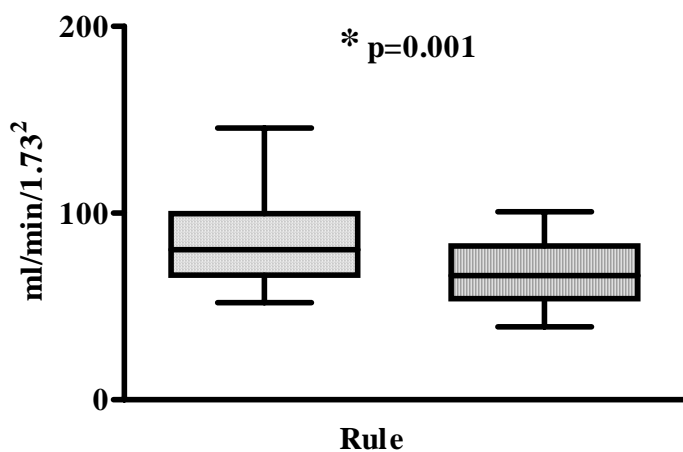


FIGURA 6- Comparação entre indivíduos doadores do gênero masculino (n=29), barras pontilhadas, e do gênero feminino (n= 48), barras escuras. Valores estimados da Taxa de Filtração Glomerular pela fórmula de Rule. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

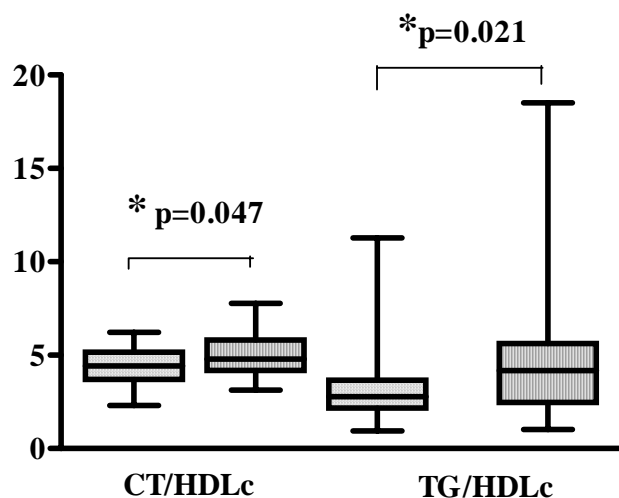


FIGURA 7- Comparação entre indivíduos doadores do gênero masculino (n=29), barras pontilhadas, e do gênero feminino (n= 48), barras escuras. Valores dos índices do colesterol total sobre a fração do colesterol de alta densidade e dos triglicerídeos sobre a fração do colesterol de alta densidade. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

5.3. HIPERTENSÃO ARTERIAL E DOAÇÃO RENAL

Dentre os doadores renais em vinte indivíduos foi dado o diagnóstico de hipertensão arterial pela presença confirmada de níveis de pressão arterial maior ou igual a 140 por 90 mmHg ao exame clínico ou pelos antecedentes de hipertensão e uso de anti-hipertensivos, de acordo com a V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, sendo observado 25,97% de prevalência de hipertensão arterial nesta população.

As diferentes características analisadas entre os doadores renais hipertensos e não hipertensos estão relacionadas na tabela 3.

O grupo de pacientes hipertensos apresentou idade mais avançada e níveis mais elevados de IMC, hematócrito, hemoglobina, ácido úrico, glicemia, e triglicerídeos (Tabela 3).

A função renal avaliada pela creatinina sérica tanto pela depuração medida na urina de 24 horas quanto estimadas por cálculo não apresentaram diferença estatística entre os grupos de hipertensos e não hipertensos. Pode-se considerar que o ritmo de filtração

glomerular estimado pelo MDRD como tendência estatística ($p = 0.08$) dos doadores hipertensos a apresentar diminuição da função renal quando comparados aos doadores não hipertensos. (tabela 3).

No entanto a avaliação da função renal dos doadores pelas fórmulas de Rule e Hoek baseadas na cistatina C, apresentou-se significativamente menor nos indivíduos hipertensos. (tabela 3).

A avaliação da microalbuminúria na urina de 24 horas dos doadores renais foi considerada maior nos hipertensos, mas com significância estatística marginal ($p = 0,103$) (tabela 3).

Os índices CT/HDLc e TG/HDLc que indicam risco cardiovascular foram significativamente maiores nos hipertensos. (tabela 3).

Empregando-se modelo de análise de regressão logística e utilizando a presença de hipertensão arterial (1) ou a ausência de hipertensão arterial (0) como variável dependente ajustada para idade, as variáveis independentes IMC e microalbuminúria foram associadas com a hipertensão arterial. Sendo IMC, $p = 0,010$, com razão de chance (Intervalo de confiança 95%) = 1,75 (1,14-2,71) e a microalbuminúria com $p = 0,011$ e razão de chance (Intervalo de confiança 95%) = 1,067 (1,015-1,122).

TABELA 3- Índices avaliados nos doadores renais hipertensos e não hipertensos.

Índices	Não Hipertensos (n=57)	Hipertensos (n=20)	Valor de p [*]
Idade (anos)	46,2(28,2-68,5)	51,6(39,6-68,5)	0,004
H/M	21/36	8/12	0,986 #
Tempo de doação	10,20(4,6-35,9)	9,66(5,0-35,9)	0,848
IMC (kg/m ²)	24,7(17,6-38,6)	30,5(18,0-41,8)	0,001
Hematócrito (%)	41,6(29,4-54,7)	42,5(31,6-46,8)	0,036
Hemoglobina (g/dl)	13,8(9,5-16,3)	14,0(9,2-15,5)	0,439
Creatinina (mg/dl)	1,0(0,6-1,5)	1,0(0,7-1,3)	0,384
Uréia (mg/dl)	32(15-60)	34,5(22-59)	0,073
Ácido úrico (mg/dl)	5,1(2,8-7,3)	6,4(2,8-10)	0,01
Glicemia(mg/dl)	94,5(75-123)	99,5(76-142)	0,036
Colesterol Total (mg/dl)	189(127-313)	210(139-276)	0,163
LDLc (mg/dl)	111,8(49,2-222,6)	123 (32,6-198,6)	0,185
HDLc (mg/dl)	45,0(27-74)	41,0(28-62)	0,073
Triglicérides (mg/dl)	126(38-562)	157(97-592)	0,004
Microalbuminúria (mg/24 hs)	7,9(1,0-304,9)	27,8(0,6-248,3)	0,027
Depuração de creatinina (ml/min/1,73m ²)	92,2(50,1-158,1)	84,5(52,8-154)	0,145
MDRD (ml/min/1,73m ²)	72,8(46,2-114,2)	65,8(53,5-91,2)	0,08
CG (ml/min/1,73m ²)	81,0(49,9-118,8)	78,3(53,8-114,2)	0,83
Cistatina C (mg/l)	0,89(0,61-1,41)	0,91(0,73-1,19)	0,617
Rule (ml/min/1,73m ²)	78,6(39,1-145,5)	65,0(43,8-102,9)	0,040
Hoek (ml/min/1,73m ²)	88,7(43,3-165,7)	72,7(48,8-116,2)	0,042
CT/HDLc	4,2(2,3-6,8)	5,1(3,7-7,7)	0,005
LDLc/HDLc	2,68 (1,12-4,57)	3,48 (1,41-7,89)	0,001
TG/HDLc	2,7(0,94-14,91)	4,3(2,1-18,5)	0,002

Os dados estão representados como mediana (valor mínimo-valor máximo). # teste do qui-quadrado; * Teste de Mann-Whitney.

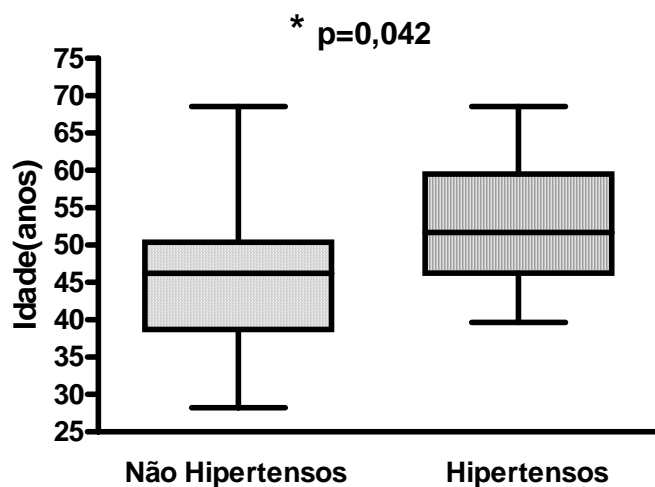


FIGURA 8- Comparação da idade entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

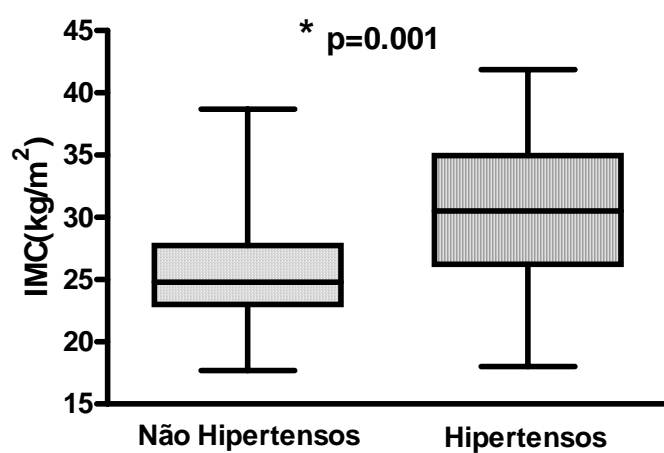


FIGURA 9- Valores do índice de massa corporal. Comparação entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

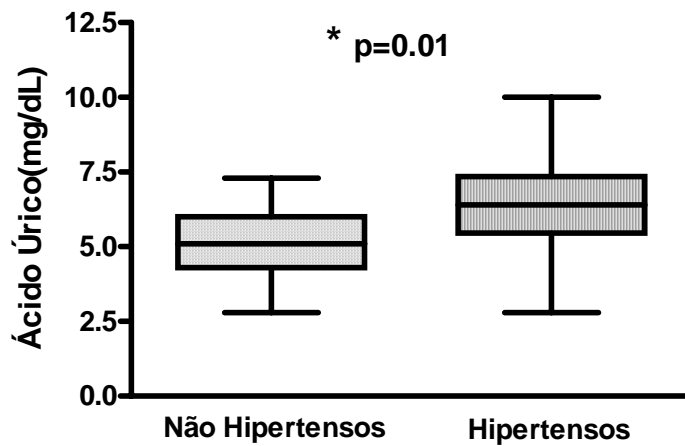


FIGURA 10- Comparação entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. Valores do ácido úrico. * Teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

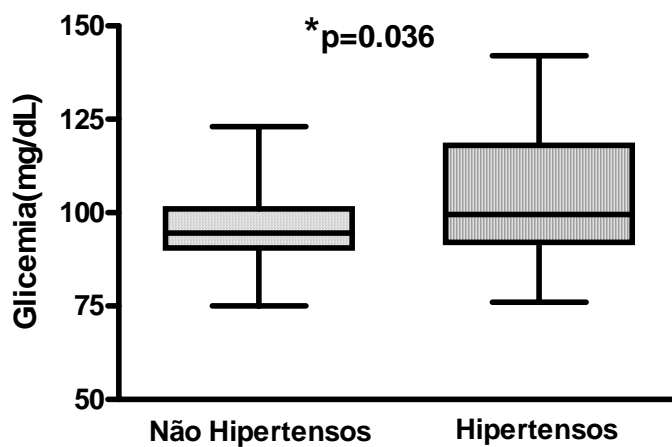


FIGURA 11-Comparação entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. Valores da glicemia de jejum. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

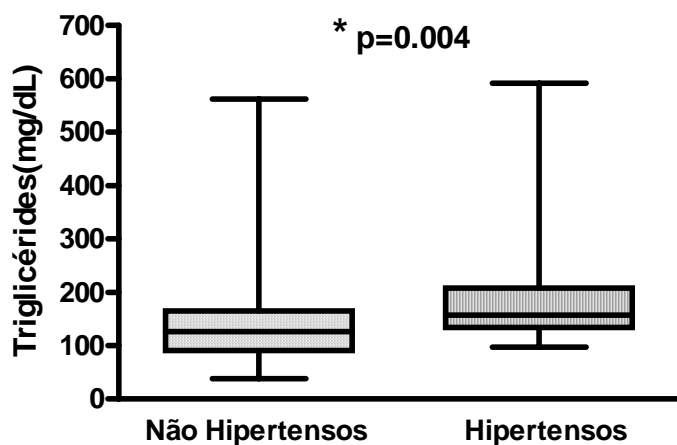


FIGURA 12- Comparação entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. Valores dos Triglicerídeos sanguíneos. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

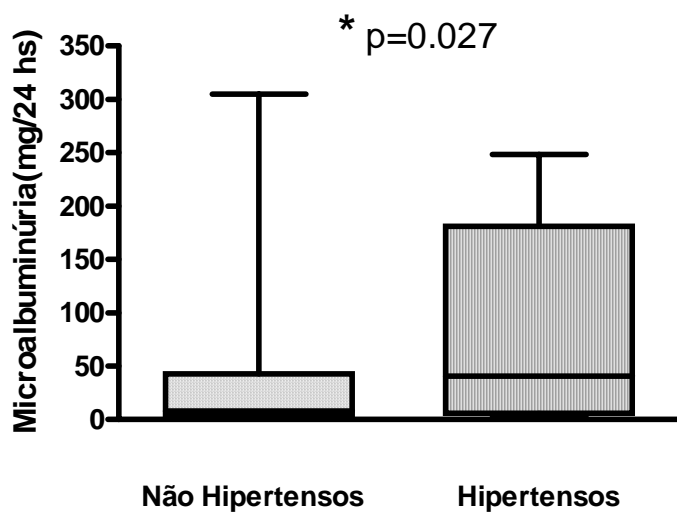


FIGURA 13- Comparação entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. Valores da microalbuminúria. *teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

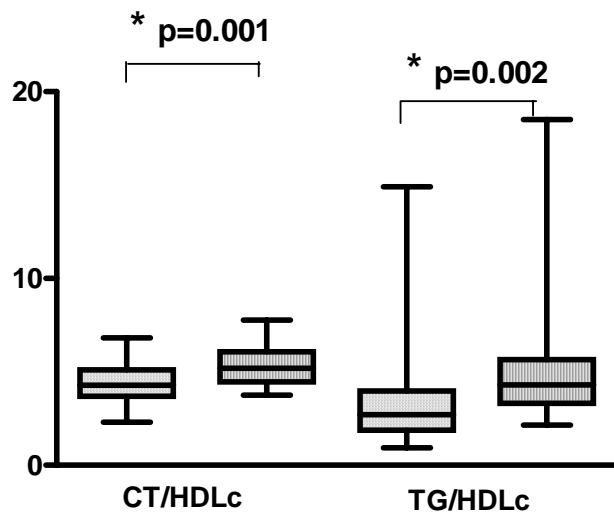


FIGURA 14- Comparação entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. Valores dos índices do colesterol total sobre a fração do colesterol de alta densidade e dos triglicerídeos sobre a fração do colesterol de alta densidade. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

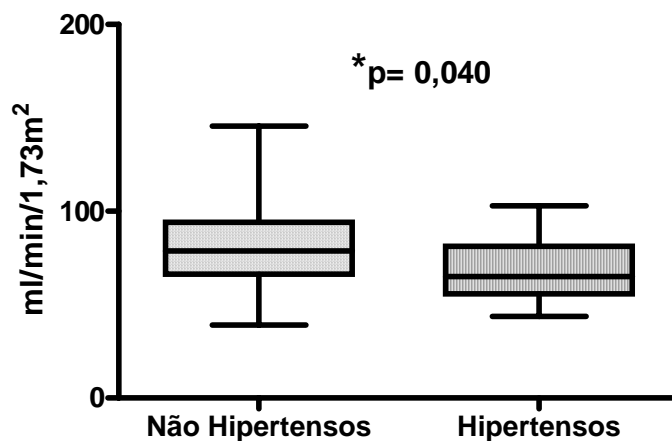


FIGURA 15- Comparação entre indivíduos doadores sem hipertensão arterial (n=57), barra pontilhada, e com hipertensão arterial (n= 20), barra escura. Valores da TFG estimada pela equação de Rule baseada na cistatina C. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

5.4 DOAÇÃO RENAL E SÍNDROME METABÓLICA

Analisamos a prevalência de síndrome metabólica na amostra de doadores renais sendo utilizado para diagnóstico o critério da Associação Americana de Clínicos Endocrinologistas (AACE)⁸¹: IMC>25, glicemia de jejum>110 mg/dl, triglicerídeos>150 mg/dl, HDL<40 mg/dl se homem e <50 mg/dl se mulher e a presença de hipertensão arterial (PA: 130 x 85 mmhg). Com a presença de pelo menos três critérios foi determinado o diagnóstico de síndrome metabólica no grupo de doadores avaliados.

