Jamal Baracat

A IMPORTÂNCIA DA MEDIDA DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA NAS ARTÉRIAS ARQUEADAS PARA O DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO RENAL AGUDA.

Tese de Mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina, em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Medicina, na área Clínica Médica.

Orientador: **Prof. Dr. Gentil Alves Filho**

Co-orientadora: **Profª Dra. Marilda Mazzali**

Campinas, 1997

980554

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIDADE BC
N.º CHAMADA: UNICAMP
B23i
V. E.
TOMBO BC/ 32999
PROC. 395/98
C [ ] D [X]
PREÇO R$ 11,00
DATA 01/03/98
N.º CPD

CM-00106184-2

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Baracat, Jamal

B23i A importância da medida do índice de resistência nas artérias arqueadas em pacientes com suspeita de rejeição renal / Jamal Baracat. Campinas, SP : [s.n.], 1997.

Orientadores : Gentil Alves Filho, Marilda Mazzali
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ultra - sonografia - doppler. 2. Ultra - som. I. Gentil Alves Filho. II. Marilda Mazzali. III. Universidade Estadual de Campinas.Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Gentil Alves Filho

Membros:

1. CLÁUDIO CAMPI DE CASTRO - Cláudio Campi de Castro
2. LIVIO NANNI
3.
4.
5.

Curso de Pós-Graduação em Medicina, área Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Osman e Mahassem, pelo exemplo de luta, perseverança e dignidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.DR. GENTIL ALVES FILHO, pela confiança e incentivo.

À Profa. Dra MARILDA MAZZALI, pelo auxílio e estímulo na realização deste trabalho.

À Profa. Dra MARIA ALMERINDA V.F. RIBEIRO ALVES, pelo apoio e participação.

À Dra MARIA HELENA SOUZA CAMPOS, pelo incentivo na elaboração desta tese.

SUMÁRIO

RESUMO XIII

1. INTRODUÇÃO 01

1.1.....Considerações Gerais 02

1.2.....Histórico 05

2. OBJETIVO DA TESE 25

3. CASUÍSTICA E MÉTODO 26

3. 1.....Rotina do estudo 30

3. 2.....Parâmetros analisados 31

3. 2. 1.....Índice de resistência (Pourcelot) 32

3. 2. 2.....Tamanho renal 36

3. 2. 3.....Presença de coleção perirenal 36

3. 2. 4.....Ecogenicidade cortical 37

3. 2. 5.....Avaliação da pirâmide 37

3. 2. 6.....Sistema coletor 38

3. 2. 7.....Vasculatura renal 38

3. 2. 8.....Organização dos dados 39

3. 2. 9.....Método estatístico 40

4. RESULTADOS 43

5. DISCUSSÃO 53

6. CONCLUSÕES 60

7. APÊNDICE 62

8. ABSTRACT 85

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 88

QUADRO 1 -Resumo histórico do transplante.....23

FIGURA 1 - Curva espectral de baixa resistência, característica do fluxo sanguíneo renal.....33

FIGURA 2 - Curva espectral com resistência vascular aumentada, com ausência da fase diastólica.....34

FIGURA 3 - Curva espectral com resistência vascular aumentada, com diástole reversa.....35

FIGURA 4 - Distribuição percentual da população estudada, de acordo com o sexo.....44

FIGURA 5 - Distribuição percentual da população estudada, de acordo com o tipo de doador.....45

FIGURA 6 - Distribuição percentual da população estudada, de acordo com o diagnóstico histológico.....46

TABELA 1 - Número de indivíduos em cada valor de índice de resistência.....47

TABELA 2 - Percentual de indivíduos com índice de resistência abaixo, acima e igual a 0,7, por patologia encontrada.....47

TABELA 3 - Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, para o diagnóstico de rejeição renal aguda isolada, nos diversos pontos de corte.....48

TABELA 4 - Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, para o diagnóstico de necrose tubular aguda isolada, nos diversos pontos de corte.....49

TABELA 5 - Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, para o diagnóstico de necrose tubular aguda associada a rejeição aguda nos diversos pontos de corte.....49

TABELA 6 - Estudo comparativo da sensibilidade do índice de resistência em detectar as diversas causas de disfunção renal pós-transplante, nos diversos pontos de corte.....50

TABELA 7 - Estudo comparativo da especificidade do índice de resistência em detectar as diversas causas de disfunção renal pós-transplante, nos diversos pontos de corte 50

TABELA 8 - Média e desvio padrão do índice de resistência nos pacientes.....51

TABELA 9 - Resultado do teste de STUDENT NEWMAN KEULS 52

RESUMO

Foram realizados 86 exames ultra-sonográficos em 57 pacientes submetidos ao transplante renal, com estudo Doppler.

Retrospectivamente, foram analisadas a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da medida do índice de resistência (índice de **Pourcelot**) nas artérias arqueadas, para o diagnóstico de rejeição renal aguda.

Avaliamos dois grupos de pacientes: o primeiro, com evidências clínicas e laboratoriais de disfunção aguda do enxerto, todos submetidos à biópsia renal, e o segundo, com boa evolução clínica, sem realização de biópsia.

De acordo com os resultados das biópsias, foram encontrados três diagnósticos: a rejeição aguda (**RA**) representando 12% dos pacientes, a necrose tubular aguda (**NTA**), 36% e, aqueles que apresentaram os dois quadros associados, 52%.

Conforme a literatura, foi considerado normal um índice de resistência com valor $< 0,7$, e valores $\geq$ a 0,7, considerados patológicos, ou seja, com a resistência vascular aumentada.

A análise dos índices de resistência (**IR**) nos diversos grupos de pacientes transplantados demonstrou que, em pacientes com necrose tubular aguda, 83,4% apresentaram índices acima de 0,7, na rejeição renal aguda, 50% tiveram índices abaixo de 0,7 e pacientes com os dois quadros associados exibiram um índice acima de 0,7 em 75% dos pacientes. Já nos pacientes transplantados, com evolução normal, 50% tiveram índices de resistência acima de 0,7.

Com o resultado do índice de resistência, pudemos verificar que todos os pacientes estudados, inclusive os normais, apresentaram, mesmo em diferentes percentuais, índices de resistência acima de 0,7 e, em contrapartida, observamos pacientes com rejeição renal aguda apresentando um índice normal, demonstrando uma inespecificidade do método.

Embora a média dos índices de resistência (**IR**) fosse maior e mais significativa no grupo com disfunção (NTA= 0,79 ± 0,03, NTA + RA= O,79 ± 0,09, RA= 0,75 ± 0,18), em relação aos pacientes com evolução normal (0,68 ± 0,08), a mesma apresentou baixa especificidade em diferenciar as prováveis causas de disfunção aguda do enxerto. Verificando-se a inespecificidade para o valor normal de **IR**< 0,7, fizemos vários pontos de cortes para o **IR** (0,7 até 1), estudando a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo para se evidenciar o melhor valor na detecção da rejeição renal aguda. A maior sensibilidade (76,2%) para o diagnóstico de rejeição foi para valores de índices de resistência ≥ 0,7, e, à medida que se elevou este valor, maior foi o valor preditivo positivo, alcançando 100% em índices ≥ 0,95, porém houve uma queda acentuada na sensibilidade, atingindo valores de 9,5%.

O estudo demonstrou que existem diferentes causas que elevam o índice de resistência nos transplantados renais (necrose tubular aguda, rejeição renal aguda, necrose tubular associada à rejeição e pacientes com evolução clínica normal), que nem todos os pacientes com quadro de rejeição aguda apresentaram **IR** acima do normal e que, apesar do valor médio do índice de resistência ter sido significativamente maior nos pacientes com disfunção aguda do enxerto, em relação aos pacientes com boa evolução clínica, a mensuração do índice de resistência demonstrou ser inespecífico em diferenciar as possíveis causas de sua elevação, sendo, pois, obrigatório a realização de biópsias renais percutâneas para o diagnóstico das disfunções agudas do enxerto.

1.INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERACÕES GERAIS

Nos últimos 30 anos, o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, o melhor conhecimento dos mecanismos de rejeição, os avanços na terapêutica imunossupressora e a coordenação da distribuição de órgãos através de centros especializados, tais como a UNOS (United Network of Organ Sharing), propiciaram uma melhora acentuada nos resultados dos transplantes, levando a uma sobrevida maior, bem como uma melhora na qualidade de vida destes pacientes submetidos ao transplante. Desde os primeiros passos na consolidação do transplante renal em 1902, até os dias atuais, o enxerto renal passou de um método de pouco sucesso, praticado em poucos centros, para um procedimento utilizado no mundo todo, beneficiando cerca de 35.000 pessoas anualmente (ALLEN & CHAPMAN, 1994).

Segundo a United Network for Organ Sharing (UNOS), nos Estados Unidos, a diabetes mellitus e a glomerulonefrite crônica são responsáveis, respectivamente, por 31% e 28 % dos transplantes, em seus registros. Outra causa importante é a doença renal policística, responsável por 12% (OLIVER, 1995).

Atualmente os tratamentos de escolha para os pacientes portadores de doença renal em fase final consistem basicamente em três modalidades: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal.

Do ponto de vista econômico, são procedimentos caros. No primeiro ano, tanto a hemodiálise quanto a diálise peritoneal e o transplante renal apresentam aproximadamente o mesmo custo. A partir do segundo ano, o gasto do transplantado renal se restringe às drogas imunossupressoras, reduzindo o custo para 20 % do valor gasto nas outras duas formas de tratamento. Apesar de todo avanço no campo dos transplantes, existem vários fatores que contribuem para torná-los um procedimento ainda mais complexo, tais como fatores de ordem econômica, social, religiosa, cultural e educacional. Um dos maiores problemas consiste na falta de doadores cadáveres. Em países desenvolvidos como os Estados Unidos, Europa e Austrália, há consentimento de doação de órgãos em cerca de 50% dos familiares. Não existem leis claras sobre doação de órgãos, na maioria dos países, embora em algumas comunidades como Cingapura e Bélgica,

e recentemente, no Brasil, homologada pelo Presidente da República, a lei determine que todos os indivíduos são doadores potenciais, excetuando-se aqueles que deixem expressamente documentada sua vontade de não serem doadores. Dos transplantes realizados, na maioria dos países, 80% dos doadores são cadáveres e por volta de 20% são provenientes de doadores vivos. Embora o maior número de rins doados seja proveniente de cadáveres, cerca de 50 a 70 pacientes/milhão, a cada ano, precisam de transplante (incluindo os retransplantes) em países desenvolvidos, sendo que existem aproximadamente 24 doadores cadáveres/milhão na população, evidenciando-se, portanto, uma oferta reduzida de rins (ALLEN & CHAPMAN, 1994).

Somadas a esta oferta reduzida de doadores renais, várias complicações podem surgir após o procedimento cirúrgico, sendo classificadas em disfunções precoces e tardias, ambas, levando a um déficit da função renal.

O maior problema nos pacientes transplantados consiste na dificuldade em se estabelecer o diagnóstico correto entre as diversas causas da disfunção renal, pois o tratamento inadequado implica em provável perda do enxerto, observando-se uma perda de 15% dos transplantes ao final do primeiro ano e 3 a 5% nos anos subseqüentes (ALLEN & CHAPMAN).

Atualmente, a taxa de sobrevida do enxerto no primeiro ano dos transplantes HLA idênticos é de aproximadamente 95%. Nos doadores vivos relacionados e não idênticos, esta taxa cai para 90%, enquanto que nos doadores cadáveres, esta taxa cai para 80%. Conforme registros da UNOS, a sobrevida do enxerto proveniente de doadores cadáveres é de cerca de 50% em 7 anos e nos doadores vivos relacionados, dependendo da compatibilidade, o rim transplantado poderá ter uma sobrevivência que varia de 13 a 24 anos (TUBLIN & DODD, 1995).

A biópsia renal percutânea é o padrão ouro para o diagnóstico das disfunções parenquimatosas renais (COLVIN, 1996), entretanto, a mesma é um processo invasivo e não está isenta de complicações, tais como a perda de 1% dos enxertos, hematomas, fístulas artério venosas, pseudoaneurismas, hematúria e anúria obstrutivas (MAZZALI, 1992). Em decorrência de toda complexidade que

envolve os transplantes, vários métodos não invasivos têm surgido e sido implementados, ao longo dos anos, no intuito de se tentar detectar e diferenciar,o mais rápido possível, as disfunções precoces e tardias no transplante.

Entre eles, o ultra-som, desde a década de 60, tem sido empregado com a finalidade de se detectar possíveis sinais que permitam identificar um quadro de rejeição. Inicialmente, por limitações técnicas, as avaliações eram mais morfológicas, estudando-se alterações no volume e forma renais, textura e espessura corticais, proeminência e textura das pirâmides, assim como a presença de coleções perirenais e a uronefrose.

Com o advento da dopplerfluxometria (sistema Duplex) e Doppler colorido, foi possível avaliar tanto o aspecto morfológico como o estudo da vasculatura renal interna, anastomoses e velocidades do fluxo sanguíneo.

Estudos demonstraram o padrão renal normal de fluxo, caracterizando-o como um fluxo de baixa resistência, que se apresenta por uma onda sistólica, seguida por uma onda diastólica contínua, que decresce gradativamente até o próximo pico sistólico, sem componente reverso (TAYLOR et al., 1985).

Em pacientes transplantados, e com quadro de disfunção renal, observou-se uma alteração no padrão desta curva, evidenciando-se um achatamento do pico diastólico, em alguns casos, uma ausência da diástole, e em casos mais graves, uma diástole reversa, todas caracterizando um aumento na resistência vascular intra renal (ARIMA et al., 1979; TAYLOR et al., 1985). Vários índices foram utilizados na mensuração desta resistência intra-vascular, tais como a relação da velocidade sistólica/ velocidade diastólica, a relação da velocidade diastólica/ velocidade sistólica, o índice de pulsatilidade e o tempo de aceleração sistólica.

Os resultados destes trabalhos são muito controversos. No presente trabalho foi utilizado o índice de resistência (IR) ou de Pourcelot, para a avaliação e diferenciação das possíveis causas de disfunção renal pós-transplante.

1.2 HISTÓRICO

São do início do século os primeiros esforços para viabilização do transplante renal. Em 1902, EMERICH ULLMANN, na Escola Médica de Viena, realizou o primeiro transplante experimental em animais, enxertando o rim de um cão em outro e de um cão para um carneiro, sempre em região cervical.*

Os primeiros investigadores concentraram seus esforços no desenvolvimento de técnicas de cirurgia vascular. Em 1906, em Lyon, JABOULAY realizou os primeiros transplantes renais heterólogos em humanos, utilizando rins de porcos e cabras, implantados no braço e no pescoço de pacientes portadores de insuficiência renal crônica. Seu colaborador CARREL desenvolveu modernas técnicas de sutura vascular, sendo agraciado com o Prêmio Nobel em 1912.**

YU YU VORONOY, em 1936, na Ucrânia, realizou o primeiro alotransplante entre humanos, utilizando doador cadáver, porém com rejeição imediata do enxerto. O enxerto foi transplantado para a virilha.***

Em 1945 LANDSTEINER e HUFNAGEL transplantaram um rim de cadáver para o braço de um paciente portador de insuficiência renal aguda, obtendo função renal por dois dias.****

*ULMANN apud KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century.** Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

JABOULAY apud KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century. Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

***VORONOY apud KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century.** Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

****LANDSTAINER apud KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century.** Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

SERVELLE & DUBOST, em 1951, em Paris, relataram casos de homotransplante humano para a pélvis renal, realizando a anastomose com os vasos ilíacos, e obtendo funcionamento renal por um período de 19 dias.*****

Na década de 50, com o desenvolvimento da imunologia, SIMONSEN et al. (1950) e DEMPSTER (1953) concluíram que a falência do enxerto poderia decorrer de mecanismos imunológicos.*****

Após vários casos de insucessos nos transplantes renais, em 1954, ocorre o primeiro transplante entre gêmeos monozigóticos, alcançando uma melhor sobrevida do enxerto, fato este atribuído a fatores genéticos.******

A primeira conduta de imunossupressão utilizada para o transplante de órgãos foi a irradiação corporal total. Em 1959, em Paris, HAMBURGER et al. relataram seis casos de transplantados renais submetidos à irradiação corporal total, numa tentativa de se minimizar a rejeição. Como complicação, observaram infecção generalizada em decorrência da queda da imunidade. Em um dos casos, o doador e receptor eram gêmeos não-idênticos. Até a divulgação do texto em questão, o rim estava em perfeito funcionamento (52 meses), fato este atribuído ao parentesco entre ambos.

Com o insucesso da técnica da irradiação, CALNE, ALEXANDRE e MURRAY em 1962, propuseram e testaram, com maior sucesso, drogas anti-neoplásicas como a 6-mercaptopurina (6-mp) e seus novos derivados, a azhatioprina, mais eficaz e menos tóxica que a 6mp. Consegue-se, a partir do uso da Azathioprina, inibir e retardar o aparecimento da rejeição nos rins transplantados, com uma sobrevida maior para os mesmos.

*****SERVELLE apud KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century.** Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

******SIMONSEN apud KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century.** Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

*******Apud KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century.** Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

Em 1963, STARLZ, MARCHIORO e WADDELL realizaram um estudo da reversão dos quadros de rejeição, utilizando a imunossupressão combinada através do uso da azathioprina, actinomycina C e prednisolona, com resultados satisfatórios em doadores vivos relacionados.

SAMPSOM, em 1969, foi um dos primeiros a usar o Doppler ultra-sônico direcional em rins transplantados. Não havia ultra-som em modo B, o que dificultava a identificação dos vasos. A técnica consistia em se colocar o transdutor no local esperado e obter o melhor sinal de fluxo. Em onze casos analisados, evidenciaram-se 10 episódios de ausência de sinal ultra-sônico da artéria renal, e observou-se que, após o tratamento bem sucedido, este sinal reaparecia, sinal indicativo de aumento de fluxo. Como não se podia identificar e colocar a angulação correta no vaso em estudo, não eram feitas avaliações quantitativas.

KISSMEYER et al., em 1966, estudando duas mulheres submetidas ao transplante, isoimunizadas pela gravidez e por transfusões prévias, evidenciaram pela primeira vez os antígenos de histocompatibilidade HLA e introduziram o teste do crossmatching (técnica de pesquisa de anticorpos citotóxicos pré-formados) entre os linfócitos do doador e o soro do receptor. Esta técnica propiciou uma diminuição acentuada da incidência de rejeição hiperaguda.

Com o uso de drogas imunossupressoras, a monitoração da função renal, dosagens da creatinina sérica, hemograma, análise do sedimento urinário, avaliação da variação do peso corporal e da pressão arterial, tornou-se possível detectar prováveis disfunções do enxerto sem, no entanto, diferenciá-las. Dentre as complicações pós-transplante, as mais comuns são a rejeição aguda e a necrose tubular aguda, que só podem ser definidas através da biópsia renal.

Métodos complementares, menos invasivos, tais como a ultra-sonografia, têm se desenvolvido acentuadamente nestes últimos anos, no intuito de auxiliar o diagnóstico precoce da rejeição. Os primeiros aparelhos utilizados forneciam imagens bidimensionais (MODO B), com baixa resolução da morfologia parenquimatosa renal. Os primeiros exames buscavam detectar o volume do rim e a presença de coleções peri-renais. Com a evolução tecnológica,

introduziu-se o sistema *"gray scale"* (escala de cinza) propiciando uma melhor resolução anatômica do rim.

Até a década de 70, a mensuração renal era obtida através de exames contrastados. Os primeiros trabalhos, utilizando a ultra-sonografia no acompanhamento dos pacientes submetidos ao transplante, foram realizados por LEOPOLD (1970). O autor, neste trabalho, enfocou a maior facilidade na avaliação das medidas renais e a sua exata localização, quando comparadas com os estudos contrastados.

Em 1976, BARTRUM et al. demonstraram várias qualidades do ultra-som na avaliação do rim transplantado: não era traumático, sua realização independia da função renal, possibilitava o diagnóstico de complicações tais como hematomas, linfoceles, abcessos, urinomas, além de facilitar a orientação de aspirações percutâneas.

Em 1976, LIPSHULTZ et al. utilizaram o ultra-som na diferenciação das linfoceles e obstrução da via urinária.

COOK, ROSENFIELD, TAYLOR (1977) relataram a possibilidade de se identificar, através da imagem ultra-sonográfica, estruturas renais como o córtex, a medula, os vasos arqueados, os cálices e a pelve renal. Estudando rins normais, transplantados, de cadáveres e fetais, observaram um aumento da espessura e da ecogenicidade do parênquima renal e diminuição da ecogenicidade das pirâmides durante o episódio de rejeição.

Em 1978, CONRAD et al. estabeleceram correlações entre alterações ultra-sonográficas e histopatológicas, associando a presença de áreas anecóicas observadas no parênquima renal pelo ultra-som com áreas de edema, hemorragia e infarto cortical.

Na metade da década de 70, desenvolveu-se uma nova droga imunossupressora, a ciclosporina A, sintetizada a partir do fungo *Trichoderma polisporum.* CALNE et al. em 1978. descreveram o uso da ciclosporina em transplantes realizados com doadores cadáveres, demonstrando que seu efeito imunossupressivo era profundo e similar ao encontrado nos experimentos com

animais. Não encontraram nenhum caso de rejeição grave. Entre os efeitos colaterais, citaram o hirsutismo, hepato e nefrotoxidade. A partir da década de 80, o uso sistemático da ciclosporina possibilitou uma melhor sobrevida do transplante, levando a um maior interesse em se detectar a rejeição aguda precocemente, com conseqüente diminuição das complicações pós- transplante.

Em 1979 em Seatle, BRANDESTINI et al. (DUNCAN, 1988) apresentaram o sistema Color Doppler, um método que associa ao Doppler e ao modo B a cor, permitindo a melhor avaliação das estruturas vasculares. Este protótipo era comercialmente inviável. Vários trabalhos se desenvolvem a partir de então, enfocando não só o aspecto morfológico como também o aspecto funcional, através do estudo da vasculatura renal.

ARIMA et al. (1979) analisaram o padrão do fluxo sanguíneo arterial em rins normais (doadores) e rins transplantados, através da técnica do Dopller ultra-sônico bidirecional (contínuo). Este método era superior ao método unidirecional descrito por SAMPSOM (1969), pois permitia a avaliação tanto do fluxo anterógrado (em direção ao transdutor) quanto a do fluxo retrógrado (em direção oposta ao transdutor) na avaliação dos vasos renais. O fluxo, quando presente, se traduzia por um gráfico da freqüência x tempo, onde se visualizava um padrão de curva espectral, acima da linha de base no fluxo anterógrado e, abaixo da linha de base, no fluxo retrógrado. Neste estudo, evidenciaram um padrão rápido para a fase sistólica e uma fase diastólica mais longa, com uma queda gradativa e lenta, em rins normais. A partir deste estudo, introduziram três novos parâmetros na avaliação do fluxo renal: o tempo de aparecimento (*appearance time),* o tempo de aceleração sistólica (*acceleration time*) e a relação diástole/sístole. O *appearance time* corresponde ao tempo gasto entre o início da contração ventricular e o início da sístole, o tempo de aceleração compreende o intervalo de tempo entre o início da sístole e a freqüência máxima atingida durante a sístole. Correlacionando o tempo de aceleração sistólica com a função renal, descreveram três padrões de fluxo: o primeiro, observado em rins normais, onde o tempo de aceleração era rápido; o segundo, com função renal alterada, apresentava um aumento moderado no tempo de aceleração sistólica e, o terceiro que apresentava uma função renal deprimida, tinha o maior tempo de aceleração sistólica. Não evidenciaram associação entre a função renal e os outros dois

parâmetros. Correlacionaram, também, os novos parâmetros aos aspectos morfológicos, histopatológicos e angiográficos encontrados no rim em estudo, observando que as alterações vasculares intersticiais eram responsáveis pelos achados angiográficos (pobreza na visibilização da vasculatura renal dificultando a avaliação da circulação mais periférica), demonstrando, assim, que as mudanças do padrão vascular, observados no Doppler, eram decorrentes das alterações morfológicas provenientes da rejeição.

HILMANN, BIRNHOLZ, BUSCH (1979), através de correlações entre achados ecográficos (espessura do córtex, diferenciação cortico-medular e alterações texturais) e alterações histológicas, agruparam os sinais na avaliação da rejeição renal. Dentre os parâmetros estudados, não encontraram aumento significativo na espessura cortical, concluindo que o aumento do volume renal não seria um sinal ecográfico de rejeição.

MAKLAD, WRIGHT e ROSENTHAL (1979), estudando o padrão textural do parênquima renal, observaram um aumento da ecogenicidade cortical, edema e diminuição da ecogenicidade das pirâmides, durante o episódio de rejeição renal aguda. Na rejeição crônica, encontraram um rim normal ou diminuído com padrão textural heterogêneo. Não foram detectadas alterações ecográficas nos pacientes com necrose tubular aguda. Através de estudos histológicos, eles observaram que a pirâmide realmente aumenta de tamanho em decorrência do edema, congestão e hemorragia. Descreveram que o aumento da ecogenicidade do córtex renal ocorria devido à isquemia, à infiltração celular, à atrofia e à fibrose intersticial.

HRICAK et al. (1979), submetendo cães ao transplante, verificaram que o primeiro sinal de rejeição era o edema medular, seguido de espessamento cortical e do aumento do volume renal. Durante os episódios de rejeição, houve uma dificuldade em estabelecer os limites ecográficos entre o córtex e a medula. Em fases posteriores, houve uma diminuição da ecogenicidade do seio renal. Os mesmos autores, em outras experiências com sete cães, através da indução de necrose tubular aguda, não observaram alterações ecográficas em seis deles.

Em 1980, CRUZ et al., em um estudo seriado com 28 pacientes transplantados com episódios de rejeição, evidenciaram o aumento do volume renal de 0-10% na primeira semana, 10-20 % ao final da segunda semana e 20-30 % ao fim da terceira semana. Além destes sinais, observaram alteração da ecogenicidade cortical, indiferenciação cortico-medular, aumento da espessura cortical, coleções e edema das pirâmides. Também não evidenciaram alterações ecográficas dignas de nota na necrose tubular aguda.

BARRIENTOS et al. (1980) avaliaram o valor da ultra-sonografia no diagnóstico das disfunções agudas do enxerto no pós transplante renal. Estudaram um grupo de transplantados com rins de cadáveres, avaliando os seguintes parâmetros: volume renal, intensidade dos ecos no seio renal e no parênquima, espessura cortical e ecos corticais. Consideraram os três primeiros dias de oligúria, ou anúria como resultante da necrose tubular aguda. Os diagnósticos de rejeição aguda foram obtidos a partir de biópsias, nefrectomia ou boa resposta ao tratamento clínico. Os principais diagnósticos observados foram necrose tubular aguda e rejeição celular aguda. Todos os casos apresentaram aumento do tamanho renal. Em 75% dos pacientes com rejeição aguda observaram um aumento na ecogenicidade do seio renal, em 77 % dos pacientes com necrose tubular aguda, diminuição da ecogenicidade do seio renal, concluindo que a ultra-sonografia era um bom método na diferenciação destas duas entidades.

KURTZ et al. (1980), no mesmo período, descreveram a importância da avaliação ultra-sonográfica na identificação das alterações encontradas na fase aguda da rejeição renal (hidronefrose, aumento de volume, coleções etc) e da fase sub-aguda (aumento do volume renal) ressaltando que o aumento prolongado do volume renal seria sugestivo de rejeição ou de necrose tubular aguda. Na presença de aumento da textura cortical, a rejeição aguda deveria ser aventada. Na fase crônica, descreveram a linfocele como a complicação mais comum, presente em 14 % dos pacientes transplantados, caracterizada por uma imagem cística bem definida, com ocasionais septações em seu interior.

JAFRI, KAUDE e WRIGHT (1980) destacaram o aumento da pirâmide renal como o sinal mais freqüente na rejeição, embora estes achados também tenham sido observados em dois pacientes sem clínica de rejeição. O

aumento da ecogenicidade cortical foi o segundo sinal mais encontrado. Não foram observadas alterações significativas do volume renal.

Na década de 80, SINGH & COHEN (1980) enfatizaram a diminuição da textura do parênquima renal e a perda do padrão córtico-medular nos pacientes com rejeição celular renal aguda.

FRICK et al. (1981) observaram aumento do volume renal, diminuição da ecogenicidade das pirâmides e/ou áreas de menor ecogenicidade no córtex em 92% dos pacientes transplantados com quadro de rejeição, comprovado por biópsia. Estas alterações ecográficas foram mais frequentes na rejeição moderada e severa, porém alguns pacientes com rejeição não apresentavam alterações ecográficas. Relataram também aumento do volume e diminuição da ecogenicidade da pirâmide renal em um paciente com necrose tubular aguda, um normal e em três pacientes com rejeição crônica.

Em 1982, HECKERMAN et al. observaram o desaparecimento ou a redução dos ecos sinusais, aumento do volume renal e das pirâmides, alteração da forma elíptica renal para a forma globosa em pacientes com episódio de rejeição renal.

Em 1982, ARIMA et al. realizaram um estudo através do Dopller ultra-sônico direcional em rins transplantados durante o episódio de rejeição. Todos os rins eram provenientes de doadores vivos relacionados. Não observaram alterações no padrão espectral do fluxo sanguíneo durante a sístole, contrastando com as alterações ocorridas durante a fase diastólica. Evidenciaram que o desaparecimento da fase diastólica era indicativo de um quadro de rejeição em estágio avançado. A recuperação da fase diastólica implicava em uma recuperação do quadro de rejeição, e a sua persistência, associada a uma alteração na fase sistólica, representava um prognóstico desfavorável para o enxerto. Nas rejeições crônicas, não evidenciaram alterações significativas no padrão da curva, excetuando-se o fato de haver um aumento no tempo de aceleração sistólica.

Em 1982, NAMEKAWA e colaboradores apresentaram um protótipo bidimensional, em tempo real, com fluxo colorido (DUNCAN, 1988). Com o

collor Dopller (Dopller colorido), foi possível avaliar a presença ou não de fluxo, fluxo anterógrado ou retrógrado, grau de estenose, velocidade do fluxo, padrão laminar ou turbulento do fluxo.

FRIED et al., em 1983, avaliaram a pirâmide medular idealizando o índice da pirâmide medular (MPI), conforme fórmula abaixo:

$$MPI = 1/2 \frac{\text{(altura x largura da pirâmide)}}{\text{espessura cortical}}$$

Apesar de encontrarem valores maiores em pacientes com rejeição, havia uma grande superposição nos valores médios limitando o método. Entre as décadas de 70 e 80, aprimoram-se os aparelhos de ultra-sonografia, surgindo o sistema duplex, que consiste na associação do Doppler ao ultra-som de modo B simultaneamente.

Em 1985, TAYLOR et al., através da análise pelo Doppler pulsátil, estudaram o padrão espectral do fluxo sanguíneo nos vasos abdominais profundos e pélvicos. Demonstraram que cada vaso apresentava um padrão próprio, diferenciando-o dos demais, estabelecendo assim o padrão normal para os diversos vasos. Descreveram o padrão espectral do fluxo renal normal como sendo de baixa resistência, ou seja, o pico sistólico seguido de uma queda gradual e lenta na fase diastólica, acima da linha de base.

Em 1986, RIGSBY et al. realizaram um estudo qualitativo dos rins transplantados, observando a alteração do padrão da curva espectral ao ultra-som duplex (modo B e Doppler no mesmo aparelho), diferenciando o rim normal daquele com rejeição aguda. Estes resultados foram comparados aos achados laboratoriais, à evolução clínica e aos resultados das biópsias, quando realizadas. O grupo em estudo foi formado por 24 pacientes, sendo que 13 receberam rins provenientes de doadores cadáveres e 11 de doadores vivos relacionados. A maior parte dos exames foi realizada no primeiro mês pós transplante. Através do Doppler pulsátil, a artéria renal principal e, no mínimo, uma segmentar e uma arqueada, foram avaliadas. A velocidade do fluxo sanguíneo não foi avaliada nestes pacientes porque os vasos acessados eram pequenos demais para serem

visibilizados pelo modo B, dificultando, assim, o correto posicionamento do ângulo do feixe sônico com o vaso estudado. Observaram que, normalmente, a velocidade diastólica inicial era, no mínimo, metade da velocidade sistólica, em pacientes normais e que, em pacientes com quadro de rejeição, com a queda da diástole, havia um aumento na relação velocidade de pico sistólico/velocidade diastólica. Em quadros severos, observaram ausência e, até mesmo, reversão do fluxo diastólico. Demonstraram uma sensibilidade de 60% para a rejeição celular e de 82% para a rejeição vascular, com especificidade de 95% e 96% respectivamente. Descreveram também que a sensibilidade era menor para as rejeições intersticiais. O estudo Doppler, em pacientes com necrose tubular aguda, uronefrose e rejeição crônica, demonstrou um padrão normal de fluxo. Já se começava a levantar outras possibilidades de elevação da resistência vascular intra renal por outras patologias, como a necrose tubular aguda. Também não encontraram diferenças significativas na sensibilidade do método nos diferentes vasos estudados.

Em 1987, MURPHY et al. avaliaram os rins transplantados de 25 pacientes, através do ultra-som Duplex, comparando as alterações morfológicas e vasculares, no intuito de observar a capacidade do método em detectar as complicações pós transplante, principalmente a rejeição aguda e as alterações vasculares. Observaram alterações características no padrão espectral do fluxo renal em pacientes com rejeição aguda, sendo os sinais mais precisos, mais precoces e com uma resposta mais rápida em vigência de tratamento quando comparados às alterações morfológicas observadas no exame pelo ultra-som de modo B. Notaram alterações no padrão da curva diastólica em todos pacientes com rejeição renal aguda. Um paciente com necrose tubular aguda apresentou um padrão de fluxo normal. Salientaram também a importância do método na avaliação das alterações vasculares, como a estenose.