De acordo com o exposto, foram identificados 19 indivíduos doadores renais portadores de síndrome metabólica dentre um total de 77, resultando em uma prevalência de 24,67%.

Os doadores com síndrome metabólica apresentaram, conforme esperado, IMC, glicemia e triglicerídeos mais elevados, além de níveis de HDLc menores do que os indivíduos sem a síndrome. Os índices CT/HDLc e TG/HDLc e o ácido úrico foram mais elevados nos indivíduos com a síndrome metabólica do que nos que não a apresentavam.

Apesar das medidas da creatinina e da cistatina C séricas bem como a aferição da depuração da creatinina e de sua estimativa pelas fórmulas do CG e do MDRD não serem diferentes nos dois grupos, a estimativa da TFG pela fórmula de Hoek e de Rule foram estatisticamente menores no grupo de doadores renais com síndrome metabólica. (Tabela 4)

Não houve diferença estatística em relação à concentração de microalbuminúria nos grupos com e sem síndrome metabólica. (Tabela 4)

Aplicando-se um modelo de regressão logística observou-se que o nível sérico de ácido úrico mostrou associação com a presença da síndrome metabólica nos doadores renais, com significância estatística. $p = 0,018$ e OR (95% de intervalo de confiança) de 2,60 (1,17-5,79).

TABELA 4- Índices avaliados nos doadores renais com e sem síndrome metabólica

Índices	Com Síndrome Metabólica (n=19)	Sem Síndrome Metabólica (n=58)	Valor de p *
Idade (anos)	48,9(39,6-62,6)	46,2(28,2-68,5)	0,073
Tempo de doação (anos)	9,1(4,6-22,4)	10,3(5,0-35,9)	0,559
H/M	08/11	21/37	0,851#
IMC (kg/m ²)	30,1(24,3-41,8)	24,4(17,6-38,6)	0,001
Hematócrito (%)	42,6(31,6-47,3)	41,8(29,4-54,7)	0,405
Hemoglobina (g/dl)	14,0(9,2-15,7)	13,8(9,5-56,3)	0,717
Creatinina (mg/dl)	1,10(0,7-1,3)	1,0(0,6-1,5)	0,165
Uréia (mg/dl)	33,0(23-59)	33,0(15,0-60,0)	0,412
Ácido úrico (mg/dl)	6,7(3,6-10,0)	5,1(2,8-7,7)	0,001
Glicemia (mg/dl)	102,0(76,0-142,0)	95,0(75,0-135,0)	0,028
Colesterol Total (mg/dl)	214,0(149,0-276,0)	188,5(127,0-313,0)	0,053
LDLc (mg/dl)	123,0(49,2-198,6)	114,4 (61,6-222,6)	0,267
HDLc (mg/dl)	38,0(28,0-49,0)	45,0(27,0-74,0)	0,005
Triglicerídeos (mg/dl)	195,0(125,0-592,0)	120,0(38,0-562,0)	0,001
Microalbuminúria (mg/24 hs)	17,2(0,6-192,3)	8,0(1,0-304,9)	0,650
Depuração de creatinina (ml/min/1,73m ²)	85,7(54,8-154,0)	88,0(50,1-158,1)	0,494
MDRD (ml/min/1,73m ²)	65,3(46,2-96,4)	72,4(48,9-114,2)	0,155
CG (ml/min/1,73m ²)	78,1(56,9-118,8)	80,6(49,9-118,5)	0,736
Cistatina C (mg/l)	0,91(0,73-1,21)	0,89(0,61-1,41)	0,378
Rule (ml/min/1,73m ²)	66,2(43,8-102,9)	79,0(39,1-145,5)	0,046
Hoek (ml/min/1,73m ²)	74,4(48,8-116,2)	89,2(43,3-165,7)	0,033
CT/HDLc	5,5(4,2-7,7)	4,21(2,3-6,7)	0,001
LDLc/HDLc	3,22 (1,53-5,22)	2,68 (1,12-4,57)	0,019
TG/HDLc	5,2(3,2-18,5)	2,58(0,94-10,6)	0,001

Os dados estão representados como mediana (valor mínimo-valor máximo).# Teste do qui-quadrado* Teste de Mann-Whitney.

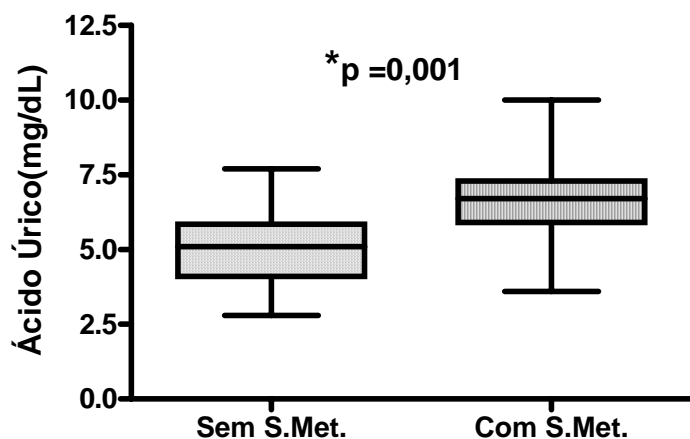


FIGURA 16- Comparação entre indivíduos doadores com (n=19), barra pontilhada, e sem síndrome metabólica (n= 58), barra escura. Valores do ácido úrico. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

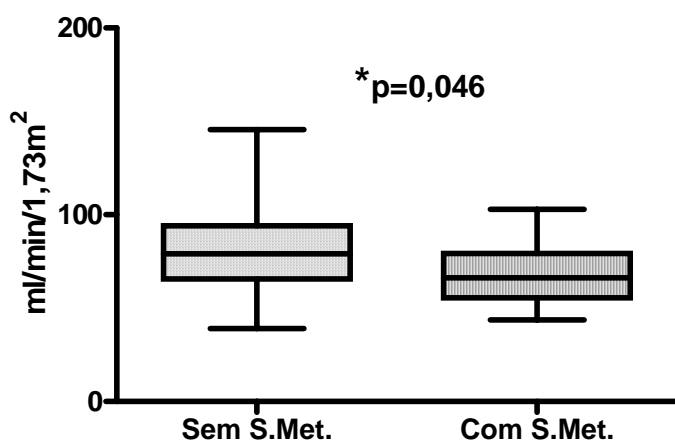


FIGURA 17- Comparação entre indivíduos doadores com (n=19), barra pontilhada, e sem síndrome metabólica (n= 58), barra escura. Valores da TFG estimada pela equação de Rule baseada na cistatina C. * teste de Mann-Whitney. Os valores estão representados como mediana e variação interquartil.

5.5. COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MÉTODOS EMPREGADOS PARA AVALIAR A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NOS INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE

Na comparação entre os valores estimados da TFG por meio de diferentes métodos avaliados nos indivíduos saudáveis, observou-se que apenas houve diferença significativa entre as medianas da fórmula MDRD e Hoek. (Figura 18)

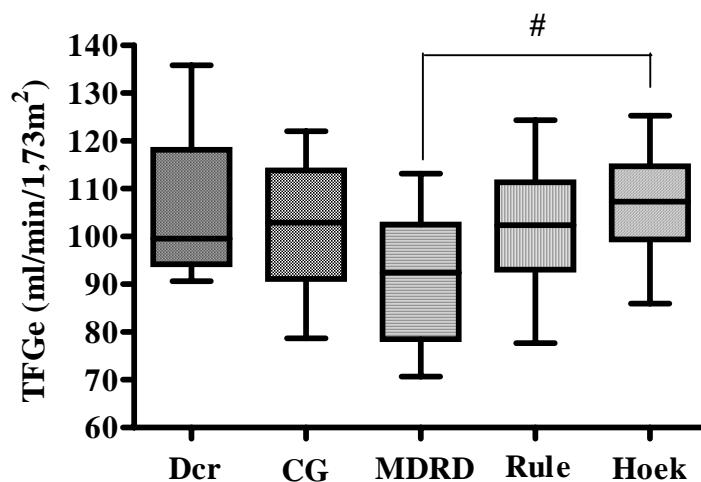


FIGURA 18- TFG estimada pela depuração de creatinina (Dcr) e pelas fórmulas baseadas na creatinina e cistatina C em indivíduos saudáveis com os dois rins nativos. MDRD versus Hoek, $p < 0,05$ Anova (Kruskall-Wallis com teste de Dunn.)

Na falta de um método que seja padrão ouro para a avaliação da TFG, podemos avaliar o grau de concordância entre os métodos empregando a técnica de Bland-Altman que utiliza a diferença versus a média⁸⁷.

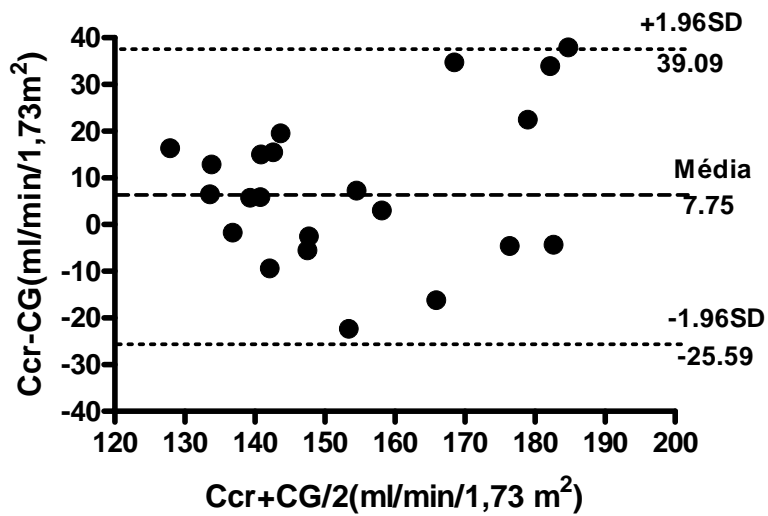


FIGURA 19- Concordância entre os valores da depuração de creatinina e de seus valores estimados por meio da fórmula Cockroft–Gault, em indivíduos saudáveis com os dois rins nativos

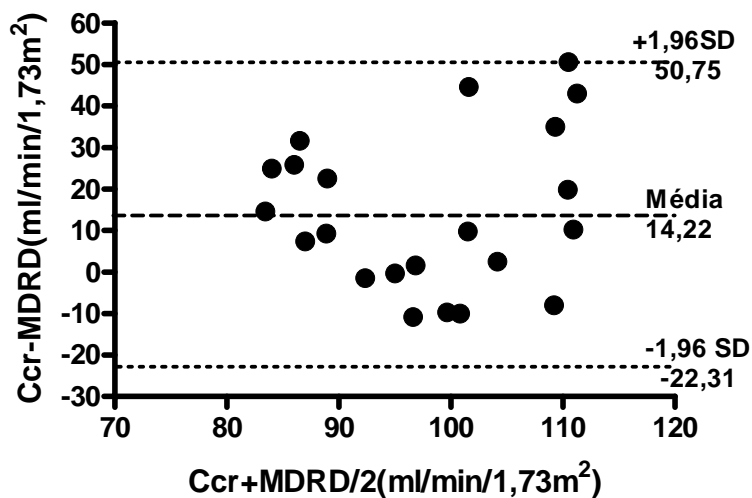


FIGURA 20- Concordância entre os valores da depuração de creatinina e da TFG estimada por meio da fórmula MDRD em indivíduos saudáveis com os dois rins nativos

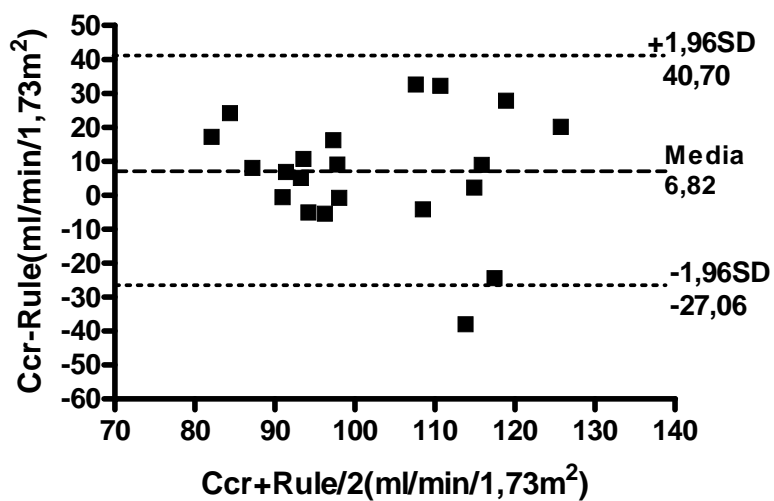


FIGURA 21-Concordância entre os valores da depuração de creatinina e da TFG estimada por meio da fórmula de Rule em indivíduos sadios com os dois rins nativos

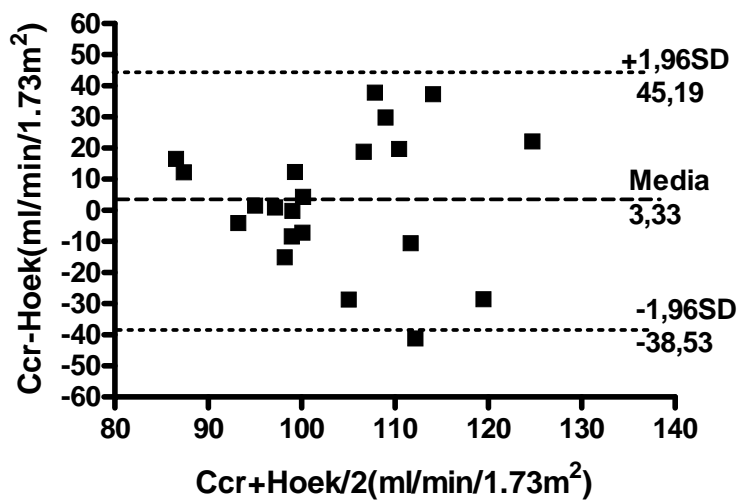


FIGURA 22-Concordância entre os valores da depuração de creatinina e da TFG estimada por meio da fórmula de Hoek em indivíduos sadios com os dois rins nativos

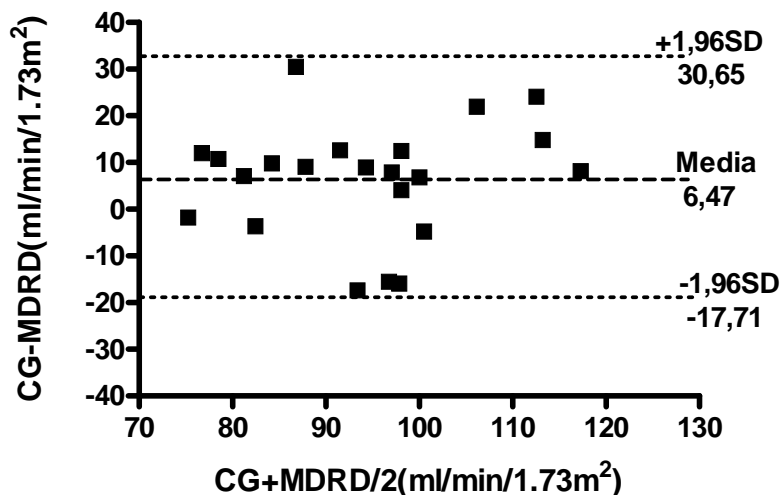


FIGURA 23- Concordância entre os valores da depuração da creatinina estimados por meio da fórmula Cockcroft-Gault e da TFG estimada por meio da fórmula do MDRD em indivíduos saudáveis com os dois rins nativos