RIFKIN et al., em 1987, avaliaram o rim transplantado pelo Doppler duplex, utilizando o índice de resistência, um parâmetro que avalia o aumento da resistência no leito vascular, numa tentativa de identificar e diferenciar as diferentes causas de disfunção renal pós transplante. Observaram que, para valores de índice de resistência acima de 0,9, o valor preditivo positivo era de 100% no diagnóstico de rejeição aguda e que, valores abaixo de 0,7,

provavelmente, não indicavam rejeição com valor preditivo negativo de 94%. Concluíram que a avaliação do rim transplantado pelo sistema duplex e a medida do índice de resistência eram um bom método na identificação e diferenciação das causas de disfunção renal pós transplante.

TAYLOR et al., em 1987, estudaram as complicações vasculares pós-transplante, através do sistema Doppler duplex. Identificaram oclusão vascular, com sensibilidade e especificidade de 100% nas estenoses arteriais severas. Pacientes com suspeita clínica e com padrão ultra-sonográfico de estenose da artéria renal foram submetidos à angiografia. De sete pacientes com diagnóstico de estenose pelo duplex, apenas 4 foram confirmados como portadores de estenose severa pela angiografia. Um paciente apresentava estenose discreta, outros dois apresentavam tortuosidade do vaso (kinking) e um era normal. Em seu trabalho, pacientes com estenose severa eram diagnosticados quando apresentavam uma freqüência acima de 7,5kHz e fluxo turbilhonado pós estenose. O percentual de acometimento do rim transplantado pela estenose da artéria renal varia de 1,6 a 16%.

RIGSBY et al., em 1987, analisaram quantitativamente, com duplex, 55 pacientes transplantados com e sem rejeição, associando os achados ultra-sonográficos aos histológicos. Esta análise quantitativa baseou-se no cálculo do índice de pulsatilidade, ou seja, o máximo da freqüência sistólica menos o mínimo da freqüência diastólica, divididos pela freqüência média, conforme a fórmula seguinte:

$$IP = \frac{(VPS - VDF)}{VSM}$$

Onde, **IP**= índice de pulsatilidade, **VPS**= velocidade de pico sistólico, **VDF**=velocidade diastólica final e **VSM**= velocidade sistólica média.

Os autores observaram que havia um aumento significativo do índice de pulsatilidade em pacientes com quadro de rejeição aguda. A resistência

vascular mostrava-se mais elevada na rejeição vascular que na intersticial. Índices de pulsatilidade ao redor de 1,5 apresentaram sensibilidade de 75% e especificidade de 90% para a rejeição vascular, enquanto que índice $\geq$ 1,8 conferiu uma especificidade de 100%. Desta forma sugeriram que o IP era útil na diferenciação entre rins com rejeição e aqueles com boa evolução.

BUCKLEY et al. (1987) analisaram o valor do duplex na diferenciação entre rejeição renal e nefrotoxidade pela ciclosporina, estudando pacientes com função renal normal e com disfunção do enxerto, submetidos à biópsia renal. Avaliaram a impedância vascular nas artérias segmentar, interlobar e arqueada, através da relação velocidade diastólica / sistólica, obtendo o valor de 0,23 nas artérias segmentares e 0,32 nas arqueadas. A impedância vascular mostrou-se dentro da normalidade nos pacientes com rejeição celular aguda, crônica e com nefrotoxidade pela ciclosporina, estando elevada naqueles com rejeição vascular. Concluíram que um padrão anormal de curva espectral, associado a uma relação diástole/sístole baixa seria altamente sugestivo de rejeição vascular, e que um padrão normal destes valores implicaria em nefrotoxidade ou rejeição celular. Concluíram que o duplex era um bom método na avaliação da resistência vascular renal, porém incapaz de diferenciar suas diversas causas.

WARSHAUER et al. (1988), através do Doppler duplex, evidenciaram causas não usuais de elevação da resistência vascular em rins transplantados, tais como: trombose da veia renal, necrose tubular aguda severa, pielonefrite e compressão extra-renal do enxerto, diminuindo assim a sensibilidade do método.

Em 1988, ALLEN et al. analisaram a curva espectral em pacientes transplantados, utilizando quatro índices: índice de pulsatilidade (IP), relação diástole/sístole, relação sístole/diástole e índice de resistência (IR), comparando esses achados com dados histológicos e cintilográficos. Obtiveram maior acuracidade em diferenciar a rejeição de outras causas de disfunção, ao ultra-som, com os seguintes valores (para os diversos índices): IP= 1,8, relação sist/diast= 4,0, diast/sist= 0,25 e IR= 0,75. Observaram uma sensibilidade de 82% e especificidade de 83% para o índice de pulsatilidade de 1,8, e sensibilidade de 76% e especificidade de 83% para os valores restantes. Demonstraram uma especificidade de 100% para índices de resistência com valores acima de 0,9. Não

encontraram diferença significativa entre os valores dos diversos índices nos pacientes com rejeição aguda e necrose tubular aguda, sendo notado, em ambos os casos, o mesmo padrão de achatamento da curva diastólica. Encontraram, como principais causas de disfunção, a rejeição renal, a necrose tubular aguda e nefrotoxidade pela ciclosporina A. Constataram a mesma sensibilidade para avaliação da rejeição renal, nos estudos pelo Doppler e a cintilografia, sendo que, para a necrose tubular aguda, a cintilografia apresentou maior sensibilidade. Descreveram que a necrose tubular aguda é uma disfunção freqüente no pós operatório imediato dos rins transplantados provenientes de doadores cadáveres, e que, caso persistisse a disfunção por vários dias, o Doppler seria incapaz de diferenciar a necrose tubular aguda da rejeição.

DON et al. (1989) estudaram retrospectivamente a utilidade do índice de resistência na avaliação das principais causas de disfunção renal no transplante, correlacionando os valores do índice de resistência encontrados com os resultados das biópsias em 69 casos. Encontraram 3 pacientes com rejeição renal hiper-aguda, com valores de índice de resistência de $0,85 \pm 0,049$, trinta e sete episódios de rejeição aguda com índices de resistência de $0,76 \pm 0,054$ e vinte e dois pacientes com rejeição crônica, cujos índices de resistência variaram de $0,71 \pm 0,065$. Obstrução ureteral, toxidade pela ciclosporina, necrose tubular aguda, estenose da artéria renal e três casos sem diagnóstico também apresentaram um índice de resistência com valores $\geq 0,7$. Os valores médios do índice de resistência, nos pacientes com rejeição, foram significativamente maiores que no grupo de pacientes sem quadro clínico de disfunção renal, que apresentavam valores médios de índice de $0,63 \pm 0,06$. A sensibilidade do método em detectar a rejeição aguda, com índice de resistência de $\geq 0,7$ foi de 92 %, especificidade de 75 % e valor preditivo negativo de 96 %. Os autores concluíram que valores de índice de resistência abaixo de 0,7 teriam pouca probabilidade de resultar de rejeição. Considerando-se os valores de índice de resistência $\geq 0,7$, obtiveram uma sensibilidade de 59 % e especificidade de 75% no diagnóstico da rejeição crônica.

GENKINS et al., no mesmo período, avaliaram o índice de resistência nas diversas causas possíveis de disfunção renal pós-transplante, não encontrando valores específicos para nenhuma das patologias estudadas. O valor de corte de

0,9, anteriormente estabelecido como 100% específico na detecção da rejeição renal, foi encontrado em pacientes com necrose tubular aguda e nefrotoxidade pela ciclosporina. Também não encontraram correlação entre pacientes com rejeição vascular severa e valores de índice de resistência acima de 0,9. E em uma paciente portadora de oxalose, porém com curso clínico normal, encontraram um índice de resistência de 0,9. Concluíram que o método tem pouca sensibilidade e especificidade na diferenciação das disfunções renais.

FLEISCHER et al. em 1989, através do estudo duplex dos rins transplantados, analisaram as variações do padrão de fluxo renal correlacionando-os com o diagnóstico histológico de rejeição aguda ou crônica. Realizaram o estudo em dois grupos distintos: o primeiro com boa evolução clínica (controle), e o segundo com clínica de disfunção do enxerto. Através de uma análise da mensuração do índice de resistência nas artérias arqueadas e segmentares, observaram uma diferença significativa entre os valores obtidos no grupo controle comparado com o grupo com rejeição aguda isolada ou associada à componente crônico, estando mais elevada no grupo com rejeição. No grupo com rejeição aguda e crônica com padrão intersticial discreto, o índice de resistência foi semelhante ao do grupo controle, ao redor de 0,73 $\pm$ 0,04. Naqueles pacientes com rejeição moderada a severa, o índice de resistência era significativamente mais elevado. Relataram ainda que houve uma boa correlação entre os achados pelo duplex e a histologia renal e que discrepâncias poderiam ocorrer caso o local biopsiado não fosse o mesmo em que foi medido o índice de resistência. Concluíram que a avaliação pelo duplex é um bom método para o estudo da rejeição aguda intersticial moderada, da rejeição intersticial severa e da rejeição vascular.

KAVEGIA et al. (1990) descreveram o significado do fluxo reverso durante a diástole, observado em pacientes transplantados com disfunção renal. Em um estudo seriado de 270 pacientes, 9 apresentavam diástole reversa. Destes pacientes, 6 foram submetidos à biópsia e 3 foram nefrectomizados. Encontraram como diagnóstico histológico 4 casos de necrose tubular aguda, 3 com rejeição aguda e 2 com trombose da veia renal. Concluíram que a diástole reversa era um achado inespecífico, não sendo possível diferenciar as causas do aumento de resistência vascular, mesmo para valores elevados de índice de resistência. Pelo

fato de terem encontrado somente dois casos de trombose da veia renal e que, em ambos os casos, apresentavam diástole reversa, sugeriram que este sinal poderia ser um importante indicativo desta patologia.

MOSTBECK et al. (1990) avaliaram o efeito da freqüência cardíaca sobre a mensuração do índice de resistência na artéria renal. Através da indução da elevação da freqüência cardíaca para valores de 70, 80, 90, 100, 110 batimentos por minuto (bpm), registraram os respectivos valores dos índices de resistência, observando que, com o aumento da freqüência cardíaca, o índice de resistência diminuía. Desenvolveram uma fórmula para correção destas variações:

IR=IRO - 0,0026 X (80-**TBC**), onde **IR**= índice de resistência, **IRO**= índice de resistência observada e **TBC**= taxa de batimento cardíaco.

KELCS et al. (1990), estudando prospectivamente 89 pacientes transplantados e submetidos a biópsia renal, tentaram estabelecer a sensibilidade e especificidade para o valor do índice de resistência e para as alterações na textura e volume da pirâmide renal, no diagnóstico da rejeição renal. Não encontraram alterações significativas na pirâmide renal nas diversas patologias (rejeição aguda, rejeição crônica e nefrotoxidade pela ciclosporina). Embora tenham encontrado pacientes com rejeição aguda apresentando índices de resistência maiores que 0,7, a maioria apresentou índices abaixo do valor normal (0,65), concluindo que os parâmetros analisados eram insensíveis para o diagnóstico de rejeição.

DON et al. (1990) realizaram um estudo comparativo entre a cintilografia e o ultra-som duplex na detecção da rejeição renal, estabelecendo o valor de índice de resistência como normal até 0,7. A sensibilidade e especificidade no diagnóstico da rejeição pelo ultra-som duplex foi de 90% e 76%, comparados com uma sensibilidade de 37% e especificidade de 76 % com a cintilografia.

SAARINEN (1991) analisou o valor do índice de resistência no pós operatório imediato, comparando pacientes com boa evolução clínica (grupo controle), com rejeição aguda (grupo 2) e com necrose tubular aguda (grupo 3).

Encontrou, no grupo controle, um valor de índice de resistência menor e significativamente diferente dos outros dois grupos, porém não encontrou diferenças significativas entre os grupos com rejeição aguda e com necrose tubular aguda, concluindo que a medida do índice de resistência, isoladamente, não era um bom método para o diagnóstico da rejeição.

GRENIER et al. (1991), através de um estudo utilizando o Doppler colorido, avaliaram a capacidade do método na detecção das complicações vasculares pós transplante, correlacionando seus achados com a angiografia. Várias complicações foram evidenciadas, tais como a estenose da artéria renal, trombose da artéria renal, trombose da veia renal, fístulas artério-venosas pós biópsias e infartos segmentares. Salientaram; como o sinal mais importante para o diagnóstico da estenose da artéria renal, uma velocidade de pico sistólico igual ou maior que 190cm/s. A sensibilidade e especificidade na avaliação das disfunções vasculares pós enxertos foi de 95% e 92%, respectivamente. O percentual de estenose da artéria renal pós transplante variou de 1,6 a 16% nos diversos trabalhos por ele citados.

JANSEN et al. (1992) acompanharam rins transplantados pelo Doppler duplex, avaliando parâmetros tais como o índice de resistência, índice de pulsatilidade pelo estudo Doppler e aspectos anatômicos (índice parênquima renal/seio renal, índice medula/cortex). Retrospectivamente, estes valores foram correlacionados com achados clínicos e histológicos. Criaram um novo parâmetro (índice de diferença máxima), que consiste na diferença entre o maior índice obtido durante o episódio de disfunção e o menor índice resultante da fase sem complicações do rim transplantado. Baseando-se nestes valores, obtiveram uma sensibilidade de 84% e especificidade de 81% na diferenciação das principais causas de disfunção renal pós transplante (rejeição intersticial, rejeição vascular, necrose tubular aguda e nefrotoxidade pela ciclosporina A). Não encontraram diferenças significativas nos valores do índice de pulsatilidade e no índice de resistência para as diversas causas de disfunção renal. Encontraram um valor médio no índice de resistência de $0,86 \pm 0,11$ na necrose tubular aguda, $0,80 \pm 0,10$ na rejeição intersticial, $0,88 \pm 0,14$ na rejeição vascular e nos rins normais de $0,76 \pm 0,1$.

RENOWDEN, BLETHIN e COCHLIN (1992) estudaram a capacidade diagnóstica do Doppler colorido na detecção das fístulas artério venosas pós biópsia do rim transplantado. Encontraram uma incidência de 7,7 % de fístulas nos pacientes biopsiados, sendo que, em estudos angiográficos, este percentual é da ordem de 15%. Um dos sinais mais importantes descritos foi um fluxo venoso pulsátil, porém não específico, sendo encontrado em outras situações tais como falência cardíaca direita, doença da válvula tricúspide, sobrecarga líquida e em causas que levem à diminuição do fluxo sanguíneo renal. Para se contornar este problema, os autores sugerem comparar a pulsatilidade do vaso em questão com outro vaso do rim, com o mesmo tamanho. Na presença de fístula, verificar-se-ia uma pulsatilidade aumentada no vaso alterado. Outro sinal observado é a vibração tecidual peri fístula, que se caracteriza por um mosaico de cores. O aumento da velocidade do pico sistólico foi observado em apenas 47% dos casos. Outro sinal descrito, a diminuição do índice de resistência, foi observado em 60% dos casos. Fluxo turbilhonado foi encontrado em 31% dos pacientes. A maioria das fístulas são assintomáticas ou cursam com uma hematúria transiente. Dentre as possíveis complicações decorrente da fístula, temos a hematúria severa, hipertensão severa e deterioração da função renal, sendo necessária a embolização ou a intervenção cirúrgica.

RENOWDEN et al. (1992) correlacionaram os resultados das biópsias e do Doppler em pacientes com rejeição celular, associadas ou não, à necrose tubular aguda, e em um grupo controle de transplantados com evolução clínica normal. O estudo morfológico ao ultra-som mostrou-se inútil no diagnóstico de rejeição. Valores de índice de resistência acima de 0,83 eram altamente sugestivos de disfunção, porém incapazes de diferenciar entre rejeição aguda e necrose tubular aguda. Dois pacientes do grupo controle apresentavam índices de resistência de 0,83.

POSNIAK et al. (1992) avaliaram o efeito da necrose tubular aguda, nefrotoxidade pela ciclosporina e rejeição aguda sobre o índice de resistência, em rins transplantados de cães. Através da indução experimental e da comprovação por biópsia, verificaram que, no grupo controle e no grupo com necrose tubular aguda, houve um aumento imediato do índice de resistência, retornando ao valor normal em um prazo de 10 dias. Neste mesmo grupo, observou-se um discreto

aumento do volume renal, que persistiu por mais tempo na necrose tubular aguda. Não foram verificadas alterações significativas nos cães com nefrotoxidade pela ciclosporina. Na rejeição aguda, houve um fato inesperado, contrariando os trabalhos anteriores. Inicialmente, observaram uma queda no índice de resistência, seguida de um rápido aumento, com piora do quadro clínico. Fizeram medidas do índice de resistência em várias artérias, não encontrando diferenças significativas entre elas.

MALLEK et al. (1992) avaliaram o índice de resistência, em 101 pacientes com episódios clínicos de disfunção renal, correlacionando-o aos resultados da biópsia renal. Vários diagnósticos diferentes foram encontrados, sendo que um único diagnóstico foi observado em apenas 30 biópsias. Em 69 pacientes, foram achados 2 diagnósticos, em 32 pacientes, foram observados 3 diagnósticos, em 4 pacientes, 4 diagnósticos e em 2 pacientes, foram identificados 5 diagnósticos. Todos os diagnósticos encontrados poderiam ser o agente causal da disfunção renal. E observaram que, com o aumento do tempo de intervalo entre o transplante e o exame, maior era o número de diagnósticos histopatológicos por lâmina examinada. Os autores não encontraram diferença média significativa entre o índice de resistência nos diversos diagnósticos. Concluíram que o método apresentava uma sensibilidade baixa para diferenciar as diversas causas superpostas que se encontraram nas biópsias dos pacientes transplantados.

PLATT, RUBIN e ELLIS, em 1994, compararam os resultados obtidos a partir do estudo ultra-sonográfico com Doppler aos convencionais exames clínicos e laboratoriais, na avaliação da diabetes mellitus. Em pacientes diabéticos, sem nefropatia associada, encontraram um valor de índice de resistência normal, semelhante aos valores encontrados nos pacientes com nefropatia em fase inicial. Já nos pacientes com nefropatia estabelecida, o índice de resistência era significativamente maior que o encontrado nos dois primeiros grupos. A ausência de diástole foi encontrada em 7% dos pacientes, sendo considerada um sinal de mau prognóstico.

A seguir um quadro com os acontecimentos importantes na evolução do transplante :

DATA	ACONTECIMENTO
1902	Relato do primeiro caso de sucesso na técnica de Tx renal (auto-transplante) em cães.
1912	Alexis Carrel agraciou-se com o Prêmio Nobel pelas descrições de técnicas cirúrgicas de transplante.
1933	Yu Yu Voronoy, Ucrânia, realizou o primeiro transplante humano.
1943	Medawar e Gibson observaram que a rejeição era resultado de uma atividade de imunização ativa.
1946	Primeiro resultado satisfatório com funcionamento durante três dias do transplante renal
1954	Primeiro transplante renal com longa sobrevivência (gêmeos, Boston)
1960	Primeiro transplante submetido a imunossupressão com sobrevida longa.
1962	Constatação dos efeitos imunossupressivos da 6 mercaptopurina, nos transplantes em cães, por Calne.
1967	Desenvolvimento das máquinas de perfusão hipotérmica dos rins utilizados no transplante, possibilitando 72 horas de armazenamento.
1967	Introdução das globulinas antilinfocíticas contra a rejeição (Denver, USA);
1968	Estabelecimento dos critérios de morte cerebral pelo Comitê da Escola Médica de Harvard.
1968	Primeiro estudo prospectivo do locus do antígeno de histocompatibilidade do rim de cadáver. (Austrália)
1969	Armazenamento frio do rim doador por 24 horas.
1978	Introdução da ciclosporina no uso clínico da rejeição (Inglaterra).Regimes de imunossupressão utilizando a ciclosporina alcançam um resultado de 83% na taxa de sobrevivência, no primeiro ano do transplante primário e de 80% no retransplante.
1981	Início do uso clínico do anticorpo monoclonal anti-CD39 (OKT3)
1990	Uso clínico do FK506 (USA), isolado a partir de um microorganismo do solo, Streptomyces tsukubaenis, obtiveram uma melhora nos resultados da imunossupressão, atingindo uma taxa de sobrevivência de 89% no primeiro ano dos transplantes primários e de 83% nos retransplantes, quando associados a azathioprina ou prednisona.

QUADRO 1- EVOLUÇÃO DA HISTÓRIA DO TRANSPLANTE

2. OBJETIVO DA TESE

2. OBJETIVO DA TESE

O objetivo deste trabalho foi avaliar, em nosso serviço, através de um estudo retrospectivo, a importância da medida do índice de resistência nas artérias arqueadas para o diagnóstico de rejeição, nos pacientes sob suspeita clínica e laboratorial de disfunção aguda do enxerto, comparando-se o índice obtido com o resultado da biópsia renal.

3. CASUÍSTICA e MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram analisados retrospectivamente, 86 exames ultra-sonográficos (Doppler colorido), realizados em 57 pacientes submetidos ao transplante renal, no período de 1994 a 1996, no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas- Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina.

O grupo de estudo foi composto por 57 pacientes com idade média de 36,5 anos (18 anos a 57 anos), sendo 42 homens e 15 mulheres. Destes pacientes, doze receberam rins provenientes de doadores vivos, sendo 5 idênticos (HLA-I), 7 parcialmente idênticos e 45 provenientes de doadores cadáveres. Todos os enxertos avaliados localizavam-se na pelve. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro, formado por pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de disfunção renal, sendo todos submetidos à biópsia percutânea do enxerto e estudo Doppler com a medida do índice de Pourcelot (índice de resistência), concomitantemente.Esse grupo foi composto por 33 pacientes, sendo 7 mulheres e 26 homens, com idade média de 36,7 anos (18 a 48 anos), cujos rins foram obtidos a partir de um doador vivo HLA idêntico e 32 de doadores cadáveres. O tempo médio entre o transplante e o episódio de disfunção renal, com a respectiva biópsia, foi de 25 dias (5 a 145 dias).

O segundo grupo, sem biópsia renal percutânea, compunha-se de pacientes transplantados com boa evolução clínica, submetidos ao Doppler com medida do índice de resistência. Foi formado por 24 pacientes, sendo 8 mulheres e 16 homens, com idade média de 36,3 anos (23 e 57 anos). Ao estudo de histocompatibilidade, 4 rins eram idênticos (HLA I), 7 eram parcialmente idênticos (HLA II), e os treze restantes, rins provenientes de doadores cadáveres.

A documentação, quando realizada, foi registrada em filme radiográfico KODAK, 18 X 24, em câmara multiformato.

O equipamento de ultra-sonografia utilizado foi: COLOR -DOPPLER, ULTRAMARK-9, transdutores de 3,5 e 5,0 MHz, convexo e linear de 7,5mhz, um sistema duplex em que se visualiza simultaneamente as imagens em modo B e através do Doppler colorido, faz-se um estudo das estruturas vasculares. Esses aparelhos fazem o estudo da vasculatura baseado no efeito Doppler descrito, em 1842, por Johann Christian Doppler em seus estudos de astronomia. Foi aplicado na área médica pela primeira vez, na década de cinqüenta, por SATOMURA et al., no estudo do fluxo arterial.

O efeito Doppler consiste no conceito de que se uma fonte receptora estacionária capta ondas sonoras geradas por uma fonte, também estacionária, a freqüência com que esta onda é registrada é constante, entretanto, se a fonte geradora ou a receptora se movem, a freqüência se modificará, aumentando quando se aproxima e diminuindo quando se afasta. O exemplo clássico é o do indivíduo parado em uma plataforma ferroviária, onde um trem apitando se aproxima, e à medida que ele avança em direção a plataforma, o indivíduo perceberá o som com maior freqüência, mais agudo (variação positiva), e contrariamente, com o distanciamento, a freqüência diminuirá e o apito se tornará cada vez mais grave (variação negativa). O mesmo princípio é aplicado ao ultra-som, onde através de um transdutor (fonte geradora estática), uma onda sonora será emitida, e ao deparar-se com uma estrutura em movimento (hemácias, fonte receptora e geradora secundária), parte da onda será refletida de volta ao transdutor e decodificada em sinais elétricos, com formação de curvas espectrais. Se o fluxo no interior do vaso se aproxima do transdutor, a curva espectral estará acima da linha de base, sendo positiva, e inversamente, a curva estará abaixo da linha de base, sendo negativa. Em relação às cores, quando o fluxo se aproxima do transdutor, o vaso ficará vermelho e quando se afasta, se tornará azul.

O efeito Doppler consiste basicamente na variação da freqüência do som emitido pelo transdutor ao se deparar com uma estrutura refletora em movimento (as hemácias, no que se refere as estruturas vasculares), sendo traduzido pela fórmula abaixo:

$$\Delta f = \frac{2\, fo\, v.\, \cos\theta}{c}$$

Onde,

Δf=variação da freqüência do ultra-som(hz)

fo=frequência do ultra-som transmitido(hz)

V=velocidade do fluxo sanguíneo(m/s)

θ=ângulo entre a direção do feixe de ultra-som e a direção de deslocamento do fluxo sanguíneo.

C=velocidade do ultra-som no tecido(1540m/s)

Através do estudo Doppler, com a variação da frequência, é possível avaliar a presença ou não de fluxo, velocidade sanguínea, padrão laminar ou turbilhonado do fluxo, direção e identificar fluxos de alta e baixa resistência (ARIMA et al., 1982). Os fluxos de alta resistência se caracterizam por serem trifásicos, ou seja, apresentam uma sístole acima da linha de base, seguida por uma diástole reversa (abaixo da linha de base, alta resistência) que, em sua fase final, novamente se posiciona acima da linha de base (como ex: ilíacas, braquiais, carótida externa etc). Os fluxos de baixa resistência se caracterizam por serem monofásicos, estando, tanto a fase sistólica quanto a diastólica, em uma única direção (como ex: artéria renal, carótida interna etc). Vários trabalhos evidenciaram que, ao aumentar a resistência à circulação de sangue, havia uma alteração no padrão destes fluxos, evidenciando-se encurtamento da fase diastólica, ausência desta fase e até mesmo reversão, passando de fluxo de baixa resistência para alta resistência.

Baseando-se nos avanços tecnológicos acima descritos, vários trabalhos foram realizados no estudo das estruturas vasculares e vários índices foram criados no intuito de se definir referenciais para o estudo do fluxo sanguíneo. Entre os mais conhecidos estão o índice de pulsatilidade e o índice de resistência (POURCELOT), que avaliam a resistência vascular em um determinado órgão.

3. 1. Rotina de Estudo:

Pacientes transplantados renais, além dos procedimentos normais de controle pós cirúrgico, foram submetidos à mensuração sistemática dos seus níveis de uréia, creatinina, diurese e a dosagem sérica da ciclosporina A.

Na vigência de disfunção renal, os pacientes foram encaminhados para a realização dos exames ultra-sonográficos junto ao departamento de Radiologia, Setor de ultra-sonografia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sob supervisão dos docentes do departamento de Radiologia, seguindo um padrão normal de rotina. Todas as estruturas abdominais foram avaliadas, independentemente do motivo do exame. Os exames foram realizados com o paciente em decúbito dorsal. As imagens foram captadas em tempo real através de cortes setoriais e lineares, avaliando-se as medidas renais (longitudinal, ântero-posterior e transverso), o padrão textural e a espessura do córtex, a ecogenicidade e proeminência das pirâmides renais, o seio renal, o sistema pielo calicial e a presença ou não de coleções perirenais. Com o color Dopller, identificava-se a presença de fluxo nos vasos do hilo, seio e parênquima renal. Através da delimitação do volume amostral no interior das artérias arqueadas, media-se o índice de resistência (Pourcelot). Na ausência de diurese, presença de dados clínicos e/ou laboratoriais sugestivos de disfunção renal, realizava-se o exame ultra-sonográfico, e não se identificando fatores obstrutivos (hematomas, urinomas, linfoceles, abscessos e uronefroses), eram realizadas biópsias renais percutâneas no sétimo pós-operatório (p. o), décimo quarto p.o e assim, semanalmente até a recuperação da função renal.

O protocolo para a realização das biópsias renais incluia as seguintes indicações (MAZZALI, M., 1992):

1- Elevação da creatinina sérica acima de 25% do valor anterior.

2- Sinais e sintomas de rejeição aguda, como febre, edema, hipertensão arterial, dor no enxerto, aumento do peso corporal, eosinofilia, redução do volume urinário e elevação dos níveis de creatinina sérica

3- Receptores de rim de doador cadáver evoluindo com oligúria e/ou estabilização dos níveis séricos da creatinina acima dos valores normais (creatinina sérica maior que 2mg%)

4- Pacientes submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona, na dose de 500mg/dia durante 3 dias, sem boa resposta clínica, mantendo creatinina sérica estável acima da normalidade.

5- Alterações do sedimento urinário com hematúria dismórfica (> 5 hemácias/campo), proteinúria em amostra isolada e presença de cilindros hemáticos e/ou leucocitários.

6- Proteinúria de 24 horas maior que 1 grama/dia, proteinúria (acima de 3 gramas/dia) ou síndrome nefrótica, edema, oligúria e hipoalbuminemia após o transplante renal.

As biópsias foram realizadas preferencialmente no polo superior, margem lateral. As agulhas utilizadas são as de Silverman-Franklin e/ou agulha descartável (Tru-cut Travenol -R). Todos os pacientes, antes da biópsia renal, tiveram sua pressão arterial controlada a níveis pressóricos diastólicos abaixo de 100 mmhg e coagulograma com valores normais.

3. 2. Parâmetros ultra-sonográficos analisados

Ao estudo ultra-sonográfico, modo-B, avaliou-se o tamanho e volume renal, alterações texturais, uronefrose e presença ou não de coleções perirenais.

Ao estudo pelo Doppler colorido, verificou-se a presença ou não de fluxo, velocidades, padrão de fluxo (baixa e alta resistência), estenoses e o índice de resistência.

3. 2. 1. Índice de resistência

O presente trabalho se utilizou o índice de POURCELOT, ou índice de resistência, que tem por finalidade detectar alterações na resistência vascular em determinadas situações clínicas, entre elas, a rejeição que, apesar da gravidade, se detectada precocemente, pode ser revertida. RIGSBY et al. (1986) e KELCS et al. (1990) verificaram, nas artérias segmentares, interlobares e arqueadas, a mesma sensibilidade no diagnóstico das rejeições renais. A artéria escolhida para a medida do índice de resistência, no presente estudo, foi a artéria arqueada. Através do estudo Doppler identificam-se as artérias arqueadas entre a junção cortico-medular, ajusta-se um volume amostral no interior do vaso e aciona-se o Doppler. Através do efeito Doppler, a variação da freqüência é decodificada em um gráfico velocidade x tempo. Na curva espectral, escolhe-se a maior velocidade sistólica e a menor velocidade diastólica e o software, automaticamente, dará o índice de resistência. Em pacientes com função renal normal, o índice de resistência nas artérias arqueadas é menor que a 0,7 (PLATT et al, 1989). Valores superiores indicam o aumento da resistência vascular, onde através da curva espectral, observa-se um achatamento do pico diastólico da artéria em estudo. Se a resistência estiver muito elevada, poderá se evidenciar diástole zero ou reversa, ou seja, abaixo da linha de base. O índice de ***Pourcelot*** é descrito conforme fórmula abaixo:

$$IR = \frac{VPS\ MAX - VD\ MIN}{VPS\ MAX}$$

onde, **IR**= índice de resistência.

VPS MAX= velocidade de pico sistólica máxima

VD MIN= velocidade diastólica mínima

Em um rim clinicamente normal, a curva espectral da artéria arqueada se traduz em um padrão sistólico seguido de uma diástole com queda gradual e lenta, acima da linha de base, caracterizando um padrão de fluxo de baixa resistência (figura 1):

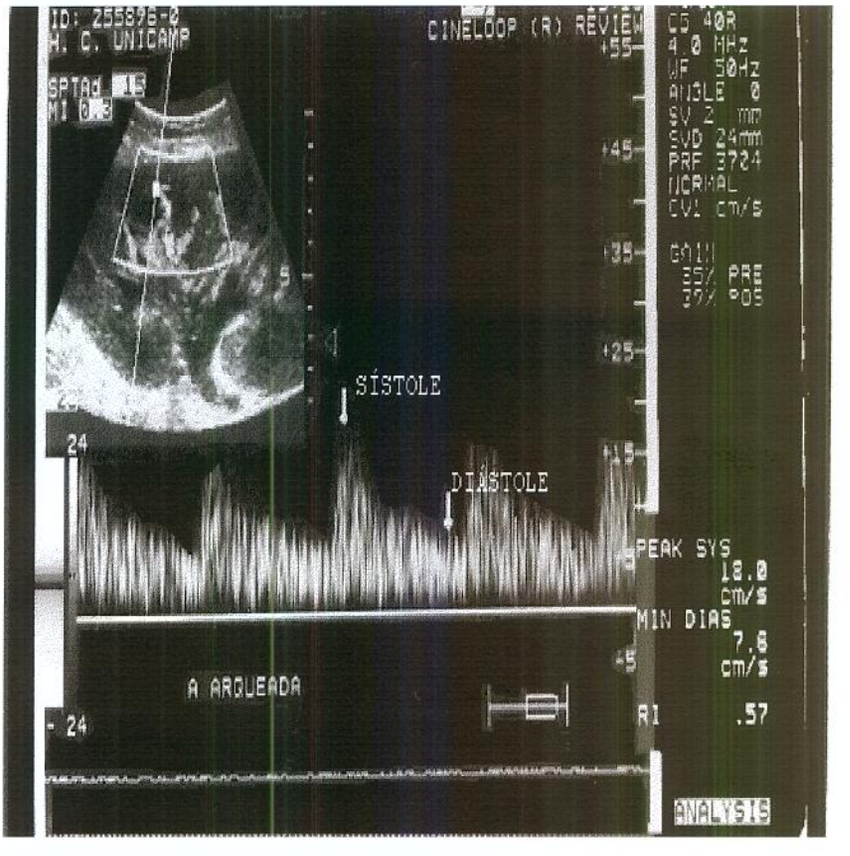

FIG.1-NORMAL- Curva espectral de baixa resistênica, ou seja, pico sistólico rápido, seguida de uma fase diastólica com queda lenta e gradual, acima da linha de base.

Em pacientes com quadro clínico de disfunção do enxerto, tais como necrose tubular aguda e rejeição aguda, em que há um provável aumento da resistência vascular, há uma alteração no padrão da curva espectral, com um achatamento da curva diastólica, chegando a uma diástole com valor zero e, em algumas vezes, a uma diástole reversa (negativa abaixo da linha de base, figuras 2 e 3).