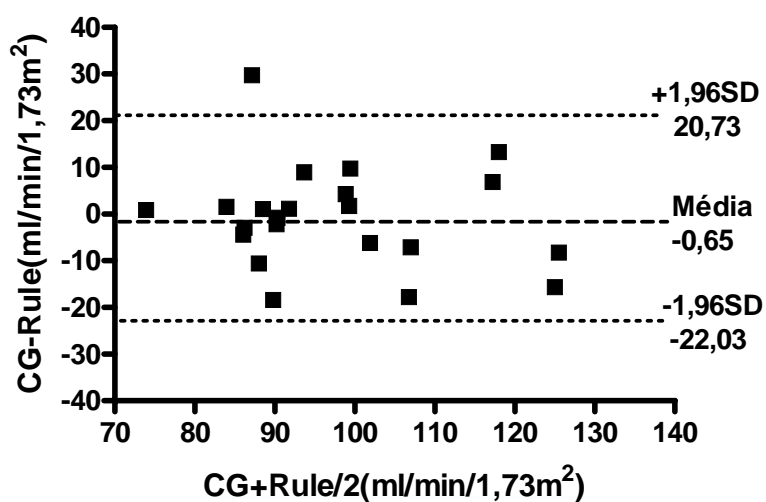


FIGURA 24- Concordância entre os valores da depuração da creatinina estimados por meio da fórmula Cockcroft-Gault e da TFG estimada por meio da fórmula de Rule em indivíduos saudáveis com os dois rins nativos

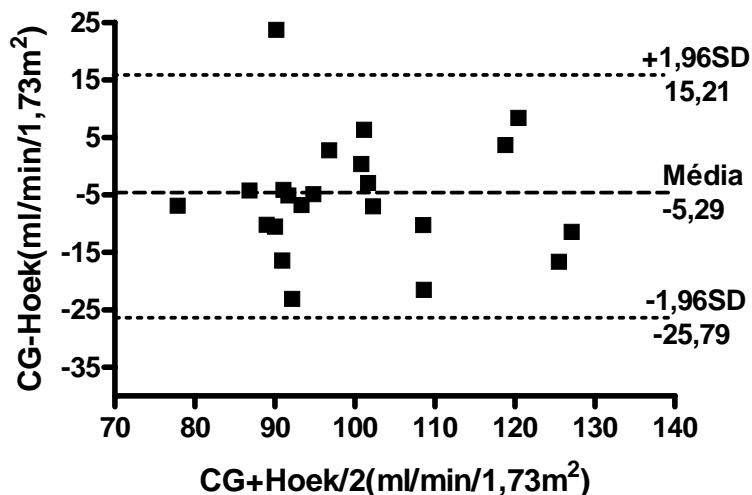


FIGURA 25- Concordância entre os valores estimados da depuração de creatinina por meio da fórmula Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimados pela fórmula de Hoek em indivíduos saudáveis com os dois rins nativos

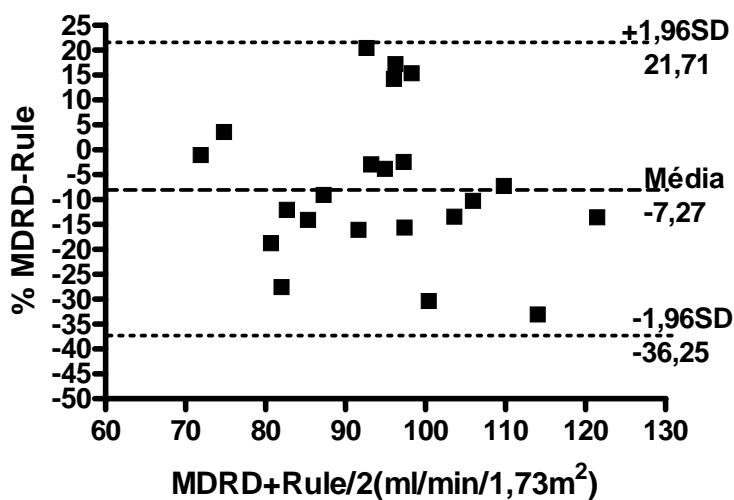


FIGURA 26- Concordância entre os valores da TFG estimados pela fórmula do MDRD e pela fórmula de Rule em indivíduos saudáveis com os dois rins nativos

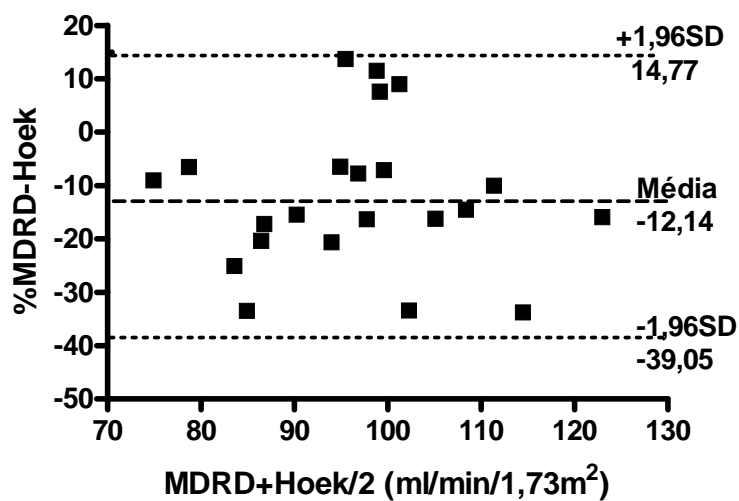


FIGURA 27- Concordância entre os valores da TFG estimados pela fórmula de MDRD e pela fórmula de Hoek em indivíduos sadios com os dois rins nativos

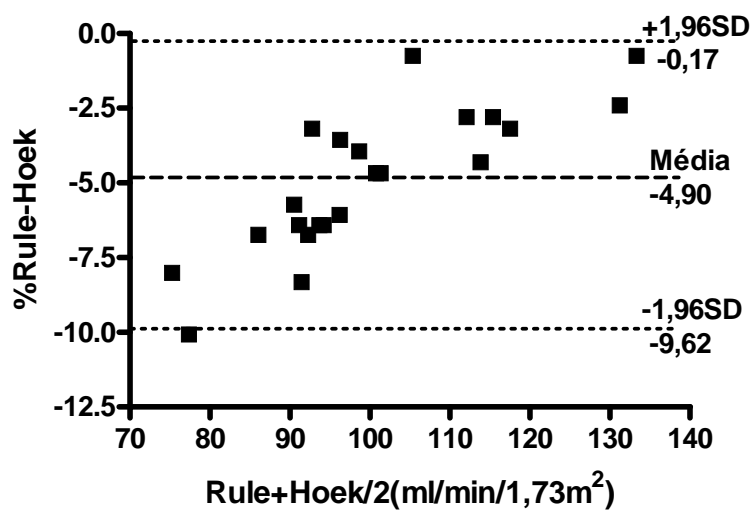


FIGURA 28- Concordância entre os valores estimados da TFG por meio das fórmulas de Rule e de Hoek em indivíduos sadios com os dois rins nativos

TABELA- 5 Análise baseada no teste de Bland-Altman das diferenças observadas nas estimativas da TFG pela depuração de creatinina e por equações baseadas na creatinina e na cistatina c, em indivíduos sadios com dois rins nativos

Valores estimados da TFG	Número de Pares de medidas	Diferença absoluta* ou percentual**			Valor de p***
		Média	Limites de concordância	95% Intervalo de confiança	
Ccr x CG	22	7,75 *	-25,59 a 39,09	0,66 a 14,84	0,0336
Ccr x MDRD	22	14,22*	-24,31 a 50,75	5,95 a 22,49	0,0018
Ccr x Rule	22	7,09 *	-27,06 a 40,70	-0,41 a 14,60	0,0628
Ccr x Hoek	22	2,45 *	-30,03 a 34,95	-4,89 a 9,80	0,494
CG x MDRD	22	6,47*	-17,73 a 30,67	0,99 a 11,95	0,0227
CG x Rule	22	-0,65 *	-22,04 a 20,72	-5,49 a 4,17	0,7797
CG x Hoek	22	-5,29 *	-25,81 a 15,22	-9,93 a -0,651	0,0274
MDRD x Rule	22	-7,27**	-36,26 a 21,72	-13,83 a - 0,711	0,0315
MDRD x Hoek	22	-12,14**	-39,05 a 14,76	-18,23 a -6,05	0,0005
Rule x Hoek	22	-4,90**	-9,63 a -0,169	-5,97 a -3,83	0,0001

*** Valor de p para teste t (uma amostra) para diferenças absolutas ou percentuais normalmente distribuídas contra uma média hipotética igual a zero. Estão expressas a média das diferenças (erro sistemático), os limites de concordância e o intervalo de confiança (IC 95%) da média.

De modo geral, a média das diferenças apresentou maior afastamento do valor zero com tendência à positividade quando foram comparados os valores medidos da depuração de creatinina com as fórmulas, exceto com a fórmula de Hoek que mostrou melhor concordância com a depuração de creatinina (Figura 22, tabela 5).

Observamos ainda, que nos indivíduos com dois rins nativos a melhor aproximação de resultados dos valores estimados da TFG por meio de equações ocorreu entre as fórmulas de Cocroft-Gault e de Rule (Figuras 24, tabela 5).

5.6 COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MÉTODOS EMPREGADOS PARA AVALIAR FUNÇÃO RENAL NOS DOADORES RENAIIS

Na figura 29, observa-se nos doadores renais, que as medianas dos valores estimados da TFG por meio da depuração de creatinina foram significativamente maiores do que as obtidas com as fórmulas MDRD e Rule. Os valores observados com a equação MDRD foram menores do que os obtidos com a fórmula de Hoek.

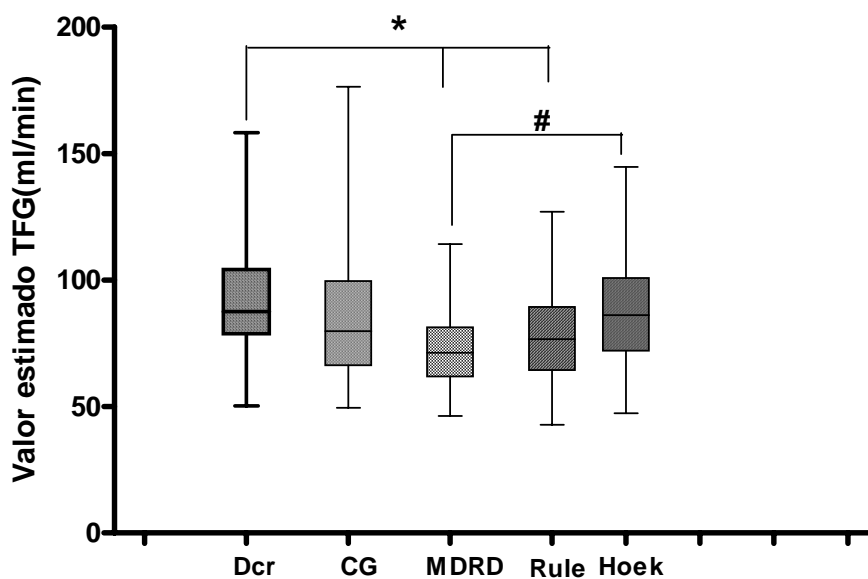


FIGURA 29- Estimativas da TFG em 77 doadores renais com emprego da medida da depuração da creatinina endógena e das fórmulas baseadas na creatinina sérica e cistatina C. Dcr vs CCG, $p > 0,05$; * Dcr vs MDRD, $p < 0,001$; Dcr vs Rule $p < 0,001$; Dcr vs Hoek $p > 0,05$; CG x MDRD, $p > 0,05$; CG vs Rule $p > 0,05$; CG vs Hoek $p > 0,05$; MDRD vs Rule $p > 0,05$; # MDRD vs Hoek $p < 0,001$; Kruskal-Wallis com teste de Dunn.

Nas figuras seguintes podemos visualizar o grau de concordância (método de Bland-Altman) entre os valores estimados da TFG pelos métodos baseados na creatinina e cistatina C.

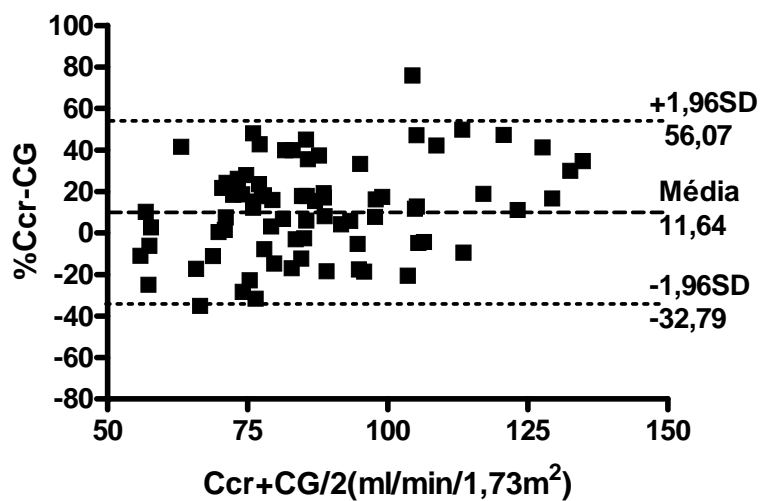


FIGURA 30- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos seus valores estimados por meio da fórmula de Cockcroft-Gault em doadores renais

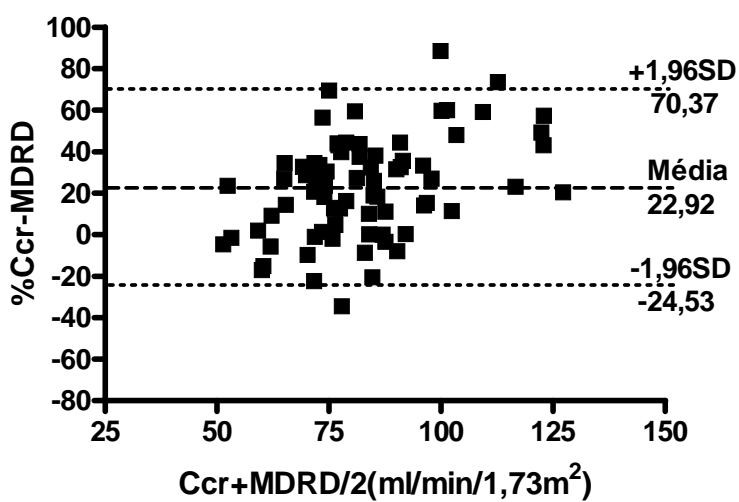


FIGURA 31- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos valores estimados da TFG por meio da fórmula MDRD em doadores renais.