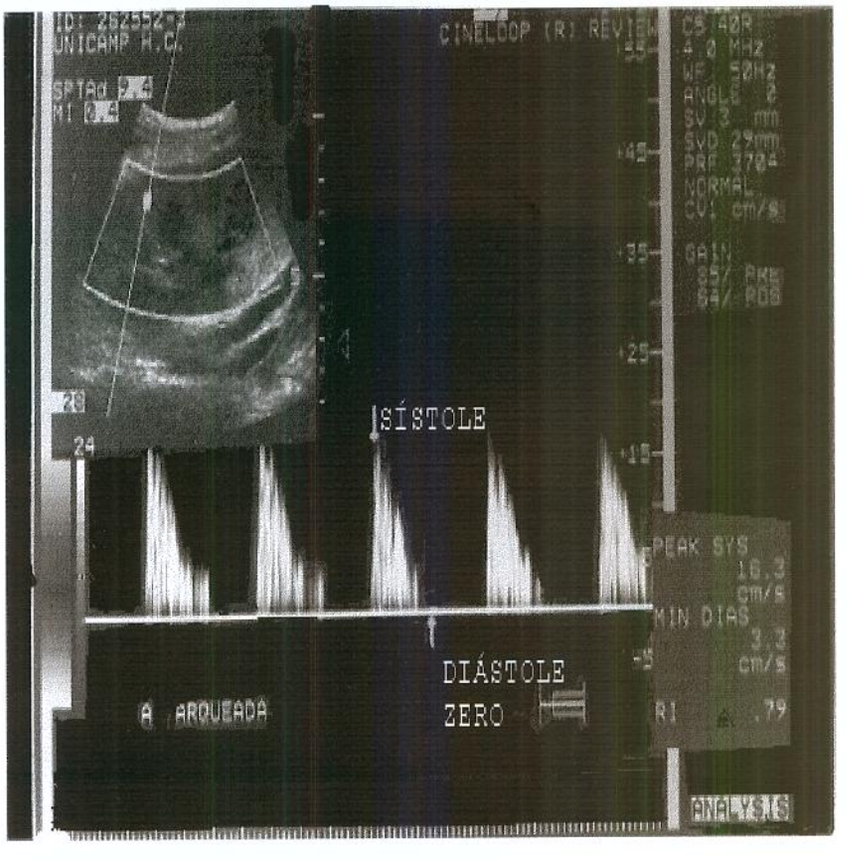

FIG 2 - DIÁSTOLE ZERO: Observa-se uma ausência da fase diastólica

Devido à alta resistência ao fluxo, observa-se fluxo retrógrado durante a diástole:

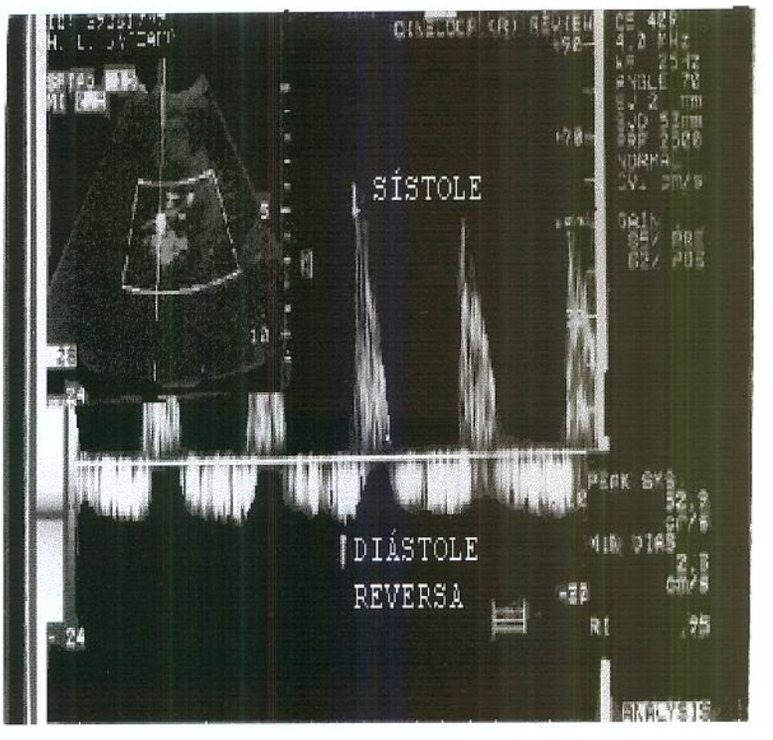

FIG.3- DIÁSTOLE REVERSA: Fase sistólica (acima da linha de base), seguida por uma diástole abaixo da linha de base (fluxo retrógrado).

3. 2. 2. Tamanho renal:

Os rins são medidos, considerando se como dimensões normais em um indivíduo adulto, os seguintes valores (ROCHA et al., 1985): 11,5 cm (comp) x 6,0 cm (larg) x 3,5 cm (espessura).

A importância da medida renal no paciente transplantado, consiste na comparação de mensurações seriadas. Vários autores associaram o aumento do tamanho renal aos episódios de rejeição (HRIACK et al.,em 1979; CRUZ et al.,em 1980; BARRIENTOS et al., em 1980 e KUTZ em 1980), enquanto outros autores não julgaram ser um achado significativo este aumento (HILMANN et al., em 1979 e JAFRI et al. em 1980). Este achado, quando presente, não é específico, sendo encontrado em outras causas de disfunção (necrose tubular aguda, trombose da veia renal).

3. 2. 3 Coleção peri-renal:

Pequenas coleções são frequentes no pós operatório imediato, geralmente hematomas ou seromas, que são reabsorvidos em um período de duas a três semanas. Ao exame ultra-sonográfico apresentam-se como imagens predominantemente anecóicas, com pequenos septos internos, equivalendo a 9% das coleções (TUBLIN et al., 1995).

Outra causa de coleções são os urinomas, ocorrendo geralmente nas primeiras semanas. Podem decorrer de isquemia, necrose e falha cirúrgica, apresentando-se como coleções anecóicas ao ultra-som.

Com a manipulação da artéria ilíaca externa para a anastomose vascular, pode ocorrer lesão dos linfáticos situados anteriormente, o que poderá levar à formação de linfoceles a partir da terceira ou quarta semana (POSNIAK et al., 1992). Geralmente apresentam septos espessos em seu interior, são volumosas e assintomáticas. Quando presente, a sintomatologia decorre de fenômenos compressivos sobre o enxerto. São responsáveis por 48% das coleções perinefréticas. As linfoceles tendem a estacionar ou aumentar seu volume, nunca

se resolvendo espontaneamente. A infecção superposta a estas coleções levará à formação de abcessos, correspondendo a 30% das coleções. São comuns no pós operatório recente e se apresentam com finos ecos dispersos em seu interior (POSNIAK et al., 1992).

A importância do ultra-som consiste em avaliar a evolução destas coleções, e, em casos de aumento do volume, pode ser necessária a drenagem cirúrgica ou a aspiração percutânea do líquido, com finalidades terapêuticas e diagnósticas. As grandes coleções geralmente correspondem às linfoceles e aos hematomas.

3. 2. 4. Ecogenicidade cortical

A ecogenicidade renal normal é menor que a hepática e a esplênica. Em uma fase aguda do transplante, poderá ser observada uma redução da ecotextura, em decorrência do edema intersticial. Em fases mais tardias, a textura poderá estar aumentada, em conseqüência de fibrose (KURTZ et al. em 1980; JAFRI et al. em 1981 e FRICK et al.em 1981).

3. 2. 5. Pirâmide renal:

Vários autores observaram durante os episódios de disfunção renal, um aumento do volume e uma diminuição da ecogenicidade da pirâmide renal. É um sinal inespecífico de rejeição, pois pode ser encontrado em outras causas de disfunção, como a necrose tubular aguda (MAKLAD et al., em 1979; CRUZ et al., em 1980; JAFRI et al., em 1980 e FRICK et al. em 1981).

3. 2. 6. Uronefrose:

No pós-operatório, pode ser notada uma uronefrose transitória secundária ao edema na anastomose uretero-vesical, que se resolve espontaneamente. Algumas vezes, a uronefrose é proveniente da desnervação do ureter, em função do ato cirúrgico. Em fases mais tardias, poderá se observar ectasia pielo-calicial em decorrência de estenose em junção pielo-ureteral, em consequência de fenômenos de rejeição, isquemia e fibrose periureteral. A uronefrose poderá ser secundária à compressões extrínsecas por hematoma, linfocele e também por coágulos impactados no trajeto renoureteral, além da fibrose tardia da anastomose ureteral (RENAL TRANSPLANTATION, 1994).

3. 2. 7. Vasculatura renal:

Complicações vasculares ocorrem em menos de 10 % dos transplantes renais. A causa mais comum entre as complicações vasculares é a estenose da artéria renal, com uma incidência relatada entre 1,6% a 16%, ocorrendo entre o sexto e o décimo segundo mês pós transplante (PALLESHI et al., 1980; JORDAN et al., 1982). O local mais comum de acometimento é na anastomose vascular, como conseqüência de falha na técnica cirúrgica. Clinicamente, manifesta-se por hipertensão (50% dos pacientes), sopro no local do enxerto e disfunção renal. Apesar da angiografia ser o padrão ouro na detecção da estenose, o estudo pelo Doppler colorido e duplex demonstrou ser um método não invasivo e de alta sensibilidade. TAYLOR et al.(1987) obtiveram uma sensibilidade de 100% nas estenoses severas. Diagnosticavam a estenose quando o Doppler acusava um fluxo na artéria renal com uma velocidade acima de 200 cm/s, e uma turbulência distal à área de estenose. Nos pacientes, cuja artéria renal era de difícil avaliação, HANDA et al. (1988) descreveram o fenômeno tardus-parvus no padrão de onda dos ramos distais da artéria renal (segmentares, intersegmentares

e arqueadas) na identificação da estenose. Este fenômeno consiste em um retardo no tempo de aceleração sistólica, cujo valor normal é de até 0,07. O tempo consiste no intervalo entre o início da sístole e a velocidade máxima de sístole. Relataram uma acuracidade de 95% para tempo de aceleração sistólica acima de 0,1.

Outra complicação que pode ocorrer é a trombose da veia renal, acometendo cerca de 5% dos pacientes (PALLESHI et al., 1980; JORDAN et al., 1982). Geralmente, ocorre na primeira semana pós transplante, caracterizando-se por uma súbita parada na função urinária, dor, aumento do volume renal, hematúria e anúria. Cerca de um 1% dos pacientes transplantados apresenta ruptura renal e hipotensão, e a causa mais comum é a trombose da veia renal. O diagnóstico poderá ser confirmado pelo Doppler colorido e duplex, onde não se visualiza fluxo pela veia renal, e na artéria renal, observa-se um achatamento da fase diastólica e até mesmo reversão da diástole, evidenciando um aumento na resistência vascular intra renal. Outra causa incomum é a trombose da artéria renal, cujo diagnóstico ultra-sonográfico se caracteriza pela ausência de fluxo na artéria e veia renal. Pode-se observar também fístulas artério-venosas que, segundo RENOWDEN et al. (1992), acometem 7,2% dos pacientes biopsiados, e que, geralmente são assintomáticas e cessam espontaneamente. Ao estudo pelo Doppler, pode-se observar um mosaico de cores, pulso venoso pulsátil e diminuição do índice de resistência na artéria.

3. 2 8. -Organização dos dados:

Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de 57 pacientes transplantados renais submetidos à ultra-sonografia, com índice de resistência medido. Os dados analisados referiam-se à sexo, idade, creatinina sérica, presença ou não de disfunção renal e realização de biópsia renal percutânea por ocasião do exame ultra-sonográfico. Baseados nestes dados, os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo I, com disfunção do enxerto, clínica e laboratorialmente, e

De acordo com o diagnóstico anátomo patológico, os pacientes do grupo I foram subdivididos em 3 sub-grupos: rejeição aguda (RA), necrose tubular aguda (NTA) e RA+NTA.

3. 2. 9. Método estatístico:

Através da evolução clínica e dos resultados das biópsias, os pacientes foram divididos em grupos. Cada grupo foi correlacionado com os respectivos valores de índice de resistência. Em se tratando de situações clínicas de alto risco, o melhor método, para se avaliar um teste, é o estudo da sensibilidade. Considerou-se como < 0,7 o valor normal para o índice de resistência. Foram feitos vários pontos de cortes (de 0,7 a 1,0), e para cada valor escolhido, foram calculadas a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do índice de resistência em detectar cada disfunção.

A seguir, o método utilizado:

		Rejeição renal	
		Presente	**Ausente**
Índice de resistência	**Positivo ≥0,7**	**a**	**b**
	Negativo <0,7	**c**	**d**

a - Verdadeiramente positivo (índice de resistência aumentado e diagnóstico comprovado por biópsia).

b - Falso positivo (índice de resistência aumentado e biópsia normal).

c - Falso negativo (apesar do índice de resistência estar no valor normal, a biópsia demonstrou rejeição).

d - Verdadeiramente negativos (o índice de resistência estava normal e as biópsias também).

De acordo com a tabela acima podemos calcular:

Acurácia (A) - é a fração dos casos em que o teste concorda com o padrão ouro:

$$A = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

Sensibilidade (S) - é a proporção de indivíduos com a doença, que tem o teste positivo para a mesma:

$$S = \frac{a}{a+c}$$

Especificidade (E) - é a proporção de indivíduos sem a doença e que tem o teste negativo para a doença:

$$E = \frac{d}{b+d}$$

Valor preditivo positivo (VPP) - é a probabilidade da doença em um paciente com o teste positivo.

$$VPP = \frac{a}{a+b}$$

Valor preditivo negativo (VPN) - é a probabilidade de não ter doença quando o resultado do teste é negativo:

$$VPN = \frac{d}{c+d}$$

Paralelamente, calculou-se, em cada grupo, a média do valor do índice de resistência com o desvio padrão. Aplicou-se, então, uma análise de variância da média do índice de resistência (ANOVA) nos grupos encontrados (RA, NTA, NTA+RA, Grupo Controle), para verificar se a amostra era significante ou não.

Sendo a amostra significante, foi efetuado um estudo comparativo da média do índice de resistência entre os grupos, para se verificar a presença ou não de uma diferença significativa entre os valores de índice de resistência encontrados na população estudada. Para esta finalidade, foi usado o teste de Student Newman-Keuls. Os dados foram considerados significativos, se $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4. 1. RESULTADOS

Foram avaliados, retrospectivamente, 86 exames ultra-sonográficos (Doppler colorido), realizados em 57 pacientes submetidos ao transplante renal no período de 1994 a 1996, com idade variando de 18 a 57 anos (média de 36,5anos), sendo 42 homens e 15 mulheres, numa proporção de 2,8 homens para cada mulher, conforme figura abaixo:

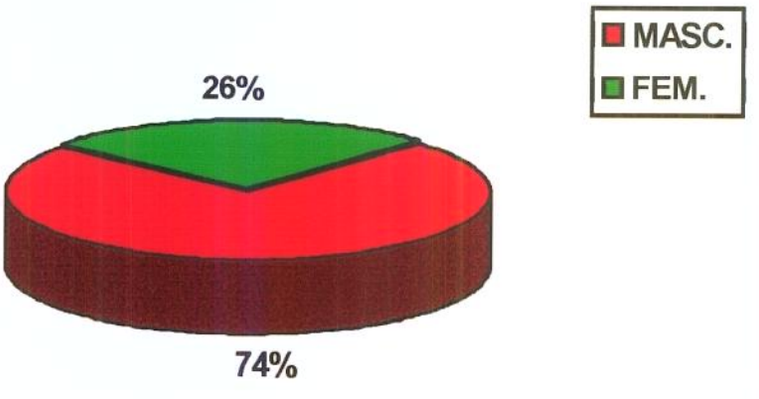

FIG. 4-Distribuição da população estudada de acordo com o sexo.

De acordo com tipo de doador, 45 rins (79%) eram provenientes de doador cadáver e 12 (21 %) oriundos de doador vivo relacionado, sendo 5 HLA idênticos e 7 HLA parcialmente idênticos:

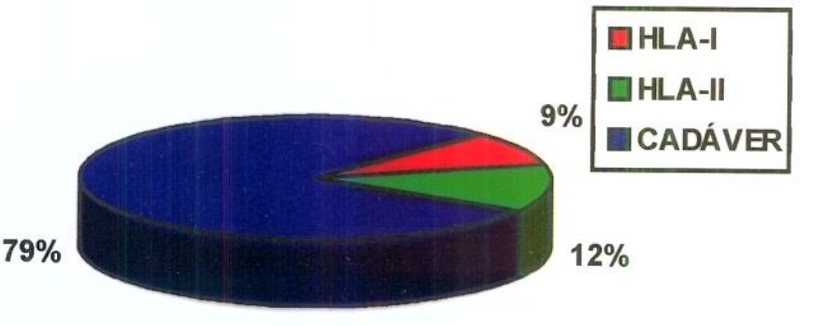

FIG. 5 Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de doador

Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro, com evidências clínicas e laboratoriais de disfunção aguda do enxerto e o segundo, com boa evolução clínica.

O primeiro grupo (disfunção aguda) foi composto por 33 pacientes (7 mulheres e 26 homens), com idade média de 36,7 anos (18 a 48 anos), sendo 32 receptores de doador cadáver e 1 de doador vivo relacionado, HLA idêntico. Em todos os pacientes deste grupo, o ultra-som com medida do índice de Pourcelot

O segundo grupo (controle) foi formado por transplantados renais sem disfunção do enxerto, submetidos ao ultra-som com Doppler e sem realizaçãode biópsia. Compreendia 24 pacientes (16 homens e 8 mulheres, com idade média de 36,3 anos (23 a 57 anos), sendo 13 receptores de rins de doador cadáver e 11 de doador vivo relacionado (4 HLA idêntico e 7 HLA parcialmente idênticos)

O tempo médio de realização do exame ultra-sonográfico no grupo total de pacientes foi de 25 dias pós transplante (5 a 145 dias). Os pacientes do grupo I (disfunção) foram subdivididos em 3 grupos, de acordo com o achado histológicos: necrose tubular aguda associada à rejeição aguda (NTA +RA= 52 %), necrose tubular aguda (NTA= 36 %) e rejeição aguda (RA= 12 %).

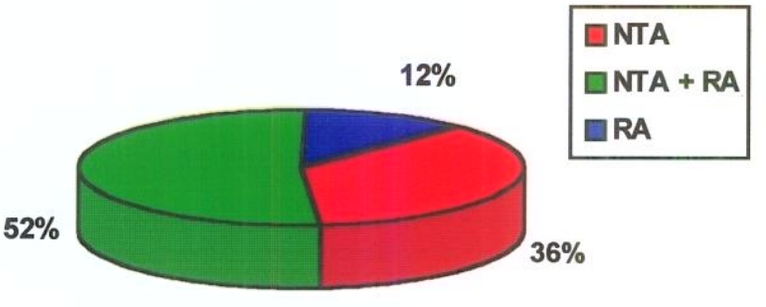

FIG 6- Distribuição dos pacientes com disfunção aguda do enxerto, de acordo com o diagnóstico histológico.

Em cada grupo estudado, verificamos os valores dos índices de resistência encontrados e o número de indivíduos, respectivamente (tabela 1):

IR	GRUPO I RA	GRUPO I NTA	GRUPO I RA+NTA	GRUPO II NORMAL
0,54-0,59	1	1	0	5
0,60-0,64	0	1	0	3
0,65-0,69	1	0	4	4
0,70-0,74	1	1	0	7
0,75-0,79	0	2	6	1
0,80-0,84	0	1	2	3
0,85-0,89	0	4	3	0
0,90-0,94	0	2	1	0
> 0,95	1	0	1	1

Tab. 1 - Distribuição dos valores do índice de resistência.

Considerando-se o índice de resistência (**IR**) normal, abaixo de 0,7, calculamos o percentual de indivíduos em cada grupo, com IR acima e abaixo de 0,7 (tabela 2):

IR	NTA	RA	NTA+RA	NORMAL
≥0,7	83,4%	50%	75%	50%
<0,7	16,6%	50%	25%	50%

Tab. 2 - Percentual de distribuição da população estudada para índices de resistência abaixo, igual ou maior que 0,7.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Constatando-se, nos diversos trabalhos, uma controvérsia nos resultados obtidos na mensuração do índice de resistência da artéria arqueada dos pacientes transplantados, fizemos um estudo avaliando a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do índice de resistência em detectar as possíveis causas de disfunção renal. Porém, como verificamos que, na população estudada, existiam pacientes com evolução normal apresentando IR acima de 0,7 e pacientes com quadro de disfunção demonstrando IR abaixo de 0,7, realizamos estudos considerando-se os diversos pontos de cortes, com o objetivo de se encontrar o melhor valor de corte para o diagnóstico das possíveis causas de disfunção. Abaixo, apresentamos os resultados encontrados nos diversos pontos de corte (tabelas 3, 4 e 5).

IR	S	E	VPP	VPN
≥ 0,7	76,2%	38,9%	42,1%	73,7%
> 0,75	66,7%	63,9%	51,9%	76,7%
> 0,80	33,3%	75,0%	43,8%	65,9%
> 0,85	28,6%	86,1%	54,5%	67,4%
> 0,90	14,3%	94,4%	60,0%	65,4%
> 0,95	9,50%	100,0%	100,0%	65,5%

Tab. 3 - Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnótico de rejeição aguda isolada, nos diversos pontos de corte.

Em que, S= **sensibilidade, E= especificidade, VPP= valor preditivo positivo e VPN= valor preditivo negativo.**

IR	S	E	VPP	VPN
≥ 0,7	79,3%	57,1%	60,5%	68,4%
> 0,75	72,4%	78,6%	77,8%	73,3%
> 0,80	33,3%	81,0%	75,0%	41,5%
> 0,85	31,0%	92,9%	81,8%	56,5%
> 0,90	10,3%	92,9%	60,0%	50,0%
> 0,95	3.4%	96,4%	50,0%	49,1%

Tab. 4 - Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnóstico de necrose tubular aguda isolada, nos diversos pontos de corte.

IR	S	E	VPP	VPN
≥ 0,7	78,8%	50,0%	68,4%	63,2%
> 0,75	67,6%	79,2%	82,1%	63,3%
> 0,80	39,4%	87,5%	81,3%	51,2%
> 0,85	30,3%	95,8%	90,9%	50,0%
> 0,90	12,1%	95,8%	80,0%	44,2%
> 0,95	6,1%	100,0%	100,0%	43,6%

Tab. 5 - Estudo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnóstico de necrose tubular aguda associada à rejeição aguda, nos diversos pontos de corte.

Abaixo, um estudo comparativo da sensibilidade nos diagnósticos encontrados, para os diversos pontos de corte (tabela 6 e 7):

IR	S RA	S NTA	S NTA+RA
≥ 0,7	76,2%	79,3%	78,8%
> 0,75	66,7%	72,4%	67,6%
> 0,80	33,3%	33,3%	39,4%
> 0,85	28,6%	31,0%	30,3%
> 0,90	14,3%	10,3%	12,1%
> 0,95	9,50%	3.4%	6,1%

Tab. 6 - Estudo comparativo da sensibilidade do índice de resistência em detectar as diversas causas de disfunção renal pós -transplante, nos diversos pontos de corte.

IR	E RA	E NTA	E NTA+RA
≥ 0,7	38,9%	57,1%	50,0%
> 0,75	63,9%	78,6%	79,2%
> 0,8°	75,0%	81,0%	87,5%
> 0,85	86,1%	92,9%	95,8%
> 0,90	94,4%	92,9%	95,8%
> 0,95	100,0%	96,4%	100,0%

Tab. 7 - Estudo comparativo da especificidade do índice de resistência em detectar as diversas causas de disfunção renal pós -transplante, nos diversos pontos de corte.

Verificando-se que o índice de resistência era inespecífico no diagnóstico da rejeição renal, calculamos, para cada diagnóstico histológico, a média, o desvio padrão e o erro padrão médio dos índices de resistência, para

verificarmos se havia, ou não, diferenças significativas entre os valores encontrados nos grupos em estudo, conforme tabela abaixo (tabela 8):

	MEDIA	DP	EPM	n
GC	0,68	±0,08	0,01	23
RA	0,75	±0,18	0,09	4
RA+NTA	0,79	±0,09	0,02	17
NTA	0,79	±0,03	0,03	12

Tab. 8 - Valor medio, desvio padrão e erro padrão médio do índice de resistência nos diversos grupos estudados.

Em que:

GC-grupo controle constituído por pacientes transplantados, com boa evolução clínica

RA-rejeição aguda

RA+NTA-rejeição aguda e necrose tubular aguda

NTA-necrose tubular aguda

DP-desvio padrão

EPM-erro padrão médio

n-número de indivíduos por grupo

Conhecendo-se a média e o desvio padrão do índice de resistência, nos diversos grupos diagnosticados, realizou-se um teste não paramétrico, através da análise de variância (ANOVA), para verificar se os grupos eram representativos ou não, obtendo-se um valor de p= 0,0026, considerado significante.

Sendo a amostra significativa, fez-se um estudo para verificar se o índice de resistência encontrado apresentava uma diferença significativa entre si, nos grupos encontrados. Para este propósito utilizou-se o teste de Student Newman Keuls, e encontraram-se os seguintes resultados :

GRUPOS DIAGNÓSTICOS	RESULTADOS
GC X RA	p > 0,05(não significante)
GC X NTA	p < 0,05(significante)
GC X NTA+RA	p < 0,01(significante)
RA X NTA	p > 0,05(não significante)
RA X NTA+RA	p > 0,05(não significante)
NTA X RA + NTA	p > 0,05(não significante)

Tab. 9 - Teste de Student Newman-keuls

onde, **GC**-grupo controle

RA-Rejeição aguda

NTA-necrose tubular aguda

A média do índice de resistência foi significativamente maior entre os grupos com necrose tubular aguda (0,79±0,03), necrose tubular aguda associada à rejeição (0,79±0,08), quando comparadas com o grupo controle (0,68±0,08). O mesmo não ocorreu entre o grupo com rejeição aguda (0,75±0,18) e o grupo controle, provavelmente pela pequena amostra de rejeição renal (n= 4).

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Com o grande avanço na técnica cirúrgica, o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, mais eficazes e menos tóxicas, além da atuação multidisciplinar no combate aos episódios de rejeição, o transplante renal tem se mostrado como o melhor tratamento para os pacientes portadores de doença renal terminal.

A despeito destes grandes avanços tecnológicos, observa-se uma gama variada de disfunções renais pós transplante que, se não tratadas adequada e precocemente, levam a uma perda do enxerto.

As disfunções renais são classificadas em precoces e tardias. São consideradas como disfunções precoces a necrose tubular aguda, a rejeição renal hiper-aguda, a rejeição renal aguda, a trombose da artéria e da veia renal, a uronefrose obstrutiva, a nefrotoxidade pela ciclosporina e a presença de coleções perirenais. Entre as disfunções tardias mais comuns, encontramos a rejeição crônica, a nefrotoxidade crônica pela ciclosporina e as glomerulonefrites recidivantes ou de novo.

O melhor método para avaliação (padrão ouro) e diferenciação destas disfunções é a biópsia renal (RENAL TRANSPLANTATION, 1994), exceto para os casos de complicações vasculares e obstrutivas. Em se tratando de um método invasivo, são relatadas complicações tais como perda dos enxertos em 0,4 a 1%, hemoperitônio com incidência de 2,8%, hematúria microscópica em 25%, hematúria macroscópica em 9,9%, fístula artério venosa oscilando de 1,6 a 16%, dor local, anúria obstrutiva, hematoma, abscesso e pseudoaneurisma. Somente em 5% dos casos, não se obtém material satisfatório para o diagnóstico. Sua sensibilidade e especificidade são superiores à cintilografia, aspiração com agulha fina e ao ultra-som, com diagnóstico em 95% dos casos (CALVIN, R.B.,1996).

No presente trabalho, foram avaliados 57 pacientes divididos em dois grupos, o primeiro formado por pacientes com quadro clínico de disfunção renal submetidos à biópsia e com mensuração do índice de resistência. O segundo

grupo, de controle, constituído por pacientes transplantados com boa evolução clínica, sem biópsia e com índice de resistência medido.

A maioria dos rins doados eram provenientes de doadores cadáveres (79%) e o restante de doadores vivos (21%), e de acordo com o estudo de histocompatibilidade, 9% dos pacientes eram HLA-I, 12% eram HLA-II. A população de pacientes transplantados coincide com os dados internacionais de que 80% dos doadores nos grandes centros são provenientes de cadáveres e 20% oriundos de doadores vivos.

Quanto ao sexo, 74% dos pacientes eram do sexo masculino e 26% do sexo feminino, estabelecendo uma proporção de 2,8: 1 (masculino/feminino).

O tempo médio entre o transplante e a biópsia renal percutânea foi de 25 dias, período este em que as disfunções mais comuns são a rejeição aguda e a necrose tubular aguda, que associadas ao alto percentual de receptores de doador cadáver em nosso grupo de estudo, outro fator de risco para a necrose tubular aguda, poderia explicar o percentual elevado de superposição destas duas patologias encontradas, conforme os resultados das biópsias: 52% dos pacientes avaliados apresentavam um quadro de rejeição associado à necrose tubular aguda, 12 %, rejeição aguda isolada e 36% dos transplantados restantes exibiam apenas necrose tubular aguda.

Desde 1969, SAMPSOM, através de seu estudo com Doppler contínuo, verificou ausência do sinal emitido em pacientes transplantados com reaparecimento do sinal, após o tratamento, caracterizando a recuperação do fluxo renal. Vários trabalhos foram realizados posteriormente, com intuito de se diagnosticar precocemente o quadro de rejeição renal.

Os resultados obtidos nos diversos trabalhos são muito controversos. A maioria dos trabalhos avaliados com o Doppler, o duplex ou o Doppler colorido observaram uma alteração no padrão de fluxo, com achatamento e até mesmo ausência e reversão da diástole, fato observado também em nossos pacientes, e caracterizado, quantitativamente, pelo índice de resistência.

Considerando-se menor que 0,7 o valor normal do IR para indivíduos com função renal preservada, foi realizado um estudo com vários pontos de corte para o índice de resistência, e a maior sensibilidade encontrada na detecção da rejeição renal, de 76,2%, foi para o valor de índice de resistência $\geq$ 0,7, verificando-se uma especificidade de 38,9%, valor preditivo positivo de 42,1% e valor preditivo negativo de 73,7%.

À medida em que o nível de corte foi se elevando, a especificidade foi aumentando e, com um valor de 0,95, a especificidade foi de 100%, porém a sensibilidade do método caiu para 9,5%, o que significa que a maioria dos pacientes com rejeição apresentava seus índices de resistência abaixo deste valor, e, portanto, não seriam diagnosticados como tal.

Para este mesmo valor de corte, a sensibilidade do método em detectar a necrose tubular aguda foi de 79,3%, a especificidade de 57,1%, valor preditivo positivo de 60,5% e valor preditivo negativo de 68,4%.

Nos episódios de necrose tubular aguda associada à rejeição, a sensibilidade foi de 78,8%, a especificidade de 50%, o valor preditivo positivo de 68,4% e o valor preditivo negativo de 63,2%.

Outro fator a se considerar é o grande número de pacientes com diagnóstico de rejeição aguda e necrose tubular aguda associadas (52%), o que torna impossível determinar a causa real do aumento do índice de resistência. Conforme tabela 2, podemos verificar que 50% dos pacientes transplantados com evolução normal apresentam um índice de resistência acima de 0,7, 50% dos pacientes com rejeição aguda exibem um índice abaixo de 0,7, 83,4% dos pacientes com necrose tubular aguda têm um índice acima de 0,7 e 75 % dos pacientes com necrose tubular associada à rejeição demonstram um índice de resistência acima de 0,7. Sendo o valor do índice de resistência considerado até 0,7 em indivíduos com função renal normal, e em hipótese, se considerarmos este parâmetro, como o elemento indicativo para iniciarmos uma pulsoterapia nos pacientes com rejeição, 83,4% dos pacientes com NTA e 50 % dos pacientes normais teriam sido submetidos à pulsoterapia desnecessariamente, se expondo a quadros infecciosos mais facilmente, 50% dos pacientes com rejeição aguda pura

e 25% dos pacientes com rejeição associada à necrose não teriam sido submetidos à terapia adequada, com risco de perda do enxerto.

Considerando-se as médias dos valores de índice de resistência encontrados, aplicando-se a análise de variância (ANOVA), observou-se diferença significativa no grupo ($p=0,0026$), porém no teste de Student Newman Keuls, comparando-se os grupos entre si, a diferença foi significativa ($p<0,01$) entre a população normal ($0,68 \pm 0,08$) e os outros grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos com disfunções do enxerto (RA, NTA, NTA+RA), demonstrando, assim, uma inespecificidade do índice de resistência em diagnosticar as diversas causas de disfunção. Não foi encontrada diferença significativa entre o grupo com diagnóstico único de rejeição aguda e o grupo controle, provavelmente, em decorrência da pequena amostra do grupo com rejeição aguda.

RIFKIN et al. (1987) encontraram um valor médio de índice de resistência de $0,68 \pm 0,08$ em pacientes com rins transplantados normais, valor igual ao encontrado no presente estudo. Para os valores da rejeição aguda isolada e necrose tubular aguda isolada, os valores encontrados foram de $0,82 \pm 0,08$ e $0,73 \pm 0,10$, respectivamente, enquanto no presente trabalho, os resultados foram $0,75 \pm 0,18$ e $0,79 \pm 0,09$, respectivamente, demonstrando uma média mais elevada para a necrose tubular aguda em nossa série. O mesmo autor demonstrou que, cerca de 60 % dos pacientes com necrose tubular aguda, apresentavam índice de resistência superior a 0,7, enquanto que, em nossa série, observamos $IR > 0,7$ em 83% dos pacientes com NTA, demonstrando que não só a rejeição eleva o índice de resistência a valores acima de 0,7.