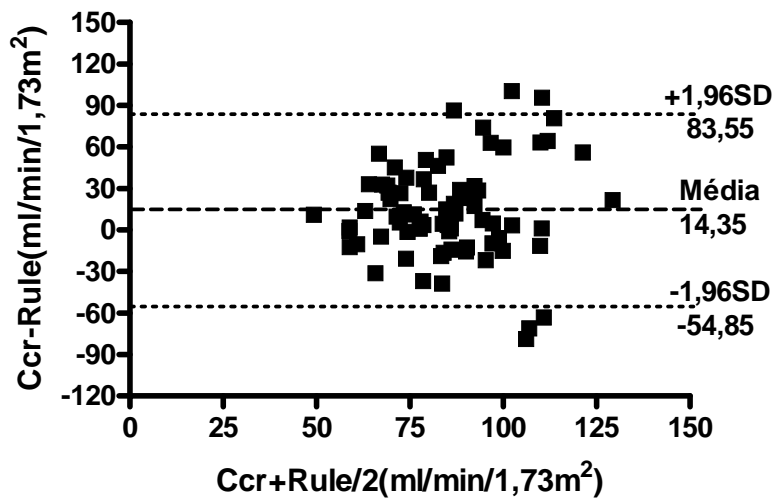


FIGURA 32- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos valores estimados da TFG por meio da fórmula de Rule em doadores renais

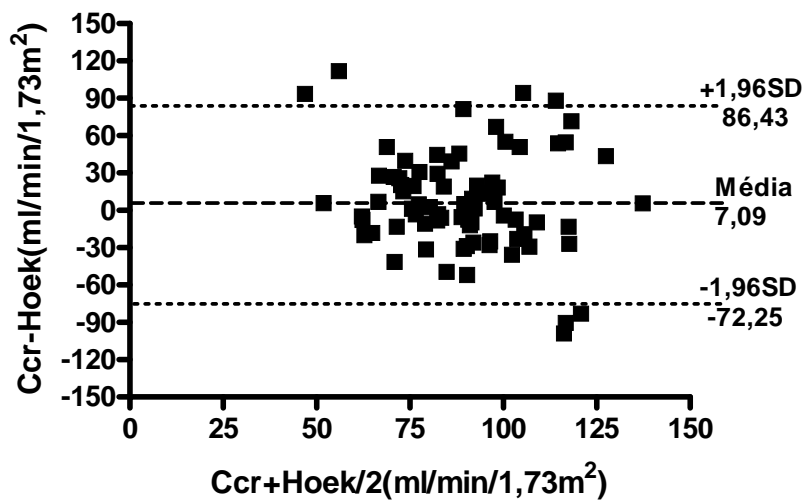


FIGURA 33- Concordância entre os valores da depuração de creatinina endógena e dos valores estimados da TFG por meio da fórmula de Hoek em doadores renais

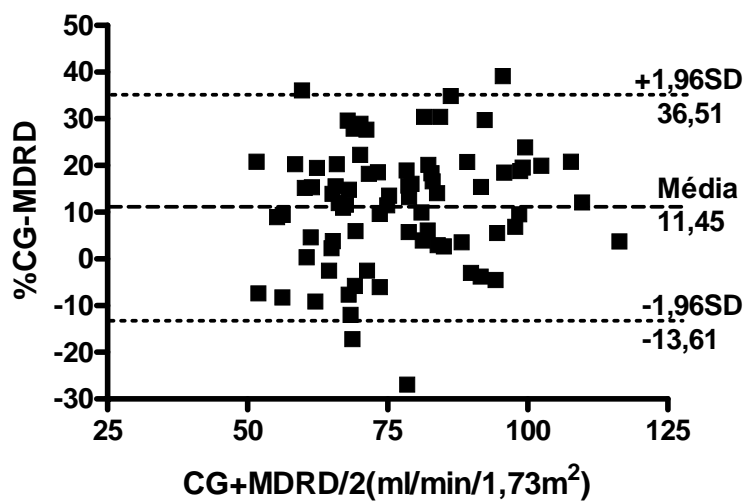


FIGURA 34- Concordância entre os valores da depuração de creatinina estimados pela fórmula Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimada pela fórmula MDRD em doadores renais

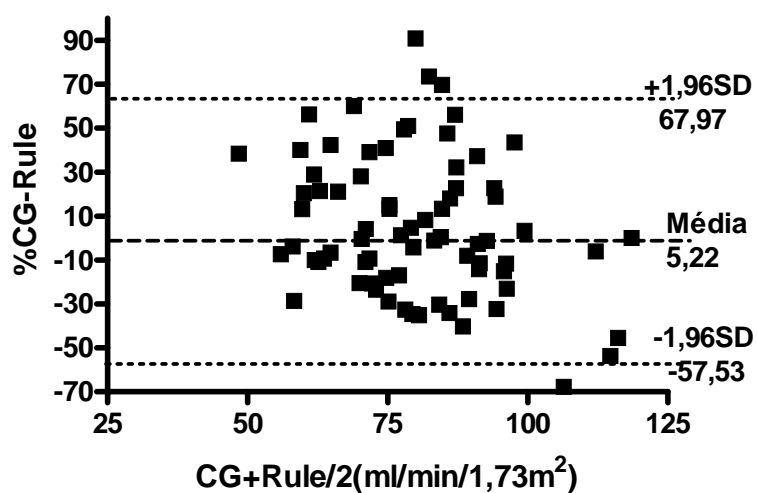


FIGURA 35- Concordância entre os valores da depuração de creatinina estimados pela fórmula de Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimados pela fórmula de Rule em doadores renais

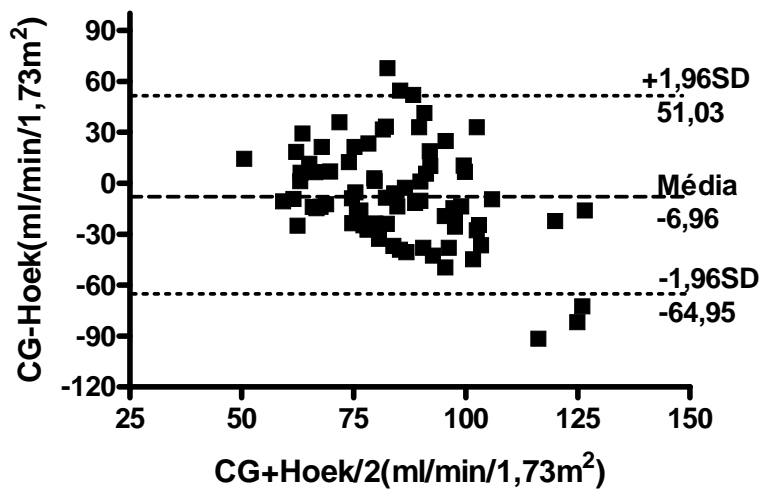


FIGURA 36- Concordância entre os valores estimados da depuração de creatinina por meio da fórmula Cockcroft-Gault e os valores da TFG estimados pela fórmula de Hoek em doadores renais

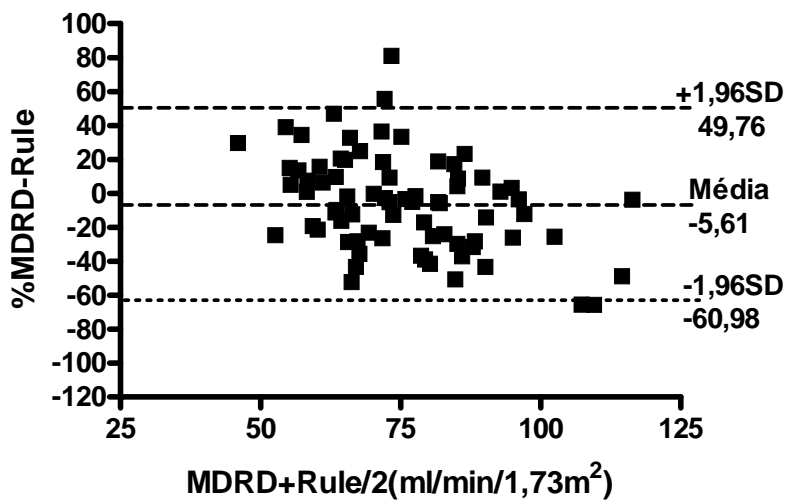


FIGURA 37- Concordância entre os valores da TFG estimada pelas fórmulas do MDRD e pela fórmula de Rule em doadores renais

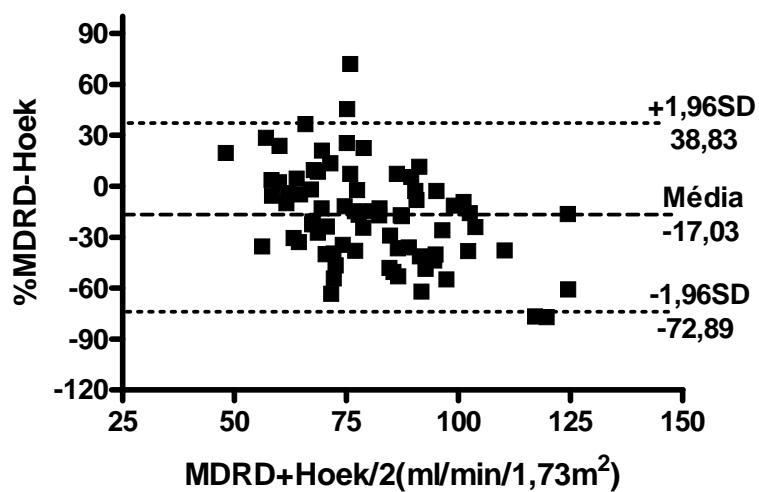


FIGURA 38- Concordância entre os valores da TFG estimada pelas fórmulas do MDRD e pela fórmula de Hoek em doadores renais

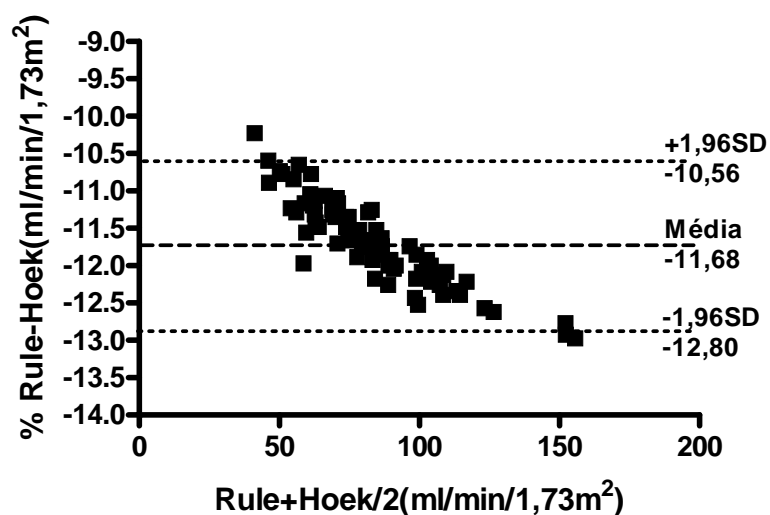


FIGURA 39- Concordância entre os valores da TFG estimada pelas fórmulas de Rule e pela fórmula de Hoek em doadores renais

TABELA 6- Análise baseada no teste de Bland-Altman das diferenças observadas nas estimativas da TFG pela depuração de creatinina e por equações baseadas na creatinina e na cistatina c, em doadores de rim

Valores estimados da TFG	Número de Pares de medidas	Diferença absoluta* ou percentual**			Valor de p***
		Média	Limites de concordância	95% Intervalo de confiança	
Ccr x CG	76	11,64 **	-32,79 a 56,07	6,46 a 16,82	0,0001
Ccr x MDRD	76	22,92**	-24,53 a 70,37	17,39 a 28,46	0,0001
Ccr x Rule	74	14,36 *	-54,85 a 83,55	6,17 a 22,54	0,0008
Ccr x Hoek	76	7,093 *	-72,25 a 86,43	-2,15 a 16,34	0,130
CG x MDRD	77	11,46**	-13,61 a 36,51	8,55 a 14,36	0,0001
CG x Rule	75	5,229 **	-57,53 a 67,97	-2,14 a 12,60	0,1616
CG x Hoek	75	-6,961 *	-64,95 a 51,03	-13,77 a -0,153	0,0452
MDRD x Rule	75	-5,614**	-60,98 a 49,76	-12,11 a 0,886	0,0894
MDRD x Hoek	75	-17,03**	-72,89 a 38,83	-23,59 a -10,47	0,0001
Rule x Hoek	75	-11,68**	-12,80 a -10,56	-11,81 a -11,55	0,0001

*** Valor de p para teste t (uma amostra) para diferenças absolutas ou percentuais normalmente distribuídas contra uma média hipotética igual a zero. Estão expressas a média das diferenças (erro sistemático), os limites de concordância e o intervalo de confiança (IC 95%) da média.

De modo semelhante com o ocorrido com os pacientes do grupo controle a média da diferença dos valores estimados da TFG por meio da depuração de creatinina em relação aos outros métodos mostrou tendência a serem positivos e se afastarem do valor zero. Para os doadores renais a melhor concordância observada entre a depuração de creatinina e os outros métodos foi com a equação de Hoek (Figura 33, tabela 6). Já as melhores aproximações observadas entre as demais fórmulas entre si ocorreram entre as equações de CG e Rule e MDRD e Rule (Figuras 35 e 37, tabela 6).

5.7. PREVALÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL NOS DOADORES RENAIIS

Ao analisar a prevalência de insuficiência renal crônica nos doadores (TFG < 60 ml/min/1,73 m², estágio 3 pela classificação do K/DOQI), observou-se que houve uma

variação significativa no número de indivíduos dados como portadores de insuficiência renal dependendo do método empregado para avaliar a função renal.

TABELA 7- Número de indivíduos com TFG < 60 ml/min/1,73 m² diagnosticados por meio da Depuração de creatinina e das estimativas da TFG por meio de fórmulas baseadas em creatinina e cistatina C.

Método	Número de indivíduos com TFG < 60 ml/min/1,73 m²	Número de indivíduos com TFG > 60 ml/min/1,73 m²	Total	p*	OR, IC (95%)
Depuração de creatinina	06	71	77	-	1 (referência)
CG	06	71	77	>0,05	-
MDRD	17	60	77	0,024	3,35 (9,04-1,24)
Rule	19	56	75	0,007	4,01(10,72-1,50)
Hoek	06	69	75	>0,05	-

*teste do Qui-Quadrado (comparando-se com os valores observados utilizando a depuração de creatinina como referência)

Em comparação com a depuração de creatinina, as fórmulas MDRD e Rule diagnosticaram um número maior de doadores com redução da Taxa de Filtração < 60 ml/min/1,73 m². (Tabela 7 e Figura 40).

Ao analisar-se a tabela 8 e a figura 40 observou-se que as fórmulas de CG, MDRD e Rule foram mais sensíveis para detectar indivíduos com redução discreta da função renal quando comparados com a medida tradicional da depuração de creatinina com coleta de urina de 24 hs.

TABELA 8- Número de indivíduos com TFG >60 e <80 ml/min/1,73 m² diagnosticados por meio da Depuração de creatinina e das estimativas da TFG por meio de fórmulas

Método	Número de indivíduos com TFG >60 e <80 ml/min/1,73m ²	Número de indivíduos com TFG <60 e >80 ml/min/1,73m ²	Total	p*	OR, IC (95%)
Depuração de creatinina	16	61	77	-	1 (referência)
CG	31	46	77	0,014	2,57 (5,25-1,26)
MDRD	34	43	77	0,003	4,82 (9,82-2,37)
Rule	33	42	75	0,004	3,0 (6,12-1,47)
Hoek	23	52	75	0,226	-

*teste do Qui-Quadrado (comparando o valor medido pela depuração de creatinina)

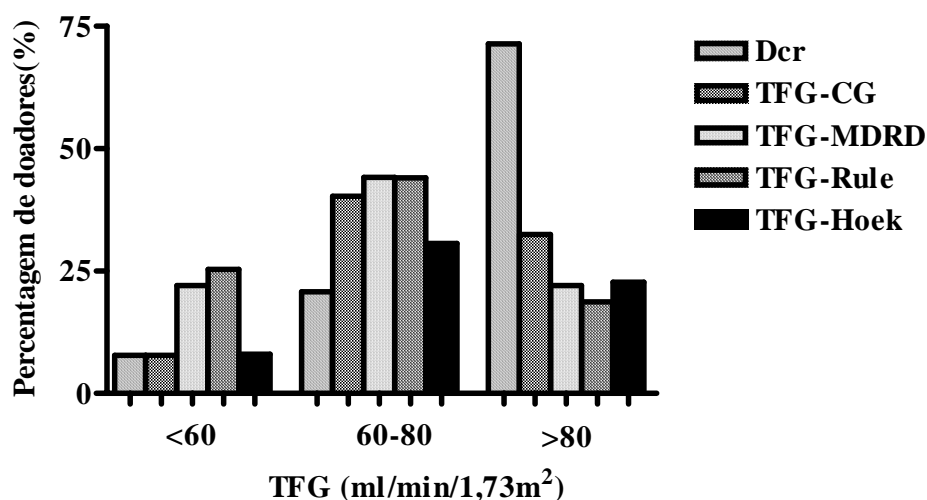


FIGURA 40- Concordância entre os diferentes métodos de aferição da TFG em 77 doadores renais, de acordo com a taxa de filtração glomerular em ml/min/1,73 m²

5.8. AVALIAÇÃO DOS DOADORES RENAIIS COM RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR MENOR QUE 60 ML/MIN/1,73 M²

O método de Rule baseado na cistatina C foi o que mais identificou doadores renais com RFG menor que 60 ml/min/m², sendo utilizado para avaliação deste grupo de indivíduos.

Na tabela 9 observamos que o IMC, a creatinina, o ácido úrico, a glicemia, o HDLc e os triglicerídeos apresentaram níveis estatisticamente superiores nos indivíduos com função renal reduzida.

TABELA 9- Comparações entre os grupos de doadores renais com ritmo de filtração glomerular maior e menor do que 60 ml/min/m², pelo método de Rule

Índices	RFG > 60 ml/min/m ² (n= 56)	RFG < 60 ml/min/m ² (n= 19)	Valor de p*
Homens/mulheres	17/39	11/8	0,061#
Com HAS/Sem HAS	11/45	8/11	0,069#
Idade (anos)	46,3 (29,25-68,58)	48,34 (28,22-68,55)	0,194
IMC (kg/m ²)	24,39 (17,69-38,68)	28,16 (23,22-41,87)	0,001
Tempo de doação (anos)	10,48 (5,36-35,9)	8,19 (4,69-22,14)	0,303
Hematócrito (%)	41,6 (29,4-54,7)	42,6 (36,8-47,3)	0,101
Creatinina (mg/dl)	1,0 (0,6-1,4)	1,1 (0,7-1,5)	0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	5,25 (2,8-7,9)	6,5 (2,8-10)	0,024
Glicemia (mg/dl)	94 (75-123)	103 (86-142)	0,004
Colesterol Total (mg/dl)	190 (127-276)	210 (139-289)	0,701
HDLc (mg/dl)	44,5 (28-74)	39 (27-55)	0,052
Triglicerídeos (mg/dl)	126 (38-507)	181 (61-592)	0,003
Microalbuminúria (mg/24hs)	9,8 (0,6-304,9)	7,0 (1,5-214,6)	0,706

Os dados estão representados como mediana. #Teste do qui-quadrado. *Teste de Mann-Whitney.

6. DISCUSSÃO

6.1 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Nesse estudo buscou-se avaliar a função renal de doadores renais com tempo de doação superior a cinco anos visando caracterizar nessa amostra a existência de indivíduos que com o passar do tempo apresentaram alguma perda funcional do rim e, ao mesmo tempo, avaliar a existência de alterações clínicas e/ou laboratoriais que permitissem classificá-los como pertencentes a grupos de fatores de risco aumentado para complicações metabólicas e cardiovasculares.

Em relação à função renal escolhemos aferir a função glomerular por meio da medida da depuração de creatinina endógena, que fornece uma estimativa razoável, mas

não precisa, do verdadeiro Ritmo de Filtração Glomerular e complementar essa avaliação com medidas indiretas da velocidade de filtração empregando equações baseadas na creatinina sérica e na cistatina C, essa última, muito promissora como marcadora precoce de disfunção renal, mas ainda de emprego restrito em nosso meio.

A nefrectomia unilateral com finalidade de doação do órgão para transplante acarreta uma redução aguda da função renal que vai adaptando-se ao longo do tempo com hipertrofia do rim remanescente e aumento da taxa de filtração por néfron, mas sem recuperação total da função prévia a doação. Assim, é muito comum o encontro de aumentos significativos da creatinina e redução de sua depuração observada nos doadores renais quando comparados a indivíduos saudáveis com os dois rins nativos, dados esses que, também, foram observados no presente estudo e compatíveis com os resultados encontrados por diversos autores na literatura mundial^{10, 13, 15, 21, 22, 24, 25, 28, 65, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 99}.

Assim como neste estudo, a maioria dos autores citados acima observou que o aumento da creatinina verificado nesta população de indivíduos é discreto, sem apresentar sintomas clínicos evidentes de insuficiência renal, persistindo a dúvida se ao longo dos anos, ocorrerá uma progressão desta disfunção renal inicial.

O modelo transversal do nosso estudo, não nos permite avaliar esta questão, mas sabe-se que apenas a utilização da creatinina e sua depuração são marcadores muito falhos na avaliação do ritmo de filtração glomerular, já que pode ocorrer lesão renal inicial apesar da manutenção da creatinina sérica estável.^{41, 42, 94}

Na prática clínica corrente e, portanto na maioria dos centros transplantadores o uso da depuração de creatinina determinado pela urina de 24 horas é o método utilizado para avaliação do ritmo de filtração glomerular após doação renal. No entanto estas amostras de urina estão sujeitas a erros de coleta, tanto para mais como para menos, o que pode prejudicar a avaliação do ritmo de filtração glomerular.

Como os doadores de rim perdem 50 % de sua massa nefrônica após a nefrectomia unilateral na ocasião da doação, a avaliação da função renal utilizando a depuração de creatinina ou a creatinina sérica torna-se prejudicada dada a secreção tubular aumentada de creatinina em indivíduos com redução da função renal. Este fato pode levar a uma falsa

impressão de função renal preservada e, portanto, detecção tardia de uma disfunção renal inicial⁵⁸.

Se a utilização da depuração de creatinina ou mesmo da creatinina sérica isoladamente, na avaliação e na busca ativa de uma diminuição precoce da função renal nos doadores de rim, pode não ter a sensibilidade suficiente para detectar diminuições incipientes da função renal, buscamos substituir esses exames por outros mais sensíveis.

Entretanto, nessa busca por exames mais fidedignos, esbarramos em outras dificuldades. Os exames considerados “padrão ouro” para essa finalidade ou são de difícil execução, como é o caso da depuração de inulina, ou são caros, exigindo equipamentos complexos e uso de substâncias radioativas e de difícil aplicação na rotina clínica diária.

No sentido de simplificar, evitando a maior fonte de erro que é a coleta adequada da urina de 24 horas, foram desenvolvidas fórmulas baseadas na creatinina e que permitem uma estimativa seja da depuração de creatinina (equação de Cockcroft-Gault) ou da Taxa de Filtração Glomerular (Fórmula do estudo do MDRD) desenvolvidas a partir de diferentes grupos populacionais e de pessoas com os dois rins nativos.

A fórmula de CG foi deduzida a partir da análise de 249 indivíduos em uma população predominantemente masculina e sem informação sobre estado de saúde⁴⁶. Tem como objetivo prever a depuração de creatinina de 24 horas e não o RFG, sendo esperado pobre desempenho nos doadores renais e superestimação da depuração de creatinina em obesos e indivíduos com sobrepeso devido ao uso do peso corporal no numerador da equação.

A fórmula do MDRD para estimar o RFG é ajustada para superfície corporal (1,73 m²) e foi desenvolvida a partir de 1628 indivíduos não diabéticos com doença renal crônica⁴³, objetivando o diagnóstico de IRC. Apesar da equação MDRD já fornecer os resultados corrigidos para a superfície corporal e de ter sido amplamente utilizada em diversos estudos com boa concordância com métodos “padrão ouro”, uma de suas principais dificuldades reside no fato de que esta fórmula exige correção para fator racial e em nossa população há uma intensa miscigenação de raças e, portanto sempre aparece dificuldade em categorizar indivíduos brasileiros quanto à raça, o que tem prejudicado seu uso em sua formulação original.

Acresce a este fato que a população alvo deste estudo é composta de nefrectomizados, e tais que equações não foram posteriormente validadas para a população de doadores, mas apesar disso são amplamente utilizadas no acompanhamento clínico destes indivíduos⁴⁴.

Poucos estudos na literatura utilizaram exames considerados padrão ouro, como *clearance* de inulina, ou testes equivalentes como Ioexol, ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA para determinar o grau de disfunção renal destes indivíduos pelo fato de serem métodos caros, demorados, de difícil execução técnica e com uso de substâncias exógenas tornando-os incompatíveis para a rotina de monitorização e usados apenas em casos selecionados⁹⁶.

Warnick e colaboradores²¹ utilizaram a inulina na avaliação do RFG de 187 doadores e evidenciaram uma média de 66 ml/min/1,73 m², ou seja, 44% menor que o obtido pela depuração de creatinina nos mesmos indivíduos, que foi de 85 ml/min/1,73 m².

Assim como, na maioria dos estudos disponíveis na literatura, não foi possível a avaliação da função renal por este método em nosso estudo; no entanto, novas perspectivas de avaliação da função renal por métodos mais baratos e mais fidedignos que aqueles baseados na creatinina vêm sendo utilizados na prática clínica corrente.

A cistatina C é um destes novos marcadores, com indicação precisa para identificar estados precoces de disfunção renal, ainda não detectável pelos métodos baseados na creatinina. Segundo Hojs e colaboradores⁹⁶, a cistatina C é confiável na avaliação do RFG em indivíduos com disfunção renal precoce (estágios 2 e 3 do K/DOQI), e tem melhor correlação com o RFG medido pelo ⁵¹Cr-EDTA que a creatinina isoladamente e aplicada nas fórmulas do CG e MDRD. Na população de doadores renais poucos estudos foram feitos utilizando-se a cistatina C^{95,13}.

No presente estudo, as fórmulas baseadas na creatinina (MDRD e CG) foram aplicadas no grupo controle e comparadas com a medida do RFG estimado pela depuração de creatinina na urina de 24 horas. Observamos valores de mediana similares entre os métodos baseados na creatinina. No entanto ao avaliarmos a concordância entre estes métodos nos indivíduos normais, observamos também que a depuração de creatinina superestimou os valores da TFG e apresentou melhor concordância com a fórmula de Hoek (p=0,130). Entre as equações observamos boa concordância entre o CG e Rule (p=0,161).

Essas fórmulas baseadas na creatinina têm sido aplicadas em diferentes estudos clínicos e epidemiológicos e utilizadas como critério de identificação de insuficiência renal em diferentes populações, e servem como guia de diretrizes clínicas com boa concordância de valores para finalidades clínicas, alguns estudos mostrando a superioridade da equação do estudo MDRD em relação à fórmula CG^{97,98}.

As discrepâncias observadas entre as duas equações que se baseiam na creatinina sérica observadas aqui e em alguns estudos podem, conforme comentado anteriormente dever-se a concepção original das duas equações que se originaram de populações diferentes e ainda das dificuldades da aplicação da equação do estudo MDRD na população brasileira que é bastante miscigenada.

Em nosso pequeno grupo de indivíduos sadios a equação de CG baseada na creatinina apresentou boa concordância com a fórmula de Rule baseada na cistatina C, e desse modo podem ser intercambiáveis na avaliação renal desses indivíduos, sem a necessidade de coleta de urina de 24 horas, que é trabalhosa e uma fonte de erro metodológico. Desse modo, embora nossa amostra de indivíduos normais seja pequena para esse tipo de avaliação os dados sugerem que a depuração de creatinina e a fórmula de Hoek apresentaram tendência a superestimar o RFG e que as fórmulas de CG e a fórmula de Rule podem ser utilizadas com finalidades clínicas, com razoável concordância para estimar o RFG.

Em nosso estudo, evidenciamos redução da função renal nos doadores de rim, tendo como base os métodos baseados na creatinina, estando de acordo com o estudo realizado por Louvar e colaboradores⁹⁶. No entanto, este autor ao comparar o RFG avaliado pelo MDRD e CG com o RFG medido pelo ioexol evidenciou que o MDRD subestima enquanto que o CG superestima o RFG nos doadores renais; o mesmo achado foi verificado por Ibrahim e colaboradores⁴⁷. Ambos os autores concordaram com o fato de que as duas fórmulas têm variações aceitáveis para determinação do RFG em doadores renais e que podem ser utilizadas na avaliação da função renal de rotina dos doadores como triagem para disfunção renal, sendo este achado também descrito por outros autores¹⁶.

Em nosso estudo, tanto a depuração de creatinina, quanto a estimativa do RFG pela equação de Hoek mostraram uma superestimativa da real função renal dos doadores e em nossa amostra, não foram métodos adequados para detectar os indivíduos com redução leve

a moderada da função. Já, as fórmulas de CG e Rule foram comparáveis e detectaram de modo semelhante indivíduos com perda leve da função renal. Entretanto, a fórmula de CG não se mostrou adequada para detectar os indivíduos com RFG menor do que 60 ml/min/1,73 m². Já a fórmula do estudo MDRD apresentou boa concordância com a fórmula de Rule e detectou muito bem os doadores com perda leve de função renal e também aqueles com RFG menor do que 60 ml/min/1,73 m², muito semelhante ao observado com a equação de Rule. A fórmula de Rule que utiliza a cistatina C como substância marcadora da função renal pode substituir com vantagens a fórmula de CG e do MDRD, pois além de apresentar maior efetividade em detectar os doadores com redução leve a moderada da função renal, também se mostrou precocemente alterada em relação aos outros métodos no grupo de indivíduos com maior risco cardiovascular, como os hipertensos e com dislipidemia (Tabelas 3 e 4).

Tendo como base a avaliação da função renal utilizando-se a cistatina C, observamos que esta foi significativamente maior no grupo de doadores renais ($p=0,001$). Do mesmo modo, a sua utilização nas equações de Rule e Hoek evidenciou RFG reduzido quando comparado com os indivíduos do grupo controle, com valores de p estatisticamente significantes (ambos com $p=0,001$), dados estes que estão de acordo com o estudo realizado por Gossman e colaboradores¹³ que também identificaram aumento da média da cistatina C nos doadores renais.

Nossos dados concordam parcialmente com os resultados descritos por Louvar e colaboradores⁹⁵ onde a avaliação da filtração glomerular realizada com base na cistatina C plasmática, pelas fórmulas de Hoek e Rule, mostrou-se equivalente ao RFG estimado pelo MDRD, e superior em precisão quando comparadas com o CG, apesar do Rule subestimar e o Hoek superestimar a função renal em doadores de rim quando comparados ao Ioexol.

Da análise comparativa das estimativas do RFG nos doadores renais podemos concluir que a depuração de creatinina superestimou a função renal e que as fórmulas de Rule e do MDRD evidenciaram mais precocemente reduções no RFG e se mostraram mais compatíveis com os valores esperados para indivíduos nefrectomizados, sendo alternativas válidas para acompanhamento da função renal nessa população.

6.2 AVALIAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA RENAL NOS DOADORES

Neste estudo não foi encontrado nenhum paciente com depuração de creatinina < 40 ml/min/m², ou seja, com estágios 4 e 5 de Insuficiência Renal Crônica. Estes achados são compatíveis com os da literatura, que mostram que um pequeno número de doadores desenvolve Insuficiência Renal Crônica grave após doação^{13,16, 18, 22, 24, 37, 66, 100}.

A prevalência de Insuficiência Renal na população de doadores foi estimada tanto pelas fórmulas baseadas na creatinina quanto pelas calculadas através da cistatina C, e observou-se que as equações de Rule e MDRD identificaram um maior número de indivíduos com TFG menor que < 60 ml/min/1,73 m². Estes achados são compatíveis com o estudo de Louvar e colaboradores⁹⁵ que também encontraram nestas duas fórmulas maior eficácia em detectar indivíduos no estágio 3 de Insuficiência Renal.

Outro achado compatível com este mesmo estudo é que a fórmula de Hoek foi a que menos identificou indivíduos neste estágio de classificação do KDOQI, sendo a maioria dos participantes classificados com TFG > 60 ml/min/1,73 m² por esta fórmula, corroborando para o achado deste grupo que sugere que esta equação superestima função renal de doadores⁹⁵.

Pelo fato da fórmula de CG ter sido idealizada para estimar a depuração de creatinina os valores obtidos por meio dessa fórmula tenderam a acompanhar as estimativas da depuração de creatinina e superestimar os valores do RFG. Por causa desse fato a fórmula CG não mostrou eficácia na identificação dos doadores renais com RFG < 60 ml/min, apontando apenas 06 indivíduos nessa condição, semelhantemente ao ocorrido com a depuração de creatinina. Já as equações do estudo MDRD e de Rule identificaram 17 e 19 indivíduos respectivamente, com redução da função renal.

A depuração de creatinina foi o método que mais identificou doadores com TFG $>$ maior que 80 ml/min/1,73 m², sugerindo que a função renal medida pela coleta da urina de 24 horas realmente subestima o diagnóstico de disfunção renal nesta população, achados estes compatíveis com a meta-análise de Ommen e colaboradores⁵⁸.