Allen et al., em 1988, para um corte de 0,75 encontraram uma sensibilidade de 76% e uma especificidade de 83%. Em nossa série, os valores encontrados foram menores, de 66,7% e 63,9%, em decorrência do grande número de superposição de diagnósticos encontrados (52%). Allen também não encontrou diferenças significativas entre os valores de índice de resistência no grupo com necrose tubular aguda e rejeição.

DON et al. (1989) também descreveram diferença significativa nos valores do índice de resistência, entre pacientes transplantados com rejeição e com evolução normal. Encontraram um índice acima de 0,7 em pacientes com necrose tubular aguda, obstrução ureteral, nefrotoxidade pela ciclosporina e estenose da artéria renal.

GENKINS et al. (1989) descreveram pacientes com necrose tubular aguda e nefrotoxidade pela ciclosporina com índice de resistência acima de 0,9, fato também observado em nosso grupo (n=2), mas discordante de relatos anteriores (RIFKIN et al., 1987).

KAVEGIA et al. (1990) encontraram fluxo diastólico reverso na necrose tubular aguda, rejeição aguda e trombose da veia renal. Em nossa casuística tal achado foi observado em 2 pacientes, 1 com necrose tubular e 1 com rejeição.

MALLEK, em 1992, estudando o índice de resistência nos pacientes com disfunção do enxerto, verificou uma grande superposição de diagnósticos, sendo que, à medida em que aumentava o tempo de transplante e o exame, aumentava-se o número de patologia por lâmina, dificultando assim o diagnóstico da rejeição.

O tempo médio da realização das biópsias foi de 25 dias pós-transplante, portanto, como era de se esperar, as disfunções mais comuns neste período foram as precoces (rejeição aguda e necrose tubular aguda) coincidindo com o nosso grupo de estudo. Também, em nosso grupo, o maior percentual de doadores foi o de cadáveres (80%), o que acarreta um maior percentual de necrose tubular aguda, acometendo 84% dos pacientes estudados, sendo 52% associados à rejeição aguda e 32% com necrose tubular aguda isolada.

Considerando-se o valor igual ou maior que 0,7 para o índice de resistência, encontramos uma baixa sensibilidade na detecção da rejeição renal (76, 2%), sendo o melhor resultado obtido, pois, à medida em que se considera um valor maior para o índice de resistência, a sensibilidade torna-se menor, o que não se deseja, porque o importante, nestas situações clínicas, é diagnosticar a

doença e tratá-la, caso contrário, o paciente poderá evoluir com perda do enxerto. Para valores de índice acima de 0,95, obtém-se um valor preditivo de 100%, porém a sensibilidade (9,5%) torna-se extremamente baixa, o que equivale a dizer que a grande maioria dos pacientes com rejeição possui valores de IR abaixo de 0,9, e que não seriam diagnosticados.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- O índice de Pourcelot (resistência) é um bom método para a avaliação da resistência vascular intra renal.

- Várias disfunções renais podem elevar o índice de resistênca, como a rejeição aguda e necrose tubular aguda.

- As diversas causas de disfunção renal apresentam um número expressivo de valores superpostos para o índice de resistência.

- Com a medida do índice de resistência, não é possível a diferenciação da causa da disfunção renal aguda parenquimatosa.

- O índice de resistência, isoladamente, não é um bom método para avaliar a rejeição renal.

- A biópsia renal do enxerto ainda é o melhor método na avaliação e diferenciação das causas de disfunção renal parenquimatosa pós transplante renal.

7. APÊNDICE

APÊNDICE 1: Identificação dos receptores de acordo com o sexo, idade, doador, histocompatibilidade, resultado da biópsia e índice de resistência (grupo I).

Nº EXAMES	INICIAIS	REGISTRO	DOADOR	BIÓPSIA	ÍNDICE RESISTÊN-CIA
1	MPL	226017-9	CADÁVER	NTA+RA	0.652
2	EES	357202-6	CADÁVER	NTA+RA	0.8
3	VGS	292733-3	CADÁVER	NTA+RA	0.76
4	EES	357202-6	CADÁVER	NTA+RA	0.78
5	AJP	399667-6	CADÁVER	NTA+RA	0.76
6	EJS	403059-8	CADÁVER	NTA	0.8
7	AJP	399667-6	CADÁVER	NTA+RA	0.97
8	EB	362393-4	CADÁVER	NTA+RA	0.83
9	ABSN	356078-4	CADÁVER	NTA+RA	0.96
10	RC	349811-9	CADÁVER	NTA+RA	0.67
11	EFS	262552-3	CADÁVER	NTA+RA	0.79
12	ERG	295664	CADÁVER	NTA	0.75
13	LRS	400441-0	CADÁVER	RA	0.98
14	LRS	400441-0	CADÁVER	NTA+RA	0.73
15	EFS	262552-3	CADÁVER	NTA+RA	0.78
16	MSS	462059-9	HLA-I	NTA+RA	0.86
17	OBM	366496-0	CADÁVER	RA	0.70
18	VGA	393431-3	CADÁVER	NTA	0.80
19	VGA	393431-3	CADÁVER	NTA	0.77
20	VGA	393431-3	CADÁVER	NTA	0.92
21	VGA	393431-3	CADÁVER	NTA	0.92
22	IC	393617-9	CADÁVER	NTA+RA	0.94
23	EMI	413935-6	CADÁVER	NTA+RA	0.80

24	JSP	439504-9	CADÁVER	RA	0.74
25	ALLES	255896-0	CADÁVER	RA	0.57
26	LRS	400441-0	CADÁVER	NTA+NCYA	0.67
27	MADF	492713-1	CADÁVER	MTA+RA	0.68
28	AES	433380-9	CADÁVER	NTA+RA	0.67
29	JMSM	307184-8	CADÁVER	NTA	0.90
30	AFN	451552-6	CADÁVER	RA	1,0
31	EES	357202-6	CADÁVER	NTA+N CRÔNICA	
32	CBM	031007-9	HLA II		0.45
33	ASGJ	269217-4	CADÁVER	NTA+RA	0.78
34	ACM	372354-6	CADÁVER	NTA	0.73
35	JFF	433329-5	CADÁVER	NTA+RA	0.80
36	CISR	421837-0	CADÁVER	NTA	0.63
37	ACM	372354-6	CADÁVER	NTA	0.73
38	ACS	324051-0	CADÁVER	NTA	0.85
39	BFB	359267-0	CADÁVER	NTA	0.92
40	ET	351092-7	CADÁVER	NTA	0.78
41	JFFS	433329-5	CADÁVER	NTA+RA	0.79
42	JFFS	433329-5	CADÁVER	NTA+RA	0.74
43	DP	347482-0	CADÁVER	NTA	0.86
44	ANMM	389342-0	CADÁVER	NTA+RA	0.94
45	ANMM	389342-0	CADÁVER	NTA+RA	0.82
46	OPS	228563-2	CADÁVER	NTA	0.86
47	VFA	501694-9	HLA-I	NTA	0.56

NTA - necrose tubular aguda **HLA-I** - grupo idêntico

RA - rejeição aguda

N.CYA - nefrotoxidade pela ciclosporina A

APÊNDICE 2: Diagnóstico histológico e valores dos respectivos índices de resistência.

Nº PACIENTE	INICIAIS	NTA	RA	IR
	VFA	1	0	0.56
02	ALLES	0	1	0.57
03	CISR	1	0	0.63
04	MPL	1	1	0.65
05	AES	1	1	0.67
06	RC	1	1	0.67
07	MADF	1	1	0.68
08	OBM	0	1	0.70
09	ACM	1	0	0.73
10	JSP	0	1	0.74
11	ERG	1	0	0.75
12	VGS	1	1	0.76
13	ASGJ	1	1	0.78
14	ET	1	0	0.78
15	JFFS	1	1	0.78
16	EES	1	1	0.79
17	EFS	1	1	0.79
18	LRS	1	1	0.79
19	EJS	1	0	0.80
20	EMI	1	1	0.80
21	EB	1	1	0.83
22	ACS	1	0	0.85
23	VGA	1	0	0.85
24	DP	1	0	0.86

25	MSS	1	1	0.86
26	OPS	1	0	0.86
27	AJP	1	1	0.87
28	ANMM	1	1	0.88
29	JMSM	1	0	0.90
30	BFB	1	0	0.92
31	IC	1	1	0.94
32	ABSN	1	1	0.96
33	AFN	0	1	1.00

Apêndice 3: Estudo da Sensibilidade (S), Especificidade (E), Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) com corte de ≥ 0,7.

- **CORTE: 0.70 CONSIDERANDO: IR (POSITIVO) PACIENTES COM IR >=0.70**

3 A- Variável: Rejeição Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	16	22	38
	NEGATIVO	5	14	19
	TOTAL	21	36	

- Sensibilidade: 76.2 % (52.4 ; 90.9)
- Especificidade: 38.9 % (23.6 ; 56.5)
- VP + : 42.1% (26.7 ; 59.1)
- VP - : 73.7% (48.6 ; 89.9)

3 B- Variável: Necrose Tubular Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	23	15	38
	NEGATIVO	6	13	19
	TOTAL	29	28	

- Sensibilidade: 79.3 % (59.7 ; 91.3)
- Especificidade: 57.1 % (37.4 ; 75.0)
- VP + : 60.5 % (43.4 ; 75.5)
- VP - : 68.4 % (43.5 ; 86.4)

3 C- Variável: Disfunção do enxerto

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	26	12	38
	NEGATIVO	7	12	19
	TOTAL	33	24	

- Sensibilidade: 78.8 % (60.6 ; 90.4)
- Especificidade: 50.0 % (29.6 ; 70.4)
- VP + : 68.4 % (51.2 ; 82.0)
- VP - : 63.2 % (38.6 ; 82.8)

Apêndice 4: Sensibilidade, E, VPP e VPN com IR ≥ 0,75.

- **CORTE: 0.75**

4 A- Variável: Rejeição Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	14	13	27
	NEGATIVO	7	23	30
	TOTAL	21	36	

- Sensibilidade: 66.7 % (43.1 ; 84.5)
- Especificidade: 63.9 % (46.2 ; 78.7)
- VP + : 51.9 % (32.4 ; 70.8)
- VP - : 76.7 % (57.3 ; 89.4)

4 B - Variável: Necrose Tubular Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	21	6	27
	NEGATIVO	8	22	30
	TOTAL	29	28	

- Sensibilidade: 72.4 % (52.5 ; 86.6)
- Especificidade: 78.6 % (58.5 ; 91.0)
- VP + : 77.8 % (57.3 ; 90.6)
- VP - : 73.3 % (53.8 ; 87.0)

4 C - Variável: Disfunção do Enxerto

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	22	5	27
	NEGATIVO	11	19	30
	TOTAL	33	24	

- Sensibilidade: 67.6 % (49.4 ; 82.0)
- Especificidade: 79.2 % (57.3 ; 92.1)
- VP + : 82.1 % (62.4 ; 93.2)
- VP - : 63.3 % (43.9 ; 79.5)

Apêndice 5: Sensibilidade, E, VPP e VPN com IR ≥ 0,80

- **CORTE: 0.80**

5 A- Variável: Rejeição Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	7	9	16
	NEGATIVO	14	27	41
	TOTAL	21	36	

- Sensibilidade: 33.3 % (15.5 ; 56.9)
- Especificidade: 75.0 % (57.5 ; 87.3)
- VP + : 43.8 % (20.8 ; 69.4)
- VP - : 65.9 % (49.3 ; 79.4)

5 B - Variável: Necrose Tubular Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	12	4	16
	NEGATIVO	17	24	41
	TOTAL	29	28	

- Sensibilidade: 33.3% (19.1 ; 51.1)
- Especificidade: 81.0 % (57.4 ; 93.7)
- VP + : 75.0 % (47.4 ; 91.7)
- VP - : 41.5 % (26.7 ; 57.8)

5 C - Variável: Disfunção do Enxerto

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	13	3	16
	NEGATIVO	20	21	41
	TOTAL	33	24	

- Sensibilidade: 39.4 % (23.4 ; 57.8)
- Especificidade: 87.5 % (66.5 ; 96.7)
- VP + : 81.3 % (53.7; 95.0)
- VP - : 51.2 % (35.4 ; 66.8)

Apêndice 6 : Sensibilidade, E, VPP e VPN com IR > 0,85

- **CORTE: 0.85**

6 A - Variável: Rejeição Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	6	5	11
	NEGATIVO	15	31	46
	TOTAL	21	36	

- Sensibilidade: 28.6 % (12.2 ; 52.3)
- Especificidade: 86.1 % (69.7 ; 94.8)
- VP + : 54.5 % (24.6 ; 81.9)
- VP - : 67.4 % (51.9 ; 80.0)

6 B - Variável: Necrose Tubular Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	9	2	11
	NEGATIVO	20	26	46
	TOTAL	29	28	

- Sensibilidade: 31.0% (16.0 ; 51.0)
- Especificidade: 92.9 % (75.0 ; 98.8)
- VP + : 81.8 % (47.8 ; 96.8)
- VP - : 56.5 % (41.2 ; 70.8)

6 C - Variável: Disfunção do Enxerto

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	10	1	11
	NEGATIVO	23	23	46
	TOTAL	33	24	

- Sensibilidade: 30.3 % (16.2 ; 48.9)
- Especificidade: 95.8 % (76.9 ; 99.8)
- VP + : 90.9 % (57.1; 99.5)
- VP - : 50.0 % (35.1 ; 64.9)

Apêndice 7: Sensibilidade, E, VPP e VPN com corte de ≥ 0,90.

- **CORTE: 0.90**

7 A - Variável: Rejeição Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	3	2	5
	NEGATIVO	18	34	52
	TOTAL	21	36	

- Sensibilidade: 14.3 % (3.8 ; 37.4)
- Especificidade: 94.4 % (80.0 ; 99.0)
- VP + : 60.0 % (17.0 ; 92.7)
- VP - : 65.4 % (50.8 ; 77.7)

7 B - Variável: Necrose Tubular Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	3	2	5
	NEGATIVO	26	26	52
	TOTAL	29	28	

- Sensibilidade: 10.3% (2.7 ; 28.5)
- Especificidade: 92.9 % (75.0 ; 98.8)
- VP + : 60.0 % (17.0 ; 92.7)
- VP - : 50.0 % (36.0 ; 64.0)

7 C - Variável: Disfunção do Enxerto

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	4	1	5
	NEGATIVO	29	23	52
	TOTAL	33	24	

- Sensibilidade: 12.1 % (4.0 ; 29.1)
- Especificidade: 95.8 % (76.9 ; 99.8)
- VP + : 80.0 % (29.9; 98.9)
- VP - : 44.2 % (30.7 ; 58.6)

Apêndice 8: Sensibilidade, E, VPP e VPN com corte de ≥ 0,95.

- **CORTE: 0.95**

8 A - Variável: Rejeição Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	2	0	2
	NEGATIVO	19	36	55
	TOTAL	21	36	

- Sensibilidade: 9.5 % (1.7 ; 31.8)
- Especificidade: 100.0 % (88.0 ; 100.0)
- VP + : 100.0 % (19.8 ; 100.0)
- VP - : 65.5 % (51.3 ; 77.4)

8 B - Variável: Necrose Tubular Aguda

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	1	1	2
	NEGATIVO	28	27	55
	TOTAL	29	28	

- Sensibilidade: 3.4% (0.2 ; 19.6)
- Especificidade: 96.4 % (79.8 ; 99.8)
- VP + : 50.0 % (2.7 ; 97.3)
- VP - : 49.1 % (35.5 ; 62.8)

8 C - Variável: Disfunção do Enxerto

		BIÓPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
ÍNDICE DE RESISTÊNCIA	POSITIVO	2	0	2
	NEGATIVO	31	24	55
	TOTAL	33	24	

- Sensibilidade: 6.1 % (1.1 ; 21.6)
- Especificidade: 100.0 % (82.8 ; 100.0)
- VP + : 100.0 % (19.8; 100.0)
- VP - : 43.6 % (30.6 ; 57.6)

8. ABSTRACT

Retrospectively, 86 Duplex Doppler Sonographic (DDS) examinations were performed in 57 patients submitted to renal transplant.

The purpose of this study, was to determine the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predicive value of the of the resistive index measure(index of Pourcelot) in the arcuate arteries, for the diagnosis of acute renal rejection.

We evaluated two groups of patients: the first, with clinical and laboratorials evidences of graft acute dysfunction, all of them submitted to the renal biopsy, and the second, with good clinical evolution, without biopsy accomplishment.

In agreement with the results of the biopsies, we found three diagnostics: the acute rejection (RA) representing 12% of the patients, the acute tubular necrosis (NTA), 36% and, those that presented the two associated pictures, 52%.

According to the literature, it was considered normal a resistance index with value $< 0,7$, and value $\geq$ for 0,7, considered pathological, that is to say, with the increased vascular resistance.

The analysis of the resistive indexes (IR) in the several groups of transplanted patients demonstrated those with acute tubular necrosis, 83,4% presented indexes above 0,7, in the acute renal rejection, 50% had indexes below 0,7 and patients with the two associated pictures exhibited an index above 0,7 in 75% of the patients. Already in the transplanted patients, with normal evolution, 50% had resistive indexes above 0,7, against literature data.

Analyzing the result of the resistive index, we verified that all the studied patients, including the normal patients, presented, even in different percentile, resistive indexes greater than 0,7 and, meanwhile, we observed patients with acute renal rejection presenting normal index, demonstrating the inespecificity of the method.

Although the average of the resistive indexes (IR) was larger and more significant in the group with dysfunction (**NTA**=0,79 ± 0,03, **NTA ± RA** = O,79 ± 0,09, **RA** = 0,75 ± 0,18), in relation to the patients with normal evolution (0,68 ± 0,08), the same presented low specificity in differentiating the probable causes of graft acute dysfunction. Taking into account the inespecificity for the normal value of IR < 0,7, we made several cutting points for IR (0,7 up to 1), studying the sensitivity, specificity, negative preditictive value and positive preditictive value to evidence the best value for the detection of the acute renal rejection. The largest sensibility (76,2%) for the rejection diagnoses was for values of resistance indexes > 0,7, and, increasing this value, rose the positive preditictive value, reaching 100% in indexes > 0,95, however there was a accentuated fall in the sensibility, reaching values of 9,5%.

The study demonstrated that there are different causes that elevate the resistive index in the transplanted patients (acute tubular necrosis, acute renal rejection, tubular necrosis associated to the rejection and patient with normal clinical evolution),that nor all the patients with picture of acute rejection presented IR above the normal and that, in spite of the medium value of the resistive index to have been significantly larger in the patients with graft acute dysfunction, in relation to the patients with good clinical evolution, the mensuration of the resistive index demonstrated to be inespecific in differentiating the possible causes of its elevation, being, therefore, obligatory the accomplishment of percutaneus renal biopsies for the diagnosis of the graft acute dysfunctions.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, R.D.D. & CHAPMAN, J.R. - **A manual of renal transplantation.** Great Britain, Hodder Headline PLC, 1994. p.1-311.

ALLEN, K.S.; JORKASKY, D.K.; ARGER, P.H.; VELCHIK, M.G.; GRUMBACH, K.; COLEMAN, B.G.; MINTZ, M.C.; BETSCH, S.E.; PERLOFF, L.J. - Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography. **Radiology, 169**: 371-376, 1988.

ARIMA, M.; ISHABASHI, M.; MICHIYUKI, U.; SAGAWA, S.; SHUTARO, M.; SONODA, T.; ICHIKAWA, S.; IHARA, I.; NAGANO, S. - Analysis of the arterial blood flow patterns of normal and allografted kidneys by the directional ultrasonic Doppler technique. **J. Urol., 122**: 587-591, 1979.

ARIMA, M.; TAKAHARA, S.; IHARA, H.; ICHIKAWA, Y.; ISHIBASHI, M.; SAGAWA, S.; NAGANO, S.; TAKAHA, M.; SONODA, T. - Predictability of renal aloograft prognosis during rejection crisis by ultrasonic Doppler flow technique. **Urology, 19**: 389-394, 1982.

BARRIENTOS, A.; DIAZ, G.R.; PÓLO, G.; RUILOPE, L.M.; ALCAZAR, J.M.; RODICIO, J.L.; BOROBIA, V.; ANDNAVAS, J. - The value of ultrasonic scanning in the differentiation of acute post-transplant renal failure. **J. Urol., 126(3)**: 308-312, 1981.

BARTRUM, R.J.; SMITH, E.H.; D'ORSI, L.J.; DANTANO, J. - Ultrasonic determination of renal transplante volume. **J. C. U, 2**: 281, 1974.

BARTRUM, R.J.; SMITH, E.H.; D'ORSI, C.J.; TILNEY, N.L.; DANTANO, J. - Evaluation of renal transplants with ultrasound. **Radiology, 118**: 405-410, 1976.

BERLAND, L.L.; LAWSON, T.L.; ADAMS, M.B.; MELROSE, B.L.; FOLEY, W.D. - Evaluation of renal transplants with pulsed Doppler duplex sonography. **J Ultrasoound. Med., 1**: 215-222, 1982.

BOREL, J.F. -Comparative study of in vitro in vivo drug effects on cell mediated cytotoxicity. **Immunology, 31**: 631-641, 1976.

BUCKLEY, A.R.; COOPERBERG, P.L.; REEVE, C.E.; MAGIL, A.B. - The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxity: value of duplex sonography. **AJR, 149**: 521-525, 1987.

CALNE, R.Y.; THIRU, S.; McMASTER, P.; GRADDOCK, G.N.; WHITE, D.J.G.; EVANS, D.B.; DUNN, D.C.; PENTLOW, B.D. & ROLLES, K. - Ciclosporin in patients receiving renal allografts from cadaver donors. **Lancet, 2**: 1323-1327, 1978.

COLVIN, R.B. - The renal allograft biopsy. **Kidney International, Vol.50**: 1069-1082, 1996.

CONRAD, M.R.; DICKERMAN, R.; LOVE, I.; CURRY, T.; PETERS, P.; HULL, A.; LERMAN, M.; HELDERMAN, H. - New observations in renal transplants using ultrasound. **Am.J.Roentgenol, 131**: 851-855, 1978.

COOK, J.H.; ROSENFIELD, A.T.; TAYLOR, K.J.W. - Ultrasonic demonstration of intra-renal anatomy. **Am.J.Roentgenol, 129**: 831-835, 1977.

DEMPSTER, W.J. - Kidney homotransplantation. **Bar.J.Surg, 40**: 447-465, 1953.

DON, S.; KOPECKY, K.K.; FILO, R.S.; LEAPMAN, S.B.; THOMALLA, J.V.; JONES, J.A.; KLATTE, E.C. - Duplex Doppler US of renal allografts: causes of elevated resistive index. **Radiology, 171**: 709-712, 1989.

DUNCAN, W.J. In:_____-Introdution. – **Color Doppler in Clinical Cardiology**. Saunders, 1988.p.1-15.

FLEISHER, A.C.; HINTON, A.; GLICK, A.D.; JOHNSON, K. - Duplex Doppler Sonography of Renal Transplants. **J.Ultrassound.Med, 8**: 89-94, 1989.

FRICK, M.P.; FEINBERG, S.B.; SIBLEY, R.; IDSTROM, M.E. - Ultrasound in acute renal transplant rejection. **Radiology, 138**: 657-660, 1981.

FRIED, A.M.; WOODRING, J.H.; LOH, F.K.; LUCAS, B.A.; KRIYSCIO, R.J. - The medullary pyramid index: an objective assesment of proeminence in renal transplant rejection. **Radiology, 149**: 787-791, 1983.

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

GRENIER, N.; DOUWS, C.; MOREL, D.; FERRIÉRE, J.M.; GUILLOU, M.L.; POTAUX, L.; BROUSSIN, J. - Detection of vascular complications in renal allografts with color Doppler flow imaging. **Radiology, 178**: 217-223, 1991.

HAMBURGER, J.; VAYSSE, J.; CROSNIER, J.; AUVERT, J.; LALANNE, C.M; HOPPER, J. - Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with 6 patients since 1959. **Am. J. Med., 32**: 854-871, 1962.

HANTO, D.W.; SIMMONS, R.L. - Renal transplantation: clinical considerations. **Organ Transplantation**, 239-247, 1987.

HILMAN, B.J.; BIRNHOLZ, J.C. & BUSCH, G.J. - Correlation of echographic and histologic findings in suspected renal allograft rejection. **Radiology, 132**: 673-676, 1979.

HRICAK, H.; CRUZ, C.; EYLER, W.R.; MADRAZO, B.C.; ROMANSKY, R.N.; SANDLER, M.A. - Acute pos-transplantation renal failure: differential diagnosis by ultrasound. **Radiology, 139**: 441-449, 1981.

HRICAK, H. & LIETO, R.P. - Sonografic determination of renal volume, **Radiology, 148**: 311-312, 1983.

HRICAK, H.; ROMANSKY, R.N.; EYLER, W.R.. - The renal sinus during allograft rejection: sonographic and histologic findings. **Radiology, 142**: 693-699, 1982.

HRICAK, H.; TOLEDO-PEREIRA, L.H.; EYLER, W.R.; MADRAZO, B.L.; ZAMMIT, M. - The role of ultrasound in the diagnosis of kidney allograft rejection. **Radiology, 132**: 667-672, 1979.

HRICAK, H.; TOLEDO-PEREIRA, L.H; EYLER, W.R.; MADRAZO, B.L.; SY, G.S. - Evaluation of Acute post-transplant renal failure by ultrasound. **Radiology, 133**: 443-447, 1979.

HUME, D.M.; MERRILL, J.P.; MILLER, B.F.; THORN, G.W. - Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. **J. Clin. Invest., 34**: 327-382, 1955.

JAFRI, S.Z.H.; KAUDE, J.V.; WRIGHT, P.G. - Ultrasound findings in renal transplant rejection. **Acta Radiologica Diagnosis, 22**: 245-253, 1981.

JANSEN, O.; SCHMIDTKE, V., MARIENHOFF, N.; RINAST, E.; WEISS, H.D. - Follow-up study of renal transplants by duplex Doppler and gray-scale ultrasound. **European Journal of Radiology, 15**: 26-31, 1992.

KELCS, F.; POZNIAK, M.A.; PIRSCH, J.D.; OBERLY, T.D. - Pyramidal appearence and resistive índex: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. **AJR, 155**: 531-535, 1990.

KAVEGGIA, L.P.; PERELLA, R..R.; GRANT, E.G.; TESSLER, F.N.; ROSENTHAL, J.T.; WILKINSON, A.; DANOVITCH, G.M. - Duplex Doppler sonography in renal allografts: the significance of reversed flow in diastole. **AJR, 155**: 295-298, 1990.

KISSMEYER-NIELSEN, F.; OLSEN, S.; PETERSON, V.P.; FJELDBORG, O. - Hiperacute rejection of kidney allografts associated with pre existing humoral antibodies against donor cells. **Lancet, 2**: 662-665, 1966.

KURTZ, A.B; RUBIN, C.S; COLEBEUGLET, C.; BRENNAN, R.E.; CURTIS, J.A.; GOLDBERG, B.B. - Ulatrasound evaluation of renal transplant. **Jama, vol 243, 23**: 2429-2431, 1980.

KÜSS, R. & BOURGET, P. - **An Illutrated History Of Organ Transplantation. The Great Adventure Of The Century.** Ruel-Malmaison, France, Sandoz; 1992. p.1-175.

LEOPOLD, G.R. - Renal transplant size measured by reflected ultrasound. **Radiology, 95**: 687-689, 1970.

MAKLAD, N.F.; WRIGHT, C.H.; ROSENTHAL, S.J. -Gray scale ultrasonic appearances of renal transplant rejection. **Radiology,131**: 711-717, 1979.

MAZZALI, M. - Biópsia renal percutânea do rim transplantado: correlação entre achados clínicos, laboratoriais e anátomo-patológicos. Campinas, 1992.(Tese-mestrado-Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas)

MALLEK, R.; KAIN, G.H.M.R.; PLASSMAN, G.S.; HELBICH, T.; TSCHOLAKOFF. - Polyetology of renal allograft dysfunction: does calculation of the resistive index still make sense?. **Acta Radiologica, 33, fasc 5**: 434-438, 1992.

MERRITT, C.R.B. - Organ transplants. In: TAYLOR, K.J.W.; BURNS, P.N.; WOODCOCK, J.P.; WELLS, P.N.T. - **Clinical applications of Doppler ultrasound**. 2.Ed. New York, Raven Press, 1995. p.203-220.

MORRIS, P.J. - Kidney transplatation-Principle and pratice-2 ed. **Grune e Straton**, 1984.

MOSTBECK, G.H.; GOSSINGER, H.D.; MALLEK, R. - Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. **Radiology, 175**: 511-513, 1990.

MURRAY, J.E.; MERRIL, J.P.; DANNIN, G.J.; DEALY, J.B.; WALTER, C.W.; BROOKE, M.S; WILSON, R.E. - Study of transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. **Surgery, 48**: 272-284, 1960.

OLIVER III, J.H. - Clinical indications, recipient evaluation, surgical considerations, and the role of CT and MR in renal transplantation. **Radiologic Clinics of North America, 33 (3):** 435-446, 1995.

PETREK, J.; TILNEY, N.L.; SMITH, E.H.; WILLIAMS, J.S.; VINEYARD, G.C. - Ultrasound in renal transplantation. **Ann. Surg, vol. 184, 4**: 441-447, 1977.

PLATT, J.F.; RUBIN, J.M.; ELLIS, J.H. - Distinction between obstructive and nonobstructive pyieloectasis with duplex Doppler sography. **AJR, 153**: 997-1000, 1989.

PLATT, J.F.; RUBIN, J.M.; ELLIS, J.H. - Diabetic nefropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. **Radiology, 190**: 343-346, 1994.r

POZNIAK, M.A.; KELCS, F.; D'ALESSANDRO, A.; OBERLEY, T.; STRATTA, R. - Sonography of renal transplants in dogs: the effect of acute tubular necrosis, cyclosporine nephrotoxicity, and acute rejection on resistive index and renal length. **AJR, 158**: 791-797, 1992.

RASMUSSEN, S.N.; HAASE, L.; KJELDSEN, H. - Determination of renal volume by ultrasound scanning. **J. Clin. Ultrasound, 6**: 160-161, 1975.

RENOWDEN, S.A.; BLETHIN, J.; COCHLIN, D.L. - Duplex and colour flow sonography in the diagnosis of post-biopsy arteriovenous fistulae in the transplant kidney. **Clinical Radiology, 45**: 233-237, 1992.

RENOWDEN, S.A.; GRIFFITHS, D.F.; NAIR, S.; KRISHNAN, H.; COCHLIN, D.L. - Renal transplant sonography: correlation of Doppler and biopsy results in cellular rejection. **Clinical Radiology, 46(4)**: 265-269, 1992.

RIGSBY, C.M.; TAYLOR, K.J.W.; WELTIN, G.; BURNS, N.P.; BIA, M.; PRINCENTHAL, R.A.; KASHGARIAN, M.; FLYE, W. - Renal allografts in acute rejection: evaluation using duplex sonography. **Radiology, 158**: 375-378, 1986.

RIGSBY, C.M.; BURNS, P.N.; WELTIN, G.G.; CHEN, B.; BIA, M.; TAYLOR, K.J.W. - Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplants. with pathologic correlation. **Radiology, 162**: 39-42, 1987.

RIFKIN, M.D.; NEEDLEMAN, L.; PASTO, M.E. - Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of resistive index. **AJR, 148**: 759-762, 1987.

ROCHA, D.C.; CERRI, G.G.; PRANDO, A. – **Ultra-Sonografia Abdominal.** In: PRANDO, A. – Rins. Sarvier, São Paulo, 1986.p.196-244.

ROSENFIELD, A.T.; TAYLOR, K.J.W.; CRADE, M.; DEGRAAF, C.S. - Anatomy and pathology of the kidney by the gray scale ultrasound. **Radiology, 128**: 737-744, 1978.

SAARINEN, O. - Diagnostic value of resistive index of renal transplants in the early posoperative period. **Acta Radiologica, 32**: 166-169, 1991.

SAMPSON, D. - Ultrasonic method for detecting rejection of human renal allotransplants. **Lancet.**, 976-978, 1969.

SCOUTT, L.M. & D TAYLOR, K.J.W. - The Kidney. In: **Clinical Aplications of Doppler Ultrasound.** 2.ed. New York, Raven Press Ltd, 1995. p.155-177.

SILVER, T.M.; CAMPBELL, D.; WICKS, J.D.; LORBER, M.I.; SURACE, P.; TURCOTTE, J. - Peri transplant fluid colection: ultrasonic evaluation and clinical significance. **Radiology, 138**: 145, 1981.

SINGH, A. & COHEN, W.N. - Renal allograft rejection: sonography and scintigraphy. **AJR, 135**: 73-77, 1980.

STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; WADDELL, W.R. - The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. **SURG. GYNECOL. OBSTET.**, 117: 385-395, 1963.

TING, A. & MORRIS, P.J. - Matching for B-cell antigens of the HLA-DR series in cadaver renal transplantation. **Lancet, 1**: 575-579, 1978.

TAYLOR, K.J.W.; BURNS, P.N.; WOODCOCK, J.P.; WELLS, P.N.T. - Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels: ultrasonic pulsed Doppler analysis. **Radiology, 154**: 487-493, 1985.

TAYLOR, K.J.W.; BURNS, P.N.; WOODCOCK, J.P.; WELLS, P.N.T. - **Clinical applications of Doppler ultrasound**. 2.Ed. New York, Raven Press, 1995.

TAYLOR, K.J.W.; MORSE, S.S.; RIGBSY, C.M.; BIA, M.; AND SCHIFF, M. - Vascular complications in renal allografts: detection with duplex Doppler US. **Radiology, 162**: 31-38, 1987.

TUBLIN, M.E. & DODD, G.D. - Sonography of renal transplantation. **Radiologic Clinics of North America, 33(3):** 446-459, 1995.

WARSHAUER, D.M.; TAYLOR, K.J.W.; BIA, M.J.; MARKS, W.H.; WELTIN, G.G.; RIGSBY, C.M.; TRUE, L.D.; LORBER, M.I. - Unusual causes of increased vascular impedance in renal transplants: duplex Doppler evaluation. **Radiology, 169**: 367-370, 1988.