Na busca ativa por doadores renais com redução discreta da função renal (depuração entre 60 e 80 ml/min) as fórmulas de Rule e do MDRD identificaram mais indivíduos nessa

condição, destacando sua aplicação na identificação precoce da insuficiência renal incipiente nesse grupo de indivíduos nefrectomizados⁹⁵.

6.3 DOAÇÃO RENAL E GÊNERO

Na avaliação dos doadores renais segundo o sexo, verificamos que o nível sérico de creatinina apresentou-se superior nos homens, em seu uso isolado para avaliação da função renal, resultado similar aos de Goldfarb e colaboradores⁹³.

No entanto quando avaliado o RFG pela medida da depuração de creatinina e estimado por fórmulas baseadas na creatinina, a redução mais acentuada da função renal em homens não foi estatisticamente significativa, sugerindo não existir influência do gênero na piora da função renal após doação quando avaliados por estes métodos. Tais dados são opostos aos de Sesso e colaboradores⁸⁸ que identificaram o sexo feminino como preditor de piora da função renal e de Tapson e colaboradores²⁸ que verificaram valores menores de RFG em homens, avaliados pela depuração de creatinina.

Na avaliação da função renal com base na cistatina C, observou-se uma redução da função renal mais acentuada em homens com a utilização da fórmula de Rule.

O sexo masculino apresentou resultados significativamente piores em relação ao sexo feminino, quando observados valores de ácido úrico, HDL colesterol e glicemia.

Em nosso estudo a microalbuminúria não apresentou diferença significativa entre os gêneros, apesar de quatro estudos mostrarem maior nível de proteinúria em homens^{14, 22, 26, 37}.

Não observamos diferença estatística em relação ao número de hipertensos diagnosticados em ambos os sexos, ao contrário Hakim e colaboradores¹⁴ evidenciaram maior proteinúria e hipertensão em homens.

Entretanto os índices CT/HDLc e TG/HDLc de risco cardiovascular apresentaram-se mais elevados nos homens, indicando maior risco cardiovascular nos doadores do gênero masculino.

6.4 MICROALBUMINÚRIA

A microalbuminúria é definida como a presença de 30 a 300 mg de albumina na urina de 24 horas, ou uma taxa de excreção de 20 a 200 µg de albumina por minuto⁵⁶.

O mecanismo fisiopatológico que explicaria a microalbuminúria está embasado em um processo inflamatório sistêmico que levaria a uma disfunção endotelial e um conseqüente aumento da permeabilidade capilar. A utilização desse marcador pode ser feita ainda em pacientes hipertensos, pois ele está associado à morbimortalidade nesse grupo de pacientes e é marcador prognóstico na terapia clínica^{56, 60, 61}.

Os estudos são contraditórios em relação ao uso da microalbuminúria como marcador de lesão renal nos doadores de rim. Borchhardt e colaboradores encontraram após 72 meses de doação discretas alterações na permeabilidade da membrana glomerular do rim remanescente de 22 doadores, com função renal preservada²⁰.

A maioria dos estudos evidenciou aumento da proteinúria^{13, 14, 16, 19, 18, 21, 22, 25, 26, 37, 64, 91, 93, 99, 100} e microalbuminúria^{13, 15, 21, 26} em um número e níveis variáveis de doadores renais, mas a grande maioria mostra não haver aumento significativo da excreção de proteínas urinárias após doação renal^{13, 14, 15, 19, 20, 21, 22, 26 27, 22, 37, 66, 93, 101}.

No entanto a natureza e a significância clínica deste aumento não estão completamente esclarecidas. Os dados são contraditórios e não se pode afirmar se este aumento se deve à lesão endotelial ocasionada pela hiperfiltração pós nefrectomia¹³. Alguns autores constataram ausência de correlação entre microalbuminúria e hipertensão arterial, idade, IMC, tempo de doação ou magnitude do aumento da pressão arterial ou queda da filtração glomerular^{13, 14, 18, 21, 22}. Outros como Fehrman-Ekholm e colaboradores verificaram que a proteinúria presente em 12% dos doadores estudados, estava relacionada com a hipertensão arterial e com ritmo de filtração glomerular reduzido¹⁶.

Em nosso estudo houve uma grande variação no nível de excreção das proteínas urinárias no grupo dos doadores quando comparado aos controles (medianas de 15 mg/24 horas, variando de 2,9-28 mg/24 horas nos doadores e 8,9 mg/24 horas, variando de 0,6-304,9 mg/24 horas nos controles), no entanto estes dados não apresentaram significância estatística ($p=0,96$), nem mesmo quando avaliados segundo o gênero, sendo que estes dados estão de acordo com a meta-análise realizada por Kasiske e colaboradores³⁷.

Entretanto, no presente trabalho, a microalbuminúria, conforme discutido em seguida, foi mais elevada nos doadores hipertensos com significância estatística e mostrou associação com a presença da hipertensão arterial.

6.5 HIPERTENSÃO ARTERIAL E DOAÇÃO RENAL

Dentre os setenta e sete doadores renais avaliados, a prevalência de hipertensão arterial foi de 25,97%, percentual compatível com a prevalência global de hipertensão arterial que é de 26%, segundo as diretrizes Brasileiras de hipertensão arterial⁸².

A prevalência da hipertensão arterial por sexo não foi significativa, estando de acordo com a literatura mundial que não sugere o sexo como fator de risco isolado para hipertensão arterial⁸². Em doadores renais poucos estudos evidenciaram uma maior frequência de hipertensos no sexo masculino^{14, 16, 26}.

Nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁸² sugere-se que, dentre os fatores de risco para a hipertensão arterial, a obesidade pode ser responsável isoladamente por 20 a 30% dos casos de hipertensão arterial, mas que, apesar desta associação, nem todos os obesos tornam-se hipertensos. Neste estudo, o grupo de hipertensos apresentou IMC significativamente maior que os não hipertensos ($p = 0,001$).

O grupo de doadores renais hipertensos apresentou além do IMC; idade, ácido úrico, níveis de triglicerídeos, relação colesterol total-HDL, e triglicerídeos-HDL superiores aos encontrados nos indivíduos do grupo controle com significância estatística, estando de acordo com a prevalência de fatores de risco para hipertensão descrita para a população geral de hipertensos⁸².

O aumento da idade como fator de risco para desenvolvimento da hipertensão arterial em doadores renais também foi identificado por outros estudos^{16, 27}. Nossos resultados apontam para uma média de idade significativamente superior no grupo de doadores considerados hipertensos.

Em doadores renais inúmeros trabalhos relataram aumento significativo dos níveis de pressão arterial após a doação renal^{10, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 66, 91, 92, 93}, quando comparados a valores de pressão arterial pré-doação ou ao grupo controle constituído de

potenciais doadores. Outros trabalhos também verificaram níveis elevados de pressão arterial em doadores renais com prevalência similar a população geral^{16, 18, 22, 25, 64}.

A presença de excreção aumentada de proteínas urinárias, como marcador de hipertensão arterial foi descrita por alguns autores. Em nosso estudo observou-se uma grande variação entre os valores de microalbuminúria entre os doadores não hipertensos e hipertensos com valor de p com significância estatística ($p = 0,027$). Com a utilização de um modelo de regressão logística, a microalbuminúria foi associada a hipertensão arterial como uma variável independente ($p = 0,011$). Na literatura mundial os dados são contraditórios, sendo que alguns trabalhos evidenciaram presença de micro ou macroproteinúria mais elevada em doadores renais hipertensos^{14, 16, 26, 64} e outros não^{18, 24}.

O tempo de doação renal, sexo, creatinina e cistatina C não foram fatores de risco identificados neste estudo para desenvolvimento de hipertensão arterial.

Alguns estudos sugerem que níveis mais elevados de hipertensão arterial ocorrem naqueles doadores renais que já eram hipertensos no momento^{14, 15, 29, 68} da doação. Apesar de não ter sido um dos objetivos deste estudo comparar os doadores com sua avaliação pré doação, o Serviço de Transplantes do HBDF tem como protocolo pré transplante excluir candidatos a doação com níveis elevados de pressão arterial. Portanto, todos os indivíduos aqui avaliados eram normotensos na ocasião da doação renal.

A função renal dos doadores hipertensos não se apresentou reduzida em relação aos não hipertensos pelos métodos avaliados pela creatinina, medida na urina de 24 horas ou calculada por fórmulas. Apenas a fórmula do MDRD apresentou tendência estatística ($p = 0,08$) à diminuição da função renal neste grupo. De acordo com Gossman¹³ e colaboradores, também não houve associação significativa entre perda de função renal e aumento da pressão arterial, proteinúria ou tempo de doação, avaliados por métodos baseados na creatinina. Outros estudos também não evidenciaram associação entre redução de RFG e aumento de pressão arterial^{16, 27, 88}.

No entanto, a avaliação da TFG pelas fórmulas baseadas na cistatina C apresentou valores estatisticamente significantes e menores de função renal quando comparados aos doadores não hipertensos, podendo indicar que o uso da cistatina C como substância marcadora na avaliação da função renal pode identificar alterações mais precoces da função

renal nos hipertensos. Esses dados não foram, entretanto, observados por Gosmann¹³ e colaboradores.

6.6 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR

A uninefrectomia pode aumentar certos fatores de risco cardiovasculares e, portanto aumentar o risco de eventos cardiovasculares em doadores renais saudáveis. Este tópico não tem sido bem estudado especificamente na literatura⁵⁸.

A síndrome metabólica é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular que conferem um aumento da mortalidade cardiovascular em cerca de 2,5 vezes e da mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes. Exemplos destes fatores de risco são: Obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial⁸⁰.

Embora a frequência exata de prevalência da síndrome metabólica seja desconhecida, sabe-se que sua frequência aumenta com a idade e que está mais difundida na população adulta de países desenvolvidos. Estima-se que 20 a 25 % da população adulta mundial tenham síndrome metabólica. No Brasil a prevalência desta síndrome não está bem estabelecida, pois não foi realizado nenhum estudo com levantamento populacional⁸⁰.

A frequência da síndrome metabólica é variável não só conforme a idade, mas também com sexo e etnia da população estudada. Não existem dados na literatura sobre a prevalência de síndrome metabólica na população de doadores renais. Em nossa pequena amostra de 77 doadores a frequência foi de 24,77%, similar a esperada para população mundial.

O risco cardiovascular é maior com o aumento da pressão arterial, mesmo quando esta se encontra em valores abaixo dos níveis considerados para hipertensão arterial^{74, 75, 76}. No estudo Framingham, mulheres e homens com pressão arterial normal alta (PAS de 130 a 139 e PAD de 80 a 89) tiveram 60 e 150%, respectivamente, mais chance de eventos cardiovasculares que aqueles com pressão arterial menor que 120/80mmhg⁶³. Este estudo demonstrou ainda que 2,4 mmhg de aumento na PAS após uninefrectomia pode elevar o risco cardiovascular em 1,9% em 10 anos³⁷. Como mostrado anteriormente 25,97% dos doadores renais deste estudo, são considerados hipertensos (PA \geq 140/90mmhg), e se incluirmos os com pressão arterial normal alta este número aumenta para 32,46%.

Níveis séricos anormais de lipídeos são marcadores de risco cardiovascular. Aumento das taxas de LDL colesterol e triglicerídeos e redução no HDL colesterol, isoladamente aumentam o risco cardiovascular em aproximadamente duas vezes, em adultos saudáveis⁷⁷.

Pela própria definição da síndrome metabólica, nos doadores renais portadores da mesma, os níveis de HDL colesterol se apresentaram significativamente menores que nos doadores sem síndrome metabólica ($p=0,05$) e os triglicerídeos com níveis significativamente superiores ($p=0,001$) aos que não apresentavam síndrome metabólica.

Tipicamente à medida que a função renal diminui ocorre elevação do LDL e triglicerídeos e redução do HDL. No entanto não está claro qual o nível de perda de função renal que ocasiona significativamente a dislipidemia⁷⁸. Modelos animais sugerem que o aumento dos lipídeos é resultado da nefrectomia por si só. Um estudo realizado por Suganuma e colaboradores evidenciou que a deficiência de apolipoproteína-E em ratos hiperlipêmicos submetidos à nefrectomia, parece estar relacionada com o aumento do colesterol total mesmo na presença de creatinina normal⁷⁹.

Em nosso estudo os doadores renais, considerando ambos os gêneros, apresentaram risco cardiovascular aumentado pela presença de níveis sanguíneos mais elevados de triglicérides e mais reduzidos de HDLc, em relação aos indivíduos saudáveis. Os índices de Castelli I e II foram mais elevados nos doadores indicando maior risco cardiovascular nesse grupo de pessoas.

Nos hipertensos e nos que preencheram os critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica e naqueles doadores com insuficiência renal ($TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) quando comparados com os seus respectivos pares também apresentaram níveis alterados do perfil lipídico e dos índices aterogênicos indicando que esses subgrupos de doadores apresentam maiores riscos de desenvolvimento futuro de complicações cardiovasculares.

O surgimento da microalbuminúria em valores acima dos considerados normais é a expressão laboratorial de uma disfunção endotelial difusa e não apenas renal⁶⁰.

A microalbuminúria é considerada um marcador com valor preditivo de morbidade e mortalidade cardiovascular e de progressão da doença renal em indivíduos de alto risco como diabéticos e hipertensos¹⁰¹.

A maioria dos estudos com doadores renais tem mostrado pequenos aumentos nos níveis de excreção urinária de albumina, alguns poucos com significância estatística^{13, 15, 21, 26}. Neste estudo apesar de não observarmos significância estatística, os níveis de microalbuminúria apresentaram-se maiores naqueles doadores com síndrome metabólica.

Os dados da literatura sobre a presença microalbuminúria em doadores renais são contraditórios. Não se sabe ao certo porque alguns uninefrectomizados apresentam micro ou macroproteinúria e outros não.

Alguns estudos incluindo o nosso, como já citado, verificaram que doadores hipertensos apresentam maiores níveis de excreção de proteínas, outros não.

Praga e colaboradores¹⁰² identificaram que uninefrectomizados por diferentes causas associados à obesidade, apresentaram proteinúria significativamente superior aos demais. Ao contrário de Teixeira e colaboradores que ao avaliarem 36 doadores renais e dividi-los em obesos e não obesos, não encontraram diferença significativa na excreção de proteínas urinárias entre os grupos¹⁰¹.

A obesidade é um importante fator de risco para eventos cardiovasculares e morte⁵⁸. O risco individual de desenvolver obesidade aumenta com a idade⁵⁸ e esta afirmação também é verdadeira para doadores^{15, 23, 64, 65}.

Neste estudo de um modo geral, foi observado alto valor de mediana do IMC (25,8 Kg/ m²). Este fato acentuou-se conforme o esperado, naqueles portadores de síndrome metabólica (30,1 Kg/ m²), significativamente superior aos doadores renais sem síndrome metabólica (24,4 Kg/ m²). Houve diferença estatística marginal (p = 0,073) da mediana de idade observada entre doadores renais com síndrome metabólica e sem síndrome metabólica, com tendência aos primeiros terem idade mais avançada.

Apesar dos consensos considerarem ser importante o estímulo para a perda de peso e mudança no estilo de vida para os doadores renais obesos, não há evidência de que este fato diminua o risco para aqueles doadores que se encontram acima do peso⁵⁸.

Alguns estudos têm estabelecido que a mortalidade e o risco cardiovascular aumentam em indivíduos com Insuficiência Renal Crônica, mesmo em estágios iniciais e que este risco cresce à medida que o RFG cai^{70,71,72,73}.

A maioria dos doadores renais vivos tem depuração de creatinina em torno de 70 a 90 ml/min/1,73m², enquanto que doadores renais mais velhos ou aqueles indivíduos com

fatores de risco cardiovascular podem ter RFG de 60 ml/min/1,73m² ou menos^{58, 70, 71, 72, 73}. Em nosso estudo, evidenciamos que doadores renais com síndrome metabólica e, portanto maior risco cardiovascular tem depuração de creatinina com mediana de 85,7 ml/min/m² e se o RFG for estimado pelas fórmulas do MDRD, CG, Rule e Hoek, o RFG deste grupo de doadores, é menor ainda 65,3; 78,1; 66,2 e 74,4 ml/min/1,73m² respectivamente.

Devido a esta redução da função renal em associação com o fato da presença de um rim solitário, muitos doadores podem ser classificados nos critérios de doença renal crônica⁵⁸.

No *Second Nacional Health and Nutrition Examination Survey*, pessoas com um RFG estimado menor que 70 ml/min/1,73 m² tiveram 64% maior risco para morte por doença cardiovascular que aqueles com RFG maior que 60 ml/min/1,73m²⁷⁰.

A cistatina C vem sendo considerada um marcador de doença cardiovascular, melhor que a creatinina. Esta última parece apresentar associação linear com risco cardiovascular apenas quando seus valores são maiores que 1,3 mg/dl ou mais¹⁰³. Em idosos, observou-se maior risco de morte por causas cardiovasculares naqueles indivíduos com cistatina C maior que 1 mg/l¹⁰³.

Nos doadores renais, classificados como portadores de síndrome metabólica que sabidamente tem risco cardiovascular mais elevado, a mediana de cistatina C não foi significativamente superior a daqueles doadores sem síndrome metabólica, ambos os grupos são tidos como baixo risco, por este parâmetro. Apenas a estimativa do RFG nesse grupo de doadores com alterações metabólicas foi significativamente menor quando comparada com a observada nos doadores sem a síndrome quando avaliada por meio das equações de Rule e Hoek baseadas na cistatina C.

Um grande estudo avaliou 5083 pacientes com Insuficiência Renal Crônica estágios 1 e 2 e obesidade, e observou associação forte entre obesidade e aumento de cistatina C sérica independente de pressão arterial, índice colesterol total/HDL, PCR e DM, sugerindo que o excesso de peso pode ser um fator de risco independente para doença renal crônica em fase inicial¹⁰⁴.

Diante deste fato, pode-se esperar que os doadores renais portadores de síndrome metabólica com IMC médio de 30,1 Kg/ m², apresentem maior risco de desenvolver doença renal crônica. Apesar de não ter sido observado diferença entre os níveis séricos de cistatina

C entre os doadores com e sem síndrome metabólica, vale ressaltar que as taxas de cistatina C dos doadores de um modo geral, quando comparadas a dos controles apresentaram-se significativamente maiores no grupo de doadores renais.

O papel do ácido úrico como um fator de risco independente para o aumento do risco cardiovascular tem sido controverso. Vários estudos têm mostrado associação entre ácido úrico e doença cardiovascular, assim como mortalidade, na população geral. Esta associação tem sido descrita como independente em alguns estudos, mas na maioria das vezes é relacionada a outros fatores de risco cardiovasculares já estabelecidos como: hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e hiperglicemia¹⁰⁵.

Dois terços do ácido úrico plasmático são normalmente excretados pelos rins. Em pacientes com insuficiência renal crônica progressiva, sua eliminação é aumentada pelo trato gastrointestinal como mecanismo compensatório, mas apesar disto uma retenção é esperada¹⁰⁵.

Existe uma associação entre hiperuricemia com hipertensão e síndrome metabólica, sendo que ambas as condições são frequentemente encontradas em indivíduos com Doença Renal Crônica¹⁰⁵. Um estudo prospectivo recente evidenciou que a hiperuricemia pode ter um papel na doença renal, pois neste estudo o uso do alopurinol foi associado com um significativo retardo da progressão da doença renal naqueles pacientes com hiperuricemia e insuficiência renal¹⁰⁶.

Em um estudo experimental em ratos com doença renal preexistente (remoção de um rim inteiro e dois terços do outro), foi induzido hiperuricemia em um grupo, acarretando piora dramática das lesões renais quando comparados com o outro grupo sem hiperuricemia, sugerindo que esta alteração pode não só causar lesão renal como exacerbar uma lesão preexistente¹⁰⁷.

Em nosso estudo o ácido úrico mostrou valores significativamente maiores no grupo com síndrome metabólica ($p = 0,001$) e quando avaliado pela técnica de regressão logística apresentou associação positiva ($p = 0,018$ e $OR = 2,60$) com os indivíduos deste grupo de doadores. Se os níveis de ácido úrico forem avaliados isoladamente sem dividir o grupo de doadores renais em portadores ou não de síndrome metabólica, não observamos diferença estatística significativa entre os valores de ácido úrico dos doadores renais e grupo controle. Por outro lado, no grupo de doadores hipertensos o ácido úrico foi significativamente maior

que nos não hipertensos ($p = 0,01$) sugerindo que o ácido úrico seja um fator de risco adicional naqueles doadores com risco cardiovascular aumentado por outros fatores, mas não um marcador isolado.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A pequena amostra de doadores renais estudados ($n = 77$) deveu-se à dificuldade de localização dos pacientes devido a registros hospitalares antigos e desatualizados. Este número engloba apenas aproximadamente 25% dos doadores renais vivos compatíveis com o protocolo deste estudo, submetidos a doação renal do serviço de transplante renal do Hospital de Base do Distrito Federal – HBDF.

A pequena amostra do grupo controle deveu-se a dificuldade de seleção dos pacientes no serviço de transplante renal do HUB, que ainda é de pequeno porte.

Outra grande limitação foi não dispormos de um dos métodos de avaliação da função renal considerado padrão ouro para servir de referência. A comparação foi feita com a depuração de creatinina na urina de 24 horas, que é comumente usado nos hospitais brasileiros e que como já discutido, está sujeito a inúmeras falhas, principalmente na avaliação de indivíduos nefrectomizados ou com outras disfunções renais.

Em dois pacientes não foi possível a dosagem de cistatina C plasmática por dificuldades técnico-laboratoriais.

8. CONCLUSÕES

Nos doadores renais com tempo de doação acima de 05 anos em relação aos indivíduos saudáveis foram observadas as seguintes alterações:

- Uma elevação dos níveis séricos da creatinina e da cistatina C.
- Uma redução significativa e concordante dos valores do RFG estimados por meio da depuração de creatinina, e pelas fórmulas de CG, MDRD, Rule e Hoek.
- Um aumento dos níveis séricos dos triglicérides e uma redução dos níveis séricos do HDLc.
- Um aumento dos índices CT/HDLc e TG/HDL.

Esse conjunto de dados indica uma redução da função renal e um aumento do risco cardiovascular nos indivíduos nefrectomizados.

No grupo dos doadores renais na comparação entre os gêneros foram observados:

-Os doadores do gênero masculino apresentaram valores da creatinina, do ácido úrico, da glicemia de jejum, mais elevados do que os doadores mulheres. Também os doadores homens apresentaram valores de HDLc mais reduzidos e índices CT/HDLc e TG/HDLc mais elevados do que nas doadoras.

-A cistatina C mostrou-se mais elevada nos homens com significância marginal ($p=0,086$) e o RFG estimado pela fórmula de Rule foi significativamente menor nesse gênero em comparação com as mulheres.

O conjunto desses achados indica a presença de redução da função renal mais acentuada nos homens e um maior risco cardiovascular em relação aos doadores do gênero feminino.

No grupo de doadores renais hipertensos foram observados:

- A prevalência de Hipertensão arterial nos doadores foi de 26%, semelhante à observada na população geral, mas os doadores hipertensos foram mais idosos e apresentaram IMC e ácido úrico além da glicemia de jejum mais elevados.

- Também, os doadores hipertensos apresentaram triglicérides e índices CT/HDLc e TG/HDLc mais elevados quando comparados aos não hipertensos.

- A função renal avaliada pelas fórmulas do MDRD e Rule foi mais reduzida

- A microalbuminúria associou-se com a presença da hipertensão arterial.

O conjunto dos dados observados em relação à hipertensão e doação renal indica que os doadores hipertensos exibem uma função renal mais reduzida, um risco cardiovascular aumentado e uma associação com a presença de microalbuminúria.

No grupo de doadores renais com insuficiência renal estágios 2 e 3:

-A depuração de creatinina na urina de 24 horas e o RFG estimado pela equação de Hoek apresentaram tendência a superestimar a função renal neste grupo de pacientes.

-A fórmula do MDRD, apesar de não corrigida para a raça foi dentre as equações baseadas na creatinina a que mais identificou pacientes com $RFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

- A cistatina C plasmática é um marcador de função renal promissor na avaliação da função renal de doadores de rim, posto que aplicada na equação de Rule foi a que mais identificou doadores nestes estágios de insuficiência renal.

- As fórmulas do MDRD e a de Rule mostraram-se boas alternativas para detecção de casos de insuficiência renal leve e moderada e acompanhamento em longo prazo nos doadores renais.

- Os doadores que apresentaram RFG menor que $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ estimado pela fórmula de Rule, apresentaram aumento significativo dos seguintes fatores de risco cardiovascular: IMC, creatinina, ácido úrico, triglicérides e glicemia elevados e HDLc reduzido.

No grupo de doadores renais com síndrome metabólica:

- A prevalência de Síndrome Metabólica foi de 24,6% no grupo de doadores renais, um valor semelhante ao observado em diferentes populações analisadas.

-Apresentaram redução do RFG apenas quando avaliado pela fórmula de Rule.

-O ácido úrico apresentou-se elevado naqueles doadores com síndrome metabólica e deve ser considerado como um possível marcador para doadores com risco cardiovascular aumentado

Considerações Finais:

Diante do exposto vale ressaltar que estas alterações foram observadas em uma pequena amostra de doadores renais de um único centro transplantador brasileiro, e que apesar de incipientes devem ser encaradas como um alerta não só para função renal remanescente, mas para o estado geral de saúde dos doadores renais vivos.

Salientamos ainda que dos 77 indivíduos avaliados apenas 03 encontravam-se em acompanhamento médico regular, o que é um dado muito preocupante já que a média de tempo de doação destes pacientes é de apenas 12 anos e de 47,3 anos de idade. Sabendo-se que as alterações renais nos doadores aparecem principalmente após a segunda década de doação e considerando-se a expectativa de vida de 74 anos da população brasileira, como estará a saúde destes indivíduos daqui a 30 anos?

Sugerimos, a exemplo do que ocorre em países desenvolvidos, a criação de um registro nacional de doadores de rim, com o objetivo de identificar o destino destas pessoas, já que não só a insuficiência renal deve ser considerada um mau desfecho, mas também o

aumento da morbimortalidade destes indivíduos que eram completamente saudáveis antes da doação.

Também ressaltamos a necessidade de se determinar obrigatoriedade, por parte dos gestores de política de saúde pública, do acompanhamento ambulatorial com nefrologista para os doadores de rim, além da determinação de um protocolo único para seleção de doadores renais vivos.

Os estudos relacionados na literatura são sempre avaliações de centros únicos de transplante renal, cada um com sua rotina própria de seleção de doadores e a maioria incluindo indivíduos com grande variação de tempo de doação (de poucos meses a anos), o que justifica resultados tão diferentes e limita a interpretação dos dados disponíveis.

Um estudo multicêntrico nacional com grande número de doadores seria de grande importância para se obter uma avaliação mais precisa e completa das implicações a médio e a longo prazo da doação renal em nosso meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merrill J.P, Murray J.E, Harrison J.H, Guild W.R. **Successful homotransplantation of human kidney between identical twins.** JAMA, 1956, 160: 277-282.
2. Cecka J.M. **The UNOS renal transplant registry.** Clin Transplant, 2001, 1-18.
3. Simmons R.G, Abress L, et al. **Quality-of-life issues for end stage renal disease patients.** Am J Kidney Dis, 1990, 15: 201-208.
4. Laupacis A, Keowun P, Pus N, et al. **A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation.** Kidney Int, 1996, 50: 235-242.
5. Evans R.W, Manninen D.L, Garrison L.P Jr, et al. **The quality of life of patients with end-stage renal disease.** N Engl J Med, 1985, 312: 553-559.
6. Russel J.D, Beecroft M.L, Ludwin D, et al. **The quality of life in renal transplantation- a prospective study.** Transplantation, 1992, 54: 656-660.
7. Eggers P, **Office research HCFABMD. Comparison of treatment costs between dialysis and transplantation.** Semin Nephrol, 1992, 12: 284-289.
8. Hariharan S, Johnson C.P, Bresnahan B.A, et al. **Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996.** N Eng J Med, 1999, 342: 605.
9. Meier-Kriesche H.U, Kaplan B. **Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with sandimmune.** Am J Transplantation, 2002, 2: 100-104.
10. Miller J.J, Suthanthiran M, Riggio R.R, Willians J.J, Riehle R.A, Vaughan E.D, Stubencord W.T, Mouradian J, Cheigh J.S, Stenzel K.H. **Impact of renal donation: Long term clinical and biochemical follow up of living donors in a single center.** Am J Med, 1985, 79: 201-208.
11. Linderman R.D, Tobin J, Shock N.W: **Longitudinal study on the rate of decline in renal function with age.** J Am Geriatr Soc, 1985, 33: 278-285.
12. Linderman R.D. **Overview: Renal physiology and pathophysiology of aging.** Am J Kidney Dis., 1990, 016(4): 275-82.
13. Gossmann J, Wilhelm A, Kachel H.G, Jorda J, Sann U, Geiger H, Kramer W, Scheuermann E.H. **Long – term consequences of live kidney donation follow up in 93% of living kidney donors in a single transplant center.** Am J Transplant., 2005, 5: 2417-2424.

14. Hakim R.M, Goldszer R.C, Brenner B.M. **Hypertension and proteinuria: Long term sequelae of uninephrectomy in humans.** *Kidney Int*, 1984, 25: 930-936.
15. Talseth T, Fauchald P, Skred S, Djoseland O, Berg K.J, Stenstrom J, Helio A, Brodwall E.K, Flatmark A. **Long-term blood pressure and renal function in kidney donors.** *Kidney Int*, 1986, 29: 1072-1076.
16. Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B, Tyden G, Elinder C.G. **No evidence of accelerate loss of kidney function in living kidney donors: result from a cross-sectional follow-up.** *Transplantation*, 2001, 72: 444-449.
17. Bahous S.A, Stephan A, Blacher J, Safar M.E. **Aortic stiffness, living donors, and renal transplantation.** *Hypertension*, 2006, 47:216-221.
18. Narjarian J.S; Chavers B.M; McHugh L.E; Matas A.J. **20 years or more of follow up of living kidney donors.** *Lancet*, 1992, Oct 3, 340: 807-810.
19. Vincenti F, Amend Jr W.J., Kaysen G, Fedaska N, Birnbaun J, Duca R, Salvatierra O. **Long term renal function in kidney donors. Sustained compensatory hyperfiltration with no adverse effects.** *Transplantation*, 1983, 36:626-629.
20. Borchhardt K.A, Yilmaz N, Hass M, Mayer G. **Renal function and glomerular permselectivity late after living related donor.** *Transplantation*, 1996, 62: 47-51.
21. Warnick T.J, Jenkins R.R, Rackoff P, Baumgarten A, Bia M.J. **Microalbuminuria and hypertension in long term renal donors.** *Transplantation*, 1988, 45(1): 59-64.
22. Williams S.L, Oler J, Jorkasky D.K. **Long-term renal function in kidney donors: A comparison of donors and their siblings.** *Ann Intern Med*, 1986, 105: 1-8.
23. Torres V.E, Offord K.P, Anderson C.F, Velosa J.A, Frohnert P.P, Donadio Jr J.V, Wilson D.M. **Blood pressure determinants in living-related renal allograft donors and their recipients.** *Kidney Int*, 1987, 31: 1383-1390.
24. Iglesias-Marquez R.A, Calderon S, Santiago-Delpin E.A, Rive-Mora E, Gonzales-Caraballo Z, Morales-Otero L. **The health of living kidney donors 20 year after donation.** *Transplant Proc*, 2001, 33: 2041-2042.
25. Wiesel M, Carl S, Staechler G. **Living donor nephrectomy: A 28 year experience at Heidelberg University.** *Transplant Proc*, 1997, 29: 2769.
26. Saran R, Marshall S.M, Madsen R, Keavey P, Tapson J.S. **Long-term follow-up of kidney donors: A longitudinal study.** *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12: 1615-1621.

27. Toronyi E, Alföldy F, Járny J, Rempfort A, Hidvégi M, Dabasi G, Telkes G, Offenbacher E, Perner F. **Evaluation of the state of health of living related Kidney transplantation donors.** *Transpl Int*, 1998, 11 suppl 1: S57-59.
28. Tapson J.S, Marshall S.M, Tisdall S.R, Wilkinson R, Ward M.K, Kerr D.N. **Renal function and blood pressure after donor nephrectomy.** *Proc eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*, 1985, 21: 580-587.
29. Fehrman-Ekholm I, Thiel G.T. **Long term risks after living kidney donation.** In: *Living donor kidney transplantation*, edited by R.S Gaston, J Wadstrom, London, Taylor & Francis, 2005, 99-112.
30. Shimamura A.T, Morrison A.B. **A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five sixths nephrectomy.** *Am J Pathol*, 1975, 79: 95-101.
31. Kaufman J.M, Siegel N.J, Hayslett J.P. **Funcional and hemodynamic adaptation to progressive renal ablation.** *Circ res*, 1975, 36: 286-293.
32. Kaufman J.M, DiMeola H.J, Siegel N.J, Lytton B, Kashgarian M, Hayslett J.P. **Compensatory adaptation of structure and function following progressive renal ablation.** *Kidney Int*, 1974, 6: 10-17.
33. Hostetter T.H, Olson J.L, Rennke H.G, Venkatachalan M.A, Brenner B.M. **Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation.** *Am J Physiol*, 1981, 241: F85-F93.
34. Brenner B.M. **Nephron adaptation to renal injury or ablation.** *Am J Physiol*, 1985, 249: F 324-337.
35. Ter Wee P.M, Tegzess A.M, Donker A.J.M. **Renal reserve filtration capacity before and after kidney donation.** *J Intern Med*, 1990, 228: 393-339.
36. Kiproff D.D, Colvin R.B, Mc Kluskey R.T. **Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis.** *Lab Invest*, 1982, 46: 275-281.
37. Kasiske B.L, Ma J.Z, Louis T.A, Swan S.K. **Long Term effects of reduced renal mass in humans.** *Kidney Inter*, 1995, 48: 814-819.
38. Narkun-Burgess D.M, Nolan C.R, Norman J.E, Page W.F, Miller P.L, Meyer T.W. **Forty-five years follow-up after uninephrectomy.** *Kidney Int*, 1993, 43: 1110-1115.

39. Schimitz A, Christensen T, Solling K. **No microalbuminuria or other adverse effects of long-standing hyperfiltration in humans with one kidney.** Am J Kidney disease, 1989, 13: 131-136.
40. Pereira A.B, Nishida S.K, Kirsztajn G.M. **Determination of the Glomerular Filtration Rate.** J Bras Nefrol, 2006, Jul; 27 (2): suppl 1, 41-47.
41. Stvens L.A, Levey A.S. **Measurements of kidney function.** Med Clin N Am, 2005, 89: 457-473.
42. Prates A.B, Amaral F.B, Vacaro M.Z, Gross J.L, Camargo J.L, Silveiro S.P. **Glomerular Filtration Evaluation Employing Serum Cystatin C Measurement.** J Bras Nefrol, 2007 Mar, 29 (1) 48-55.
43. Levey A.S, Bosch J.P, Lewis J.B, et al. **For the Modification of diet in renal disease study group. A More accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation.** Ann Intern Med, 1999, 130; 461-470.
44. Bostom A.G, Kronenberg F, Ritz E. **Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels.** J. Am Soc nephrol, 2002, 13: 2140-2144.
45. Kassirer J.P. **Clinical evaluation of kidney function: Glomerular function.** N Engl J Med, 1971, 285-385.
46. Cockcroft D.W, Gault M.H. **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** Nephron, 1976, 16: 31-41.
47. Ibrahim H.N, Rogers T, Tello A, Matas A. **The performance of three Serum Creatinine-Based Formulas in Estimating GFR in Former Kidney Donors.** American Journal of Transplantation, 2006, 6:1479-1485.
48. Kasiske B.L, Keane W.F. Laboratory assessment of renal disease. **Clearance, urinalysis and renal biopsy.** In: Brenner, B.; Rector, F. The kidney. Saunders, 2000, p. 1129-1170.
49. Krutzen E, Back S.E, Nilsson E.P. **Plasma clearance of a new contrast agent ioexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate.** J Lab Clin Med, 1984, 104: 955-961.
50. Newman D.J. **Cystatin C: What more do we need to know?** Nephron Clin Pract, 2003, 93: 122-3.

51. Knight E, Verhave J, Sptegelman D, et al. **Factors influencing serum cystatin c levels other than renal function and the impact on renal function measurement.** *Kidney Int*, 2004, 65: 1416-1421.
52. Conti M, Zater M, Lallali, K, Durrbach A, et al. **Absence of circadian variations in urine cystatin allows its use on urinary samples.** *Clin chem*, 2005, 51: 272-274.
53. Hoek F.J, Kemperman F.A, Krediet R.T. **A comparison between cystatin C, plasma creatinina and Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate.** *Nephrol dial Transplant*, 2003, 18 (10): 2020-2031.
54. Rule, A.D, Bergstralh E.J, Slezak J.M, et al. **Glomerular filtration rate estimate by cystatin C among different clinical presentations.** *Kidney Int*, 2006, 69: 399-405.
55. Sjostrom P, Tidman M, Jones I. **Determination of the production rate and nonrenal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin c in humans.** *Scand Clin Lab Invest*, 2005, 65: 111-124.
56. Grubb A et al. **A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinina clearance using the Cockcroft-Gault formula.** *Scand J Clin Lab Invest*, 2005, 65 (2): 153-162.
57. **Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease, evaluation, classification, and stratification.** *Am J.Kidney Dis*, 2002, 39 (2 suppl 2): S1-246.
58. Ommen E.S, Winston J.A, Murphy B. **Medical risks in living kidney donors: Absence of proof is not proof of absence.** *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1: 885-895.
59. Matos J.P.S, Lugon J.R. **Microalbuminúria.** *J Bras Nefrol*, 2006, Jul; suppl 1. 28: 28-31.
60. Stuveling E M, Bakker S.J, Hillege H.L et al. **C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminúria.** *Hypertension*, 2004, 43: 791-796.
61. Further M, Liechl S, Mair A, Seppi K, et al. **Urinary albumin excretion is a independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population.** *Eur Heart J*, 2005, 26: 279-287.

62. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al. **Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4 year follow-up study. The Nord trondelag Health study (HUNT), Norway.** *Am J Kidney disease*, 2003, 42: 466-473.
63. Arnlov J, Evans J.C, Meigs J.B, et al. **Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: Framminghan Heart study.** *Circulation*, 2005, 112: 969-975.
64. Anderson C.F, Velosa J.A, Frohnert P.P, Torres V.E, Offord K.P, Vogel J.P, et al. **The risks of unilateral nephrectomy: Status of kidney donors 10 to 20 years postoperatively.** *Mayo Clin Proc*, 1985, 60: 367-374.
65. Thiel G. **Living kidney donor transplantation-new dimensions.** *Transplan Int*, 1998, 11 suppl 1: S50-6.
66. Fehrman-Ekholm I, Elinder C.G, Stenbeck M, Tyden G, Groth C.G. **Kidney donors live longer.** *Transplantation*, 1997, Oct 15; 64(7):976-8.
67. Textor S.C, Taler S.J, Prieto M, Griffin M, et al. **Blood pressure evaluation among older living kidney donors.** *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2159-2167.
68. Textor S.C, Taler S.J, Driscoll N, Larson T.S, et al. **Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors.** *Transplantation*, 2004, 78: 276-282.
69. Gracida C, Espinoza R, Cedilla U, Cancino J. **Kidney transplantation with living donors: Nine years follow-up of 628 living donors.** *Transplant Proc*, 2005, 37: 3673-3675.
70. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton P.K. **Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United states.** *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 745-753.
71. Shulman N.B, Schneider K.A. **Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension detection and follow-up program. The hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group.** *Hypertension*, 1989, 13: I 80-I 93.

72. Go A.S, Chertow G.M, Fan D, Mcculloch C.E, Hsu C.Y. **Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization.** N Eng J Med, 2004, 351: 1296-1305.
73. Fried I.P, Kronmal R.A, Newman A.B, Bild D.E, Mittelmark M.B, Polak J.F, et al. **Risks factors for 5 year mortality in older adults: the cardiovascular Health study.** JAMA, 1998, 279: 585-592.
74. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. **Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** Lancet, 2002, 360: 1903-1913.
75. Vasan R.S, Larson M.G, Leip E.P et al. **Impact of high- normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease.** N Engl J Med, 2001, 345: 1291-1297.
76. Staessen J.A, Wang J.G, Thijs L. **Cardiovascular protection and blood pressure reduction: metaanalysis.** Lancet, 2001, 358: 1305-1315.
77. Ridker P.M. **High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease.** Circulation, 2001, 103: 1813-1818.
78. Kasiske, B.L. **Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease.** Am J kidney dis, 1998, 32 [suppl 3]: S142-S156.
79. Suganuma E, Zuo Y, Ayabe N, Ma J, et al. **Antiatherogenic effects of angiotensin receptor antagonism in mild renal dysfunction.** J Am soc nephrol, 2006, 17: 433-441.
80. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.** Arq Bras cardiol, 2005, 84 (suppl 1): 1-28.
81. Grundy S.M, Brewer Jr H.B, Cleeman J.I, Smith Jr S.C, Lenfant C. American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute. **Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition.** Circulation, 2004, 109: 433-438.

82. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. **V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial**. In: [HTTP://www.sbn.org.br/diretrizes/V_Diretrizes_Brasileiras_de_Hipertensao_Arterial.pdf](http://www.sbn.org.br/diretrizes/V_Diretrizes_Brasileiras_de_Hipertensao_Arterial.pdf).
83. **Consenso latino-Americano em Obesidade**. Arq Bras Endocrinol Metab, 2003, 43: 21-67.
84. Friedewald W.T, Levy R.I, Fredrickson D.S. **Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge**. Clin Chem, 1972, 18: 499-502.
85. Castelli W.P. **Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease - the Framingham Heart Study**. Can J Cardiol, 1988, 4:5A-10A.
86. Bastos R.M.R, Bastos M.G. **Tabela de cálculo imediato de filtração glomerular**. J Bras Nefrol, 2005, 27: 40-43.
87. Bland J.M, Altman D.G. **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement**. Lancet, 1986, 307-310.
88. Sesso R, Whelton P.K, Klag M.J. **Effect of age and gender on kidney function in renal transplant donors: A prospective study**. Clin Nephrol, 1993, 40: 31-37.
89. Weiland D, Sutherland D.E, Chavers B, Simmons R.I, Ascher N.L, Narjarian J.S. **Information on 628 living-related kidney donors at a single institution, with long-term follow up in 472 cases**. Transplant Proc, 1984, 16: 5-7.
90. Sakelariou G, Memos D, Alexopoulos F, Tsobanelis T et al. **Late renal function of the remaining kidney in related living donors**. Transplant proc, 1985, 17:191-194.
91. Rizvi S.A, Naqvi S.A, Jawad F, et al. **Living kidney donor follow up in a dedicated clinic**. Transplantation, 2005, 79: 1247-1251.
92. Dunn J.F, Nylander Jr W.A, Richie R.E, et al. **Living related kidney donors: A 14 year experience**. Ann Surg, 1986, 203: 637-643.
93. Goldfarb D.A, Matin S.F, Braun W.E, Schreiber M.J, Mastroianni B, Papajcik D, Rolim H.A, Flechener S, Goomastic M, Novick A.C. **Renal outcome 25 years after donor nephrectomy**. J urol, 2001, 166: 2043-2047.
94. Levey A.S, Perrone R.D, Madias N.E. **Serum creatinine and renal function**. Ann Rev Med, 1988, 39: 465:490.

95. Louvar D.W, Rogers T.B, Bailey R.F, et al. **Cystatin C is not superior to creatinine-based models in estimating glomerular filtration rate in former kidney donors.** Transplantation, 2007, 84: 1112-1117.
96. Hojs R, Beve S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavee L. **Serum cystatin c as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function.** Nephrol Dial Transplant, 2006, 21: 1855-1862.
97. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. **Predictive performance of the modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for estimating renal function.** J Am soc Nephrol, 2005, 16: 763-773.
98. Poggio E.D, Wang X, Greene T, et al. **Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic Kidney disease.** J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 459-466.
99. Ferreira Filho S.R, Santos P.S, Mendes E.V, Lima H.V. **Função Renal e Proteinúria Antes e Após a doação de Rim.** J Bras Nefrol, 2006, 26 (4): 208-211.
100. Hartmann A, Fauchald P, Westlie L, Brekke I.B, Holdas H. **The risk of living kidney donation.** Nephrol Dial Transplant, 2003, 18: 871-873.
101. Teixeira A.P.S.F, Paula R.B, Andrade L.C.F, Bastos M.G. **Influência do sobrepeso e da obesidade sobre a função renal de doadores renais.** Brasília med, 2005, 42(1/2): 4-11.
102. Praga M, Hernandez E, Herrero J.C, et al. **Influence of obesity-associated hypertension and kidney disease.** Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12: 195-200.
103. Shlipak M.G, Sarnak M.J, Kats R, Fried L.F, et al. **Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons.** N Engl J Med, 2005, 352 (20): 2049-2060.
104. Muntner P, Winston J, Uribarri J, et al. **Overweight, obesity and elevated serum cystatin c levels in adults in United States.** American Journal of medicine, 2008, 121(4): 341-348.
105. Suliman M.E, Johnson R.J, Garcia-López E, et al. **J shaped mortality relationship for uric acid.** Am J kidney Dis, 2006, 48: 761-771.

106. Siu Y.P, Leung K.T, Tong M.K, Kwan T.H. **Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level.** Am J Kidney Dis, 2006, 47: 51-59.
107. Heining M, Johnson R. **Role of uric acid in hypertension, renal disease and metabolic syndrome.** Cleaveland clinic journal of medicine, 2006; 73: 1059-1064.

APÊNDICES**APÊNDICE A****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu,anos
abaixo assinado , declaro ter lido ou ouvido o presente documento, e compreendido o
seu significado, que informa o seguinte:

1. Estou participando de minha livre vontade, de uma pesquisa sobre a avaliação da função renal em doadores de rim , que consiste em ser submetido a exame clínico, realizar exames laboratoriais para avaliação da função renal
2. Fui esclarecido que posso livremente recusar participar do projeto ou recusar continuar participando do mesmo a qualquer momento, bastando comunicar meu desejo aos pesquisadores responsáveis.
3. Estou ciente de que haverá sigilo absoluto com relação à identificação do meu nome quando da publicação dos resultados.
4. Posteriormente, se desejar, serei informado dos resultados finais da pesquisa.
5. Em virtude de, considerar claras e satisfatórias as informações acima expostas, aceito voluntariamente submeter-me a tal pesquisa.

Brasília-DF: de de 200...

Nome: Assinatura:

Pesquisadores: Joel Paulo R. Veiga/Roberta Casanovas T. Bello

Testemunha..... Telefone p/contato:81519265

APÊNDICE B**FICHA PROTOCOLO**

1) **Nome:**

2) **Data de Nascimento:**

3) **Sexo:** () Masculino () Feminino

4) **Profissão:**

5) **Situação funcional:** () Ativo () Afastado () Aposentado

6) **Tempo de doação:**

7) **Uso regular de medicações:** () Não () Sim

Quais/Quanto tempo: _____

8) **Histórico de Infecção do trato urinário (ITU):** () Não () Sim

9) **História de hipertensão arterial sistêmica (HAS):** () Não () Sim

Quanto tempo: _____

10) **História Gestacional:** () Não () Sim

() Gesta () Para () Cesariana () Aborto

Intercorrências na gravidez () Não () Sim

Quais: _____

10) **Hábitos de vida:** () Tabagismo () Etilismo () Sedentarismo

11) **Avaliação Clínica:**

• Peso:

• FC:

• Altura:

• ACV:

• IMC:

• AR:

• PA:

• Abdome

12) Resultado de Exames Laboratoriais:

- HT:
- Hg:
- Uréia:
- Creatinina:
- Sódio:
- Potássio:
- Ácido úrico:
- Cistatina C:
- EAS:
 - ⇒ Densidade:
 - ⇒ Ph:
 - ⇒ Proteínas:
 - ⇒ Hg:
 - ⇒ Sedimento
- Glicemia jejum:
- Colesterol total:
- Triglicerídeos:
- HDL:
- LDL:
- Cl.de creatinina:
- Microalbuminúria: