

Universidade Federal do Rio de Janeiro



**FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM
TRANSPLANTE RENAL: AVALIAÇÃO DA
REATIVIDADE BRAQUIAL ATRAVÉS DO
ULTRA-SOM E SUA CORRELAÇÃO COM
DADOS DE LABORATÓRIO.**

CLÁUDIO DOMÊNICO SAHIONE SCETTINO

**ORIENTADORES: PROF. DR. ARISTARCO G. SIQUEIRA FILHO
PROF. DR. EDUARDO ROCHA**

Rio de Janeiro , 20 de dezembro de 2005

FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM TRANSPLANTE RENAL: AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE BRAQUIAL ATRAVÉS DO ULTRA-SOM E SUA CORRELAÇÃO COM DADOS DE LABORATÓRIO.

CLÁUDIO DOMÊNICO SAHIONE SCHETTINO

Tese de Doutorado submetida ao Corpo Docente do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

ORIENTADORES: PROF. DR. ARISTARCO G. SIQUEIRA FILHO

PROF. DR. EDUARDO ROCHA

Membros da banca examinadora:

Presidente: Prof. Dr. Lúcio Ronaldo Cardoso

Prof. Dr. Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega

Prof. Dr. Cantídio Drumond Neto

Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Pinto

Prof. Dr. Ronaldo Lima Leão

Schettino, Cláudio Domênico Sahione

Função endotelial em pacientes com transplante renal: avaliação da reatividade braquial através do ultra-som e sua correlação com dados de laboratório / Cláudio Domênico Sahione Schettino. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2005.

xxi, 78 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Aristarco G. Siqueira Filho e Eduardo Rocha

Tese (doutorado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Cardiologia, 2005.

Referências bibliográficas: f. 68-76

1. Endotélio vascular - fisiopatologia. 2. Artéria braquial – ultrasonografia. 3. Coronariopatia. 4. Transplante de rim. 5. Adultos. 6. Cardiologia - Tese. I. Siqueira Filho, Aristarco G. II. Rocha, Eduardo. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. IV. Título.

HOMENAGEM AO GRANDE MÉDICO

Ao Prof. Dr. EDSON A. SAAD, professor emérito da UFRJ, uma das maiores culturas médicas do nosso país, que muito me incentivou nesta minha jornada. Homem ímpar, fez sucesso em todas possíveis áreas da medicina, tendo ajudado na formação de inúmeros cardiologistas. Sua recente perda me privou de tê-lo na minha banca, mas seus ensinamentos ficarão para sempre. Cito uma frase sua que muito me marcou: *Se as coisas estiverem difíceis, estude; se as coisas ficarem ainda mais difíceis, estude ainda mais.....*Um exemplo!

HOMENAGEM AOS AMIGOS

Se você deseja 1 ano de prosperidade, plante grãos

Se você deseja 10 anos de prosperidade, plante árvores

Se você deseja 100 anos de prosperidade desenvolva amigos.

Provérbio chinês

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, OTTÁVIO SCHETTINO (in memoriam) e FIDALMA SAHIONE SCHETTINO, pelo constante apoio, mesmo nos momentos mais difíceis de suas vidas, jamais deixaram de me incentivar.

Aos meus irmãos, ANTÔNIO, VINICIUS e PAOLA, pela amizade fraternal e pelo companheirismo sempre presente em nosso relacionamento.

A minha esposa, ADRIANA RESENDE DE LUCENA SCHETTINO, fiel escudeira, companheira de todos os momentos, que com muito amor e compreensão, sempre tem me incentivado, e proporcionado paz de espírito e felicidade em nosso Lar.

Aos meus queridos filhos, LUÍSA, CAIO e LETÍCIA, peço desculpas pela ausência neste período de mais intenso estudo. Que fique pelo menos o exemplo. Mas suas presenças são a energia revitalizadora nos momentos mais difíceis.

Aos amigos, meu grande patrimônio, e a DEUS, meu maior amigo, obrigado por estarem sempre comigo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. ARISTARCO G. SIQUEIRA FILHO, mais do que um mestre, um amigo, que com sua serenidade e competência muito me ajudou, primeiramente na realização do Mestrado e, depois no Doutorado. Um homem comprometido com o ensino público de qualidade, sempre disposto a ajudar seus orientandos, e com uma capacidade ímpar de orientar e rever uma tese. **Um Homem de Bem.**

Ao Prof. Dr. NELSON A. de SOUZA e SILVA e seus colaboradores da disciplina de Cardiologia da UFRJ, pelo excelente nível do setor, e pelo apoio que tive de todos os colegas e funcionários.

Ao Dr. LUCIANO BELÉM, grande amigo e mestre da Ecocardiografia, que me iniciou na área de *duplex scan* vascular, e a quem sempre procurei nos momentos de incertezas.

Ao Setor de Nefrologia, onde busquei valiosos ensinamentos, e tive nos Professores Lúcio Cardoso, Eduardo Rocha e Renato Torres um apoio marcante. Minhas idéias se iniciaram com o **Dr. Eduardo,** que as lapidou e me ajudou a transformá-las então, neste projeto de Doutorado. Prossegui com o **Dr. Lúcio,** que com sua experiência e competência, me mostrou o caminho

das pedras em uma área na qual eu necessitava de muitos conhecimentos, extremamente generoso comigo; e por último, o **Dr. Renato**, que não somente reuniu os voluntários do projeto, como me proporcionou contato com um grupo de pessoas- os *Transplantados Renais*- com quem pude aprender o verdadeiro significado da palavra *Solidariedade* . A todos vocês, meu muito obrigado.

Dois amigos foram fundamentais para que esta tese se realizasse: os **Drs. HÉLIO TORRES e ROMEU CÔRTEZ**, que cederam seus equipamentos e conhecimentos, indispensáveis para que esta dissertação se concretizasse. Meus sinceros agradecimentos, extensivo as suas equipes, em especial aos Drs. Iugiro e Coutinho do CDPI, e Drs. André e Caldas do Laboratório Richet.

Aos meus amigos e colaboradores da GAVEACOR: **ALEXANDRE LEMOS, MÁRCIO EPIFÂNIO, FLÁVIA DE DEUS, GILDA SIQUEIRA, CAMILLA MULLER, KARLA BRASIL, CÉLIA SEPULVEDA, SOLANGE, ANA PAULA**, e a todos os demais, agradeço o apoio irrestrito que vocês sempre me deram.

À **Dra. LUCIANA FAZZIO**, pela ajuda direta na realização e agendamento dos exames; à **Dra. SILVIA MARTELO** pelo apoio na preparação de artigos e revisão de textos, e à minha filha **LUISA** pelas correções no inglês.

Ao **Prof. Dr. RONIR RAGGIO**, do NESC-UFRJ, pela orientação estatística, e aos colaboradores da língua portuguesa, **Prof. Dr. AURÉLIO B. BUARQUE FERREIRA** e **Sra. MARINA BAIRD FERREIRA**.

Ao **Dr. LUIS ROBERTO LONDRES** minha gratidão, pois desde 1985 quando iniciei como plantonista na Clínica São Vicente, só conquistei amigos e encontrei uma família. A Equipe do Centro de Estudos Genival Londres: Celina, Karla, Vinicius, Cláudio Vieira e Prof. Roberto Bassan, agradeço pelo constante apoio.

Aos Profs. **ABDON HISSA, CARLOS GIESTA, JAIR DE CASTRO, JOSÉ GALVÃO, e PAULO NIEMEYER FILHO**, que, além de me apoiarem, foram pessoas nas quais me espelhei pela ética e competência.

Aos amigos **ALMIR GHIARONI, JOSÉ CYSNE, JOSÉ OSWALDO, LUÍS FELIPE GUIMARÃES, MARCELO KALISCHTEIN e VOLNEY PITOMBO** gostaria de dividir com vocês minha alegria ao completar esta tese.

Aos **VOLUNTÁRIOS** que participaram desta tese, e tornaram possível esta dissertação, meus sinceros agradecimentos.

Ao **Amigo, Confidente, Incentivador, Orientador e Professor Magistral SÉRGIO NOVIS**, e sua esposa **Dra. MARTA NOVIS**, minha **total gratidão pelo constante apoio e bons conselhos.**

RESUMO

FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES COM TRANSPLANTE RENAL: AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE BRAQUIAL ATRAVÉS DO ULTRA-SOM E SUA CORRELAÇÃO COM DADOS DE LABORATÓRIO.

OBJETIVOS: Avaliar a função endotelial através da técnica da reatividade braquial em transplantados renais, e comparar os resultados com dados de laboratório também utilizados para detectar disfunção endotelial; como objetivo secundário, determinar a carga aterosclerótica desta mesma população, através dos exames de tomografia de tórax com multidetectores e do exame de *duplex scan* das artérias carotídeas.

FUNDAMENTO: A disfunção endotelial pode preceder a formação de placas ateroscleróticas, e estar presente em uma série de situações clínicas, tais como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e coronariopatia. Os transplantados renais representam uma população de risco para o desenvolvimento de disfunção endotelial e de aterosclerose, em função de comorbilidades associadas, e do uso de medicamentos imunossupressores.

PACIENTES E MÉTODOS: Foram selecionados 30 transplantados renais do sexo masculino, com função renal estável, com idade média de 41,3

anos. Foram realizados os seguintes exames para avaliação da função endotelial: coleta de sangue e dosagem do fator de vonWillenbrand (vWF), pró-peptídeo natriurético cerebral (pró-BNP), interleucina 6, e proteína C reativa titulada (PCR-t), além do exame de urina noturna de 12 h, para verificação da albuminúria em mcg/min. Foram também feitos o exame de *duplex scan* das artérias carotídeas para avaliação do espessamento intimal carotídeo e para a verificação de placas, e tomografia de tórax com multidetectores para determinação do escore de cálcio coronariano. A reatividade braquial foi avaliada pelo método do ultra-som, em que se calculou o percentual de dilatação da artéria braquial após período de clampeamento, a chamada fase endotélio dependente, considerando-se que o endotélio estava preservado quando este percentual de dilatação era igual ou maior do que 10%. Foram comparados os percentuais de dilatação no exame da reatividade braquial com os marcadores laboratoriais de disfunção endotelial, e também foi determinada a carga aterosclerótica desse grupo de transplantados, através da presença ou não de aterosclerose, nas artérias carótidas e coronária, utilizando-se os exames de *duplex scan* carotídeo e a tomografia de tórax.

RESULTADOS: A função endotelial dos transplantados renais mostrou-se alterada em 86,7 % (26/30) dos presentes quando foi utilizado o teste da reatividade braquial, e em 33,3 % (10/30) quando se utilizou a dosagem da albuminúria de 12 horas. Os demais exames laboratoriais que se encontravam alterados foram o de pró-BNP em 60% (18/30), a dosagem de PCR-t em 26,7% (8/30) e o fator de vWF em 10% (3/30) dos pacientes, respectivamente. A determinação da carga aterosclerótica nesta população mostrou-se pouco freqüente, sendo a presença de placa carotídea detectada em 33,3 % dos casos (10/30), e a presença de calcificação nas artérias coronárias em 21,7% (5/23).

CONCLUSÕES: Nessa população de transplantados renais do sexo masculino observou-se que:

- a) Houve significativa detecção de disfunção endotelial pela técnica da reatividade braquial através do ultra-som;
- b) A disfunção endotelial, quando avaliada pelos outros métodos aqui utilizados, não foi tão freqüente, exceto pela medida do pró-BNP, que estava alterada em mais da metade da população;

c) A determinação da carga aterosclerótica, pouco freqüente, não teve relação com o elevado índice de detecção de disfunção endotelial observado com o exame da reatividade braquial através do ultra-som.

Palavras-chave : Endotélio Vascular-Fisiopatologia, Artéria Braquial-Ultrasonografia, Transplantados Renais, Adultos.

Rio de Janeiro, 20 de dezembro de 2005

ABSTRACT

ENDOTHELIAL FUNCTION IN RENAL TRANSPLANTED PATIENTS: ULTRASOUND EVALUATION OF BRACHIAL ARTERY REACTIVITY AND ITS CORRELATION WITH LABORATORY TESTS.

OBJECTIVES: Evaluate endothelial function through brachial artery reactivity in renal transplanted patients and compare the results with other laboratorial data used for endothelial dysfunction detection; as secondary objective, to determine atherosclerosis burden of this population, through the multidetector tomography computed of thorax and the duplex scan of the carotid arteries.

BACKGROUND: Endothelial dysfunction may precede the development of atherosclerotic plaques and be present in many different clinical scenarios, such as hypertensive and coronary heart disease, dyslipidemia and obesity. Renal transplanted patients represent a population at high risk for the development of endothelial dysfunction and atherosclerosis, due to their associated co-morbidity, and even usage of immunosuppressive drugs.

PATIENTS AND METHODS: Thirty male renal transplanted volunteers, mean age 41.3 years, who presented with stable renal function

were selected. The following laboratory tests were performed in order to evaluate endothelial function: Blood samples and measurement of vWF factor, pro-BNP, PCR-t and blood counts. Nocturnal 12- hour urine specimens for albumin detection (mcg/min) were also routinely collected. Carotid intima thickness and the presence of atherosclerotic plaques were evaluated through duplex scan of the carotid arteries. Coronary calcium score was measured by means of a multidetector computed tomography system. Brachial artery reactivity with ultrasound evaluated the percentage of dilation of the brachial artery after the declamping period, the so-called endothelium-dependent phase. Endothelium was considered intact if this percentage was equal or superior to 10%. The percentage of dilation observed and the laboratory markers of endothelial dysfunction were compared. The atherosclerotic burden of these patients was also determined, through duplex scan of carotid arteries and multidetector computed tomography of thorax.

RESULTS: 86,7 % (26/30) of renal transplanted patients presented with endothelial function when brachial artery reactivity with ultrasound was used. Endothelial dysfunction was documented in 33.3 % of these patients (10/30) when 12-hour albuminuria measurements were considered. The remaining abnormal laboratory tests were the dosage of pro-BNP in 60% of patients (18/30), PCR-t in 26,7% (8/30) and vWF factor in 10% (3/30) of

them. The determination of the atherosclerosis burden in this group was not so frequent; the presence of carotid plaque was detected in 33.3% (10/30) of the patients, and the calcification of the coronary arteries was observed in 21.7% (5/23).

CONCLUSION: In this male population of renal transplanted patients was observed:

- a) there is a high degree of detection of endothelial dysfunction when the evaluation was done with the brachial reactivity test through ultrasound;
- b) the endothelial dysfunction was not so frequent when evaluated with other laboratory tests, with exception of the pro-BNP - abnormal in more than 50% of the cases;
- c) detection of atherosclerotic burden, not frequent in this population, no demonstrated correlation with the elevated index of endothelial dysfunction observed with brachial reactivity test through ultrasound.

Key-words : Vascular endothelium- Physiopathology, brachial artery ultrasound, renal transplant, Adults.

Rio de Janeiro, December 2005

SUMÁRIO

RESUMO	x
ABSTRACT	xiv
LISTA DE ABREVIACÕES	xviii
LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS	xix
LISTA DE TABELAS E QUADRO	xx
1.INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2.REVISÃO DA LITERATURA	9
3.PACIENTES E MÉTODOS	39
4.RESULTADOS	48
5.DISSCUSSÃO	56
6.CONCLUSÕES	70
7.BIBLIOGRAFIA	71
ANEXO I- TERMO DE CONSENTIMENTO	80
ANEXO II-PROTOCOLO DE PESQUISA	81

LISTA DE ABREVIACÕES

Disfunção Endotelial = DE

Endotélio Vascular = EV

Escore de Cálcio Coronariano = ECC

Espessamento Intimal Carotídeo = EIC

Fator de von Willenbrand= vWF

Pró Peptídeo Natriurético B = pró-BNP

Proteína C Reativa Titulada= PCR-t

Reatividade Braquial = RB

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1- Exemplo de um exame normal de RB normal.....47

Gráfico 1- Gráfico com variáveis idade e peso.....48

Gráfico 2- Gráfico com variável peso normal e anormal-.....48

Gráfico 3- Gráfico demonstrando percentual de variação do diâmetro da artéria braquial, antes e após período de isquemia.....51

Gráfico 4- Gráfico de barras comparando o exame da RB e alguns marcadores laboratoriais..... 53

Gráfico 5- Gráfico de barras com determinação da aterosclerose através dos exames de RB, Placa Carotídea, ECC e EIC.....55

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Quadro 1- Fases do exame da Reatividade Braquial.....	44
Tabela 1- Resultados gerais dos transplantados renais.....	49
Tabela 2- Estatísticas descritivas do diâmetro da artéria braquial em transplantados renais após período de isquemia.....	50
Tabela 3- Tabela correlacionando reatividade braquial e microalbuminúria.....	52
Tabela 4- Tabela com percentual de exames de laboratório e de reatividade braquial alterados.....	52
Tabela 5- Tabela correlacionando exame da RB com laboratório, utilizando P valor pelo teste de McNemar.....	54
Tabela 6- Tabela com dados de aterosclerose baseados nos exames de RB, score de cálcio e <i>duplex scan</i> carotídeo.....	55

I-INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O Endotélio Vascular (EV) foi descrito por MALPIGHI, em 1700, como uma barreira física que separa o sangue dos tecidos.

No século XIX, VON RECKLINGHAUSEN descreveu o EV como uma camada fina mais interna do vaso, com área aproximada de 5000 m² em um adulto de 70kg (HERRMANN ; LERMAN, 2001).

SIMÓN et al. (2001) descreveram o EV como a maior glândula endócrina e parácrina do organismo, com uma característica de vasoreatividade.

O EV é capaz de liberar substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras, e de manter, assim, a homeostase tissular. A disfunção endotelial (DE) pode ser entendida, de uma forma simplificada, como um desequilíbrio entre a diminuição dos fatores que relaxam o EV e/ou um aumento nos fatores que fazem a constrição do endotélio. Atualmente, a DE é vista como um evento precoce da aterogênese, antecedendo a formação de placas de ateroma (HERRMANN ; LERMAN, 2001).

A DE, como marcador precoce de aterosclerose, pode ser reconhecida numa série de condições, como: cardiomiopatias, pré-eclâmpsia, hipertensão arterial, vasculites, diabetes, tabagismo ativo e passivo, hipoestrogenismo, dislipidemias, frio excessivo, estresse mental, síndrome metabólica, depressão, inatividade, obesidade, estados pós-prandiais, baixo nível de colesterol HDL no sangue, doença de Chagas, hiperhomocisteinemia, história familiar de coronariopatia, doença de Kawasaki, além de em uma série de novas situações que vêm sendo descritas (VERMA ; ANDERSON, 2002).

A pesquisa de fatores que possam levar à vasoconstrição ou à vasodilatação das artérias, e o papel do EV como órgão glandular secretor, têm sido motivo de muitos estudos e investigações. Recentemente passou-se a valorizar mais a DE que pode ser melhor compreendida como a conversão de uma superfície vasorelaxante (EV), antiaderente e antitrombótica, numa superfície vasoconstrictora, pró-aderente e prótrombótica. Esta segunda situação é hoje considerada o centro patofisioanatômico dos eventos coronarianos agudos (HERRMANN ; LERMAN, 2001).

Segundo VERMA ; ANDERSON (2002), o EV secreta substâncias vasodilatadoras, vasoconstrictoras, antiproliferativas, proproliferativas, antitrombóticas, protrombóticas, substâncias que alteram a permeabilidade vascular, substâncias relacionadas à angiogênese e substâncias relacionadas a marcadores de inflamação.

Em 1992, CELERMAJER et al. publicaram a técnica de avaliação da reatividade braquial (RB) por ultra-som, realizada no *Hospital for Sick Children* em Londres. Ocorreu então um enorme incremento nas pesquisas envolvendo a função endotelial, pois passou-se a dispor de um método não invasivo, não radioativo, reprodutível e de custo relativamente baixo. Esta técnica da RB tem apresentado pequenas variações ao longo dos anos, e em janeiro de 2002, foram publicadas na revista *Journal of the American College of Cardiology* as primeiras diretrizes para utilização da técnica (CORRETTI et al., 2002).

A técnica de RB baseia-se na capacidade que os vasos têm de responder a um estímulo mecânico, regular o seu tônus e redistribuir o seu fluxo após cessação do estímulo. A técnica necessita de um aparelho de ultra-som ou ecocardiografia que disponha de sondas lineares para realização de exames vasculares, manguitos para fazer a compressão da artéria, eletrodos e gel condutor de ultra-som. É um método que pode ser aplicado em várias instituições, dada a generalizada condição de disseminação do aparelho de ultra-som ou ecocardiografia. Há ainda falta de operadores treinados no método, o que vem ocorrendo de forma incipiente e gradual no Brasil. Recomenda-se, na primeira fase do aprendizado, a realização de 100 exames e a manutenção de outros 100 exames/ano (CORRETTI et al., 2002).

Existem diversos outros meios de avaliação da função endotelial e, dentre os mais conhecidos e utilizados podem ser citados:

- Exames de laboratório;**
- Pletismografia;**

- **Reatividade Braquial;**
- *Pet Scan*;
- **Exames invasivos.**

Dentre os exames de laboratório, o mais difundido e utilizado é a avaliação da albuminúria de 24h, que quando acima dos valores normais, denota DE. Outros exames empregados são:

- **dosagem do pró-peptídeo natriurético B (pró-BNP);**
- **dosagem da proteína C reativa (PCR-t);**
- **dosagem do fator de von Willenbrand (vWF);**
- **dosagem de interleucina 6 ;**
- **e exames menos difundidos.**

Atualmente tenta-se identificar indivíduos que apresentem maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares para que se possam utilizar medidas preventivas mais eficazes e tentar evitar ou postergar as complicações decorrentes da aterosclerose. Podem ser utilizados dados clínicos, de história

familiar, de uso de substâncias com papel acelerador de aterosclerose e também os exames complementares.

Como exemplos de população de alto risco, podem ser citados indivíduos:

- **cujos pais têm história de infarto do miocárdio antes 60 anos;**
- **portadores de diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia;**
- **fumantes, obesos e sedentários;**
- **usuários de drogas imunossupressoras, como os transplantados de rim, coração e outros órgãos.**

A investigação da aterosclerose deve ser iniciada pela história clínica e exame físico, e posteriormente, complementada através de exames especializados, quando necessários, tais como a avaliação:

- **das artérias cervicais, através do ultra-som;**
- **das artérias periféricas, através do ultra-som;**
- **das artérias coronárias, através da cineangiocoronariografia;**
- **das artérias coronárias, através da tomografia computadorizada;**
- **do leito arterial em geral, através da angioressonância;**

- da função endotelial pela técnica da RB, através do ultra-som;
- de outros métodos menos comuns, tais como *PET Scan*.

A investigação da aterosclerose carotídea é um procedimento simples de ser realizado, utilizando aparelho de ultra-som com Doppler, através da técnica conhecida como *duplex scan* vascular colorido das carótidas e vertebrais. De uma forma geral, considera-se que existe espessamento intimal carotídeo (EIC) patológico quando este é maior que 0,9 mm. Esse espessamento anormal é considerado como uma manifestação precoce da doença aterosclerótica. HELD et al. (2001) disseram que a presença de placas carotídeas pode ser definida como um aumento da espessura intimal duas vezes maior do que a íntima de sítios vizinhos ou como uma espessura intimal acima de 1.2 mm (EBRAHIM et al., 1999). As placas em território carotídeo denotam a aterosclerose estabelecida.

A avaliação do escore de cálcio coronariano (ECC), realizada através da tomografia de tórax com multidetectores, é mais um

método de investigação de doença cardiovascular que vem sendo empregado como rastreamento de doença cardiovascular em indivíduos assintomáticos, com o intuito de se realizar uma prevenção mais eficaz. O ECC normal é zero, e são estabelecidas 04 categorias de calcificação: 1-10= mínima, 11-100= leve, 101-400= moderada e acima de 400= importante.

OBJETIVOS:

O objetivo primário deste trabalho é avaliar a função endotelial através da técnica da reatividade braquial em pacientes transplantados renais, e comparar com outros métodos de laboratório, que também possam avaliar a disfunção endotelial.

O objetivo secundário é determinar a carga aterosclerótica desta população de transplantados renais, utilizando-se o escore de cálcio coronariano obtido através da tomografia do tórax com multidetectores, e o espessamento intimal e/ou a presença de placas carotídeas observadas no *duplex scan* das carótidas.

II-REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS

É importante ressaltar que a disfunção endotelial é hoje considerada peça fundamental na fisiopatologia dos eventos cardiovasculares e no processo aterosclerótico em geral. A grande questão é: como avaliar a função endotelial, tendo em vista a diversidade de fatores que podem levar à disfunção endotelial, e também a DE pode se manifestar de formas distintas e em órgãos diferentes de um mesmo indivíduo. Não existe ainda um marcador único para a macro e a microcirculação que seja de baixo custo, eficaz e com boa acurácia. Vários exames podem ser utilizados. A seguir serão discutidos métodos de avaliação da função endotelial e de detecção de aterosclerose.

II-1 TESTES LABORATORIAIS

Embora a PCR-t seja considerada um fator de risco cardiovascular independente, sua utilização rotineira ainda não está

estabelecida. GENEST ; PEDERSEN (2003) sugerem, através das diretrizes práticas da Associação Americana de Cardiologia, que seja avaliada nos indivíduos considerados de médio risco.

Dentre as intervenções que podem reduzir os níveis da PCR-t, MILLS ; BHATT (2004) afirmam que, além de medicamentos tais como aspirina, estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, intervenções como exercícios físicos, perda de peso, abandono do tabagismo e ingestão moderada de álcool são também eficazes. No mesmo editorial, os autores chamam a atenção para os efeitos inflamatórios das interleucinas (citocinas) 6, 12, 18 e para os efeitos antiinflamatórios da interleucina 10.

Um dos mecanismos de nefroproteção, bastante utilizado atualmente, é o emprego de inibidores da enzima de conversão ou dos bloqueadores de receptores da angiotensina, com diversos estudos publicados, como o de JAFAR et al.(2003) que reuniram 1860 pacientes não diabéticos em meta-análise, envolvendo 11 outros estudos.

Existem controvérsias sobre o valor dos marcadores laboratoriais de inflamação e sua capacidade de predizer eventos cardiovasculares. Um estudo realizado por PAI et al. (2004), avaliou o risco de doença coronária em homens e mulheres utilizando os marcadores PCR-t , interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, demonstrando que níveis elevados da PCR-t, em particular, estavam associados a um maior risco de doença coronária.

A fisiopatologia da aterosclerose está relacionada a múltiplos fatores ambientais e hereditários, sendo considerados marcadores de risco, entre outros, a diminuição da função renal, a calcificação da artéria coronária, a PCR-t elevada, o aumento da espessura intimal carotídea e a hipertrofia ventricular. HIRSCH ; FOLSON(2004) chamam a atenção para o fato de que, se a PCR-t é um marcador de risco ou um fator de risco para doença aterosclerótica, o mesmo conceito pode ser aplicado ao fator de vWF, e que este seria um marcador da função endotelial ou contribuiria para essa disfunção.

A aterosclerose é uma doença com vários componentes, sendo o componente inflamatório muito relacionado aos eventos cardiovasculares agudos. RIDKER et al. (2005) realizaram estudo prospectivo em 3745 indivíduos com síndrome coronariana aguda, submetidos (entre outros tratamentos) ao uso de estatina em altas doses. Um dos marcadores avaliados em seguimento médio de 02 anos foi a dosagem da PCR-t, e observou-se que, com valores menores do que 2,0 mg/l, era menor a incidência de eventos cardiovasculares. O mesmo fato foi observado com o nível do colesterol sérico, sendo o ponto de corte de 70 mg/dl. Esse estudo recebeu o nome de PROVE IT-TIMI 22.

Outro estudo recente e interessante sugerindo correlação entre inflamação e doença aterosclerótica, foi publicado por NISSEN et al. (2005). Esse estudo recebeu o nome de REVERSAL e avaliou 502 pacientes com doença coronária angiograficamente documentada, tendo submetido esses indivíduos à terapia com estatina em altas doses e avaliado níveis de lipoproteínas, PCR-t e ultra-som intracoronário no início, e após 18 meses de tratamento com estatina. Houve menor progressão da doença aterosclerótica no

grupo que apresentou menores níveis de PCR-t e de lipoproteínas. Os autores questionam se a redução do nível da PCR-t representa um fator independente capaz de influenciar nos benefícios de uma terapia com estatina mais intensa. Esse fenômeno vem sendo denominado de efeito pleiotrópico das estatinas.

Na literatura a correlação entre albuminúria e a presença de doença cardiovascular é freqüente. Um estudo prospectivo realizado por JOHNSEN et al. (1999), envolvendo 2085 indivíduos sem doença isquêmica coronária, acompanhados durante um período de 10 anos, mostrou que a presença de microalbuminúria era um marcador independente para o aparecimento de doença cardiovascular, que se correlacionava com outros fatores de risco chamados *tradicionais*. Nesse trabalho definiu-se como microalbuminúria a presença de níveis acima de 20 microgramas/minuto.

A presença de albuminúria é considerada um marcador de doença renal, assim como um critério de pior prognóstico em relação a eventos cardiovasculares. KEANE (2000), comentando o

estudo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), chama a atenção para o fato de os eventos cardiovasculares serem duas vezes e meia mais freqüentes na presença de microalbuminúria, podendo estar presente em 5-37% dos hipertensos. Indivíduos com microalbuminúria representam um grupo que pode se beneficiar, e bastante, de intervenções como dieta e uso de inibidores da enzima de conversão, com o propósito de se reduzirem os eventos cardiovasculares.

Cabe ressaltar que vários fatores de risco cardiovascular podem estar relacionados à microalbuminúria, o que pode diminuir a especificidade dessa medida. SOWERS et al. (2001) citam a obesidade central, o baixo nível do colesterol HDL, níveis elevados de triglicerídeos, hipertensão sistólica, ausência de queda noturna da pressão arterial, pessoas sensíveis ao sal, sexo masculino, estado anormal de coagulação, aumento de estresse oxidativo vascular e disfunção endotelial, entre outros. Os autores comentam que, em diabéticos com baixos níveis de albuminúria, a pressão arterial permanece normal, sugerindo que a nefropatia precede a elevação da pressão arterial.

A disfunção renal leve, definida como medida do *clearance* de creatinina menor do que 90 ml/min ou a presença de microalbuminúria, está associada com uma frequência maior de eventos cardiovasculares em indivíduos com hipertensão primária, segundo estudo realizado por LEONCINI et al. (2003), com 388 indivíduos portadores de hipertensão primária.

Sabe-se que a evolução das doenças renais crônicas, independentemente da etiologia, pode ser retardada se houver um diagnóstico e tratamento precoces. Um dos marcadores de dano da função renal é a presença de albuminúria, avaliada através de um simples exame de urina, em amostras noturnas e também em coleta de urina de 24h. Em diabéticos, por exemplo, que representam a principal etiologia de insuficiência renal, recomenda-se que esta dosagem seja realizada de forma rotineira, segundo diretrizes da *National Kidney Foundation* publicada por LEVEY et al. (2003).

Uma análise de custo-efetividade em relação à detecção de proteinúria em adultos, publicada por BOULWARE et al. (2003),

mostra que o rastreamento é moderadamente custo-efetivo em adultos sem hipertensão ou diabetes a partir dos 60 anos, e altamente eficaz para hipertensos com mais de 30 anos.

Em artigo de atualização em nefrologia, ORLOWSKI (2004) examina qual deva ser o ponto de corte para se considerar microalbuminúria, e chama a atenção para o fato de que em hipertensos, valores acima de 15 mcg/min já mostram correlação com eventos cardiovasculares.

A escolha pela albuminúria, e não pela proteinúria, ocorre em função da maior prevalência da primeira. ALVES (2004) comenta, nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia, que, na maioria dos adultos com proteinúria, a presença de albumina é identificada. Por outro lado, em mais da metade dos indivíduos com microalbuminúria não se evidencia proteinúria.

O trabalho publicado por STEHOUWER et al. (1995) mostrou que a disfunção endotelial, avaliada através da dosagem

laboratorial do fator de von Willenbrand (vWF), pode preceder em até três anos a presença de microalbuminúria.

A procura por marcadores laboratoriais da DE é crescente, em parte pelo fato de o marcador ideal não ter sido identificado ainda. Um dos marcadores que tem sido bastante estudado é o fator de vWF, cuja principal produção ocorre nas células endoteliais em condições normais, mas em condições patológicas, as plaquetas têm importante papel na produção deste fator. MANNUCCI (1998) revendo o papel do fator de vWF, ressalta como principal problema a sua baixa especificidade, e ainda, que níveis elevados do fator de vWF podem refletir, não necessariamente, o grau de dano endotelial, e sim o grau de estimulação das células endoteliais viáveis. O autor propõe que talvez o termo *perturbação endotelial* seja mais adequado do que *dano endotelial*.

Os portadores de insuficiência renal podem apresentar níveis mais elevados do fator de vWF, quando comparados com indivíduos saudáveis. Segundo JACOBSON et al. (2002), esse dado

pode ter participação na fisiopatologia e no desenvolvimento da doença cardiovascular nos portadores de insuficiência renal.

Estudando um grupo de 328 diabéticos tipo 2 durante um período de 09 anos, STEHOUWER et al. (2002), demonstraram que marcadores laboratoriais de inflamação, tais como PCR-t e vWF, e de disfunção endotelial, como moléculas de adesão e excreção urinária de albumina, estão associados de forma independente e associada com o risco de morte cardiovascular. Embora a associação entre o risco de morte e a microalbuminúria permaneça enigmática, os autores questionam se a disfunção endotelial e a atividade inflamatória estão envolvidas na gênese da microalbuminúria, e também, se existe correlação com o desfecho da morte por evento cardiovascular, o que ocorreu em 113 dos indivíduos envolvidos no estudo.

A principal complicação do diabetes melito é a doença cardiovascular, embora esta possa preceder o aparecimento do diabetes. Essas doenças podem ter antecedentes comuns, como, por exemplo, a inflamação subclínica. Trabalho realizado por MEIGS

et al. (2004), demonstrou que a DE, avaliada através de testes laboratoriais com moléculas de adesão, foi capaz de prever o desenvolvimento do diabetes em mulheres, independentemente dos fatores de risco associados, como obesidade, por exemplo .

II -2 – TOMOGRAFIA CORONÁRIA

Interessante estudo de correlação do grau de calcificação das artérias coronárias com exame de perfusão miocárdica foi realizado por HE et al. (2000). Num grupo de 3895 indivíduos assintomáticos correlacionou-se o escore de calcificação coronariano com o exame de cintilografia miocárdica, e constatou-se que, independentemente do sexo e da idade, quanto maior o grau de calcificação das artérias coronárias, maior a chance da cintilografia miocárdica estar alterada.

Não se sabe ainda qual é o melhor ponto de corte do escore de cálcio coronariano (ECC), mas sabe-se que valores acima de 400 têm alta especificidade e correlação com lesão acima de 70% de obstrução em uma coronária visualizada pela

cineangiocoronariografia. Usando este valor de 400 no ECC e correlacionando com outros marcadores de aterosclerose subclínica, como o *duplex scan* de carótidas, NEWMAN et al. (2002) avaliaram 414 indivíduos com idade média de 79 anos. Como resultado observou-se que: 38 % dos indivíduos tinham ECC acima de 400, e 17% deles seriam considerados como normais quando se utilizava uma composição de outros 03 métodos, a saber, eletrocardiograma (ECG), índice tornozelo-braço e espessamento intimal carotídeo (EIC).

Mesmo em idades avançadas, existe uma correlação entre calcificação coronária e infarto agudo do miocárdio, conforme ficou demonstrado por VLIEGENTHART et al (2002) no estudo realizado em Rotterdam (Holanda). Em uma população com idade média de 71 anos (46% do sexo masculino), em indivíduos com história de infarto agudo do miocárdio, o ECC foi superior a 1000 em 41% dos infartados, e naqueles sem história prévia de infarto, valores acima de 1000 foram verificados em apenas 11% dos indivíduos. Esse trabalho é considerado o primeiro grande estudo em idosos e confirmou o que outros haviam demonstrado, ou seja,

que a calcificação coronariana é maior nos homens do que nas mulheres, e que ela aumenta com a idade.

Sabe-se que os testes provocativos de isquemia se mostram alterados, geralmente com graus de estenoses coronárias acima de 50%. Um método não invasivo que é o ECC vem sendo testado na adoção de medidas preventivas. Interessante trabalho correlacionando o ECC com o exame de cintilografia do miocárdio foi realizado por MOSER et al (2003) que concluíram que indivíduos assintomáticos com três ou mais fatores de risco cardiovascular, se beneficiam do rastreamento com o ECC, e quando o valor é acima de 400, algum tipo de teste provocativo de isquemia está indicado.

A medida do ECC vinha sendo realizada há alguns anos através de tomógrafos tipo *electrom beam* CT, e, atualmente, com a nova geração de aparelhos com múltiplos detectores e de menor custo, houve um incremento no número de estudos para estratificação de eventos cardiovasculares utilizando o ECC. THOMPSON ; PARTIDGE (2004), revendo o assunto, chamam a

atenção para o fato de serem necessários métodos não invasivos para identificação de indivíduos assintomáticos de risco, que possam beneficiar-se, por exemplo, com o uso precoce de estatina. Talvez o ECC reflita o impacto total dos fatores de risco, conhecidos ou não, sobre a árvore arterial coronariana.

Em artigo de revisão de aterotrombose, MORENO ; FUSTER (2004) demonstraram a importância de associar o ECC ao tradicional escore de Framingham. Valores de ECC acima de 80 aumentam a probabilidade pré-teste do escore de Framingham de 10 % de mortalidade em 10 anos para 27% , e um ECC menor do que 80 diminui essa probabilidade pré-teste para 2.2%.

Sabe-se que a calcificação das artérias coronárias ocorre somente em artérias ateroscleróticas, e que a aterosclerose é necessária, mas não suficiente, para desenvolver um evento coronário. Nos doentes renais, algumas variáveis podem propiciar diferentes graus de calcificação coronariana, entre as quais: o tempo de doença renal, a idade dos pacientes e a extensão da doença. Não se tem certeza se um desequilíbrio na relação de cálcio

e fósforo, que pode estar presente nos doentes renais, seria também mais um fator para favorecer um aumento no ECC desses pacientes. McCULLONGH ; SOMAN (2004), embora reconheçam que ECC mais elevados possam trazer mais riscos de eventos cardiovasculares, ressaltam que são necessários mais estudos para a utilização rotineira do ECC em pacientes renais.

II-3 – DUPLEX SCAN CAROTÍDEO

A Associação Americana de Cardiologia (AHA) considera que o EIC é um fator preditor independente para doenças cérebro e cardiovasculares e pode trazer informações adicionais aos fatores de risco tradicionais. Em relação ao ECC, a AHA recomenda que se aguardem novos estudos em andamento para sua aplicação de forma geral em populações não selecionadas. A utilização do ECC nos grupos de risco intermediário, determinado pelo escore de Framingham, parece ser apropriada, segundo O' LEARY (2000), e também nos indivíduos com mais de 45 anos, segundo diretrizes da AHA.

BONITHON-KOPP et al. (1996) realizaram estudo em homens (516) e mulheres (756), com idade variando de 59 a 71 anos, e demonstraram relação mais significativa entre diabéticos e fumantes ativos com maior espessamento intimal carotídeo, e a hipercolesterolemia mais relacionada à presença de placas carotídeas. Esse estudo, denominado EVA, acompanhou tais indivíduos durante 04 anos, e questiona a possibilidade do espessamento intimal ser uma condição preliminar, mas não suficiente, para o desenvolvimento de placas e, talvez, o espessamento intimal não implique necessariamente em aterosclerose.

Outra interessante possibilidade da utilização do *duplex scan* carotídeo diz respeito à avaliação do EIC em estudos longitudinais, monitorando o aumento progressivo dessa medida. **HODIS et al. (1998)** realizaram esse tipo de estudo com 146 homens que tinham sido submetidos a cirurgia prévia de revascularização miocárdica e observaram que aumentos de 0,03 mm/ano no valor do EIC tinham correlação com novos eventos coronários fatais e não fatais.

O'LEARY et al. (1999) avaliaram, em estudo longitudinal, a associação entre EIC e a incidência de novos casos de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pessoas com mais de 65 anos sem DCV prévia. Como conclusão, observou-se uma associação direta entre o maior EIC e o aparecimento de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Os autores reforçam a importância de se avaliar o EIC na carótida comum e na carótida interna, pois, quando essa avaliação é em ambos os locais, sua capacidade de predizer eventos é maior.

O EIC e o ECC são considerados marcadores precoces de aterosclerose, e o estudo MUSCATINE, realizado por DAVIS et al. (1999), demonstrou que esses exames podem ser usados para identificar adultos jovens com aterosclerose prematura.

No estudo *The British Regional Heart Study*, EBRAHIM et al. (1999) demonstraram uma correlação do espessamento intimal da carótida comum com o espessamento intimal do bulbo e a presença de placas. Entretanto, foi observada uma maior prevalência do espessamento intimal da carótida comum com acidente

cerebrovascular, e a presença de placa e o espessamento intimal no bulbo tiveram maior associação com doença isquêmica do coração.

O estudo APSIS (*Angina Prognosis Study in Stockholm*) realizado por HELD et al. (2001) avaliou as implicações prognósticas do espessamento intimal e placas de ateroma nas artérias femorais e carotídeas e a sua correlação com a doença coronária. Esse estudo envolveu 809 indivíduos, sendo 182 do sexo feminino, e demonstrou, após ajustamento para os fatores de risco presentes, que as placas carotídeas eram capazes de prever o risco de morte cardiovascular e infarto do miocárdio não fatal, e que as placas nas artérias femorais estavam mais relacionadas ao desfecho revascularização do miocárdio. Os autores levantam a possibilidade de que as placas carotídeas representem lesões coronárias vulneráveis, e que as placas e o espessamento intimal das artérias femorais reflitam a progressão lenta da aterosclerose coronária. Concluindo, lembram que, em pacientes sem doença coronária conhecida, a prevalência de placas é muito menor, e que o espessamento intimal arterial é um útil fator preditor de risco cardiovascular.

Algumas considerações técnicas são importantes na avaliação da medida do EIC. Um protocolo com mais medições do EIC é sugerido por MITCHELL et al. (2003), devendo tais medidas serem feitas bilateralmente, pelo menos na carótida comum, no bulbo e no início do ramo interno. A avaliação é realizada com o paciente deitado, monitorado com eletrocardiograma e o programa de carótida do aparelho selecionado. A melhor definição do EIC é quando se observa o sinal da dupla linha, em que uma interface é constituída pelo sangue e íntima, e a outra linha pela camada média-adventícia. Cabe lembrar que a medida da espessura intimal pode ser feita de forma manual ou automática e que atualmente existem programas específicos para detecção de borda.

Um estudo realizado por CHAN et al (2003), com 152 indivíduos portadores de doença coronária estabelecida, demonstrou que tanto a presença de placas de ateromas em território carotídeo como uma diminuição da vasodilatação fluxomediada obtida no exame da RB tiveram relação prognóstica com futuros eventos coronarianos, tanto quando analisados de

forma isolados ou em conjunto. Nesta última situação a frequência de eventos era maior.

STEIN et al. (2004) publicaram estudo seccional com avaliação do EIC em jovens saudáveis com idade de 25 a 40 anos, e encontraram como valores médios 0,907 mm e 0,893 mm em homens brancos e negros, respectivamente. Este estudo recebeu o nome de *Bogalusa Heart Study* e foi realizado no estado de *Louisiana*, nos EUA.

JUONALA et al. (2005) avaliaram que existem diferenças nos adultos jovens finlandeses, com faixa etária que variou de 24 a 39 anos, de acordo com a região na qual habitavam do país. Nos indivíduos da região leste a mortalidade por doença coronária é 40% maior do que na região oeste. Os indivíduos da região leste têm maior EIC e menor vasodilatação fluxomediada, e fatores genéticos são arrolados como sendo a causa dessa diferença entre essas duas regiões do país.

II-4 – REATIVIDADE BRAQUIAL

A técnica de avaliação da função endotelial a partir da utilização do ultra-som foi descrita por CELERMAJER et al. (1992), e foram feitos experimentos para avaliação da medida do diâmetro de artérias periféricas, braquiais e femorais, sendo estes diâmetros comparados em três fases. A primeira era medir o diâmetro do vaso em repouso, no fim da diástole, considerando como limites o início do complexo médio-intimal. A segunda fase, chamada de endotélio dependente ou fase de vasodilatação fluxomediada, consiste em garrotar o vaso com pressão de 300 mmHg por cinco minutos, levando a uma conseqüente isquemia do membro. Após o término desta etapa, era observado um aumento no diâmetro do vaso de cerca de 10% quando o EV estava preservado, ou seja, capaz de liberar substâncias vasodilatadoras. A terceira fase, chamada de endotélio independente, é realizada 10 minutos após o término da segunda etapa e consiste na administração de nitrato sublingual e na observação do aumento do diâmetro da artéria pela ação do óxido nítrico. Esse estudo avaliou crianças com hipercolesterolemia familiar, coronariopatas e

controles sadios. O estudo teve boa reprodutibilidade com coeficiente de variação entre dois e três por cento.

SORENSEN et al. (1995) avaliaram a acurácia e reprodutibilidade da técnica descrita anteriormente, utilizando 40 adultos saudáveis com idades entre 22 e 51 anos. Foram realizadas medições em três tempos diferentes: 1-2 dias, 1-2 semanas e 2-4 meses. Nos adultos, o coeficiente de variação da fase endotélio dependente foi de 1,6% para as mulheres e 1,9% para os homens. Em ensaios clínicos, um aumento médio de 2 % na fase da vasodilatação fluxomediada deve ser considerado como uma melhora da função endotelial quando avaliada pela técnica da RB por ultrassom.

LEESON et al. (1997) estudaram o tempo de oclusão arterial e sua relação com a vasodilatação fluxomediada. Foram realizadas oclusões arteriais com 30 segundos, 1,5, 2,5, 3,5 , 4,5 e 8 minutos. Não se observou aumento no diâmetro arterial com tempo acima de 4,5 minutos.

Existem trabalhos que correlacionam tanto a DE como o aumento do EIC com a doença coronária, como o estudo realizado por ENDERLE et al. (1998). Um grupo de 122 indivíduos suspeitos de doença coronária encaminhados a cineangiocoronariografia foi também submetido a avaliação da função endotelial, com o exame da RB, e ao ultra-som carotídeo, para avaliação do EIC. Observou-se uma correlação inversa entre maior EIC e menor vasodilatação fluxomediada no grupo que apresentava doença coronária. Entretanto, conseguiu-se estabelecer um ponto de corte de vasodilatação fluxomediada menor do que 4,5% e obstrução coronária maior do que 50%; e esse tipo de correlação não pode ser estabelecido com o grau de EIC .

ROSENTHAL ; CHIN (1999) realizaram estudo para comparar níveis de clampeamento pressórico da artéria braquial. Utilizando-se pressão de 200 mmHg ou pressão de 40 mmHg, acima da pressão sistólica do indivíduo a ser examinado, não se observou diferença significativa no diâmetro da artéria na fase endotélio dependente ou na fase da vasodilatação fluxomediada. Contudo, o nível de desconforto que motivou queixa foi de apenas

um indivíduo num grupo de 15 de baixa pressão (40 mmHg), e de sete indivíduos em 15, no grupo de alta pressão (200 mmHg). Como conclusão, os autores demonstraram que, com níveis pressóricos mais baixos, a técnica pode ter sua aplicabilidade estendida a crianças.

DUCHARME et al. (1999) compararam o efeito do nitrato sublingual na apresentação de comprimido, com o nitrato em aerossol (*spray*) em indivíduos saudáveis, que foram submetidos à técnica da RB para avaliação da função endotelial. Observou-se que a forma aerossol tem início de ação mais rápida (dois minutos) quando comparada à apresentação comprimido (três minutos), e que o efeito do nitrato aerossol é mais intenso e mais prolongado do que quando utilizado por via sublingual.

VOGEL et al. (2000) compararam a oclusão do membro superior acima e abaixo da prega cubital. Com a utilização da mesma técnica da RB por ultra-som, evidenciou-se maior variação na fase da vasodilatação fluxomediada nas medidas feitas acima da

prega cubital (13,4 %) do que naquelas feitas abaixo (5,6%) da prega cubital.

Outra possibilidade de utilização da técnica da RB na avaliação da função endotelial diz respeito à terapêutica. FATHI ; MARWICK (2001), comentam que além de o método ser um marcador funcional da aterosclerose, ele pode ser utilizado pré e pós-intervenção terapêutica, e que aumentos maiores ou iguais a 2% na fase da vasodilatação fluxomediada significam melhora terapêutica no que diz respeito à função endotelial.

É de fundamental importância que o exame da RB seja realizado em conjunto com a monitorização do eletrocardiograma. CHUANG et al. (2002), estudando um grupo de 24 indivíduos saudáveis, sendo 15 mulheres, com idades entre 45 e 86 anos, compararam o exame da RB, estando ou não acoplado o eletrocardiograma. Os autores observaram diferença estatisticamente significativa nas medidas quando o exame era realizado sem que as medidas da artéria braquial tivessem sido obtidas junto ao pico da onda R do eletrocardiograma. Esse fato é

um limitador para aparelhos portáteis de ecocardiografia que não possuam eletrocardiograma acoplado ao seu sistema de software.

CORRETTI et al. (2002) publicaram diretrizes sobre a técnica de avaliação da função endotelial utilizando o ultra-som.

O exame deve ser realizado em ambiente calmo, refrigerado entre 22 e 24 graus Celsius, devendo o indivíduo estar em jejum 8-12 horas antes do exame, sem ter feito uso de tabaco há pelo menos quatro horas antes e com medicações vasoativas suspensas no tempo equivalente de quatro meias vidas. O aparelho de ultra-som deve possuir Doppler colorido e Doppler espectral com sonda do tipo linear com frequência que varie entre sete e 12 MHz. Com o indivíduo em posição supina e o braço em posição confortável, é realizada a avaliação da artéria braquial no plano longitudinal, cerca de três centímetros acima da prega cubital. Realizam-se medidas do diâmetro da artéria, considerando o início do complexo médio-intimal das paredes anterior e posterior da artéria. Essas medidas são obtidas acopladas à monitoração do eletrocardiograma, de modo a coincidir com o pico da onda R que traduz o fim da diástole. Terminada a fase inicial do exame, é

iniciada a segunda, chamada de fase endotélio dependente, que vai averiguar a variação do diâmetro da artéria braquial após estímulo de isquemia nessa artéria. Coloca-se um manguito aneróide de pressão no braço, e este é insuflado até atingir valores de pelo menos 50 mmHg acima da pressão sistólica por um período de 5 minutos. Após esse tempo, o manguito é desinflado e são realizadas medidas do diâmetro da artéria braquial. Em indivíduos com o EV preservado, espera-se um aumento no diâmetro da artéria, igual ou maior do que 10%. Esse aumento é mais bem verificado entre 45 e 60 segundos após desinflar-se o manguito, que antes ocluía a artéria. Valores abaixo de 10% são habitualmente considerados compatíveis com disfunção endotelial. A terceira fase do exame é realizada após 10 minutos de repouso desse braço e consiste na administração de nitrato sublingual e em verificar, depois de dois a quatro minutos, o quanto aumentou percentualmente o diâmetro da artéria. Como o nitrato é uma fonte exógena de óxido nítrico, deve haver um aumento no diâmetro da artéria maior do que o diâmetro basal de pelo menos 10%, mesmo na presença de um EV não preservado. Essa fase é chamada de endotélio independente. É recomendada a realização de pelo menos 100 exames

supervisionados na fase de treinamento e, depois, a manutenção de pelo menos 100 exames anuais (CORRETTI et al., 2002).

Recentemente, HIGASHI et al. (2003) mostraram que indivíduos com índice de massa corpórea menor que 18 podem apresentar a vasodilatação fluxomediada diminuída. Ou seja, não somente a obesidade pode prejudicar a fase endotélio dependente do exame, mas indivíduos muito magros também podem ser motivo de exclusão de protocolo de pesquisa que utilize essa técnica.

Em relação ao método a ser escolhido na avaliação da função endotelial, KUVIN ; KARAS (2003) realizaram revisão abordando as técnicas mais utilizadas: pletismografia, RB através do ultra-som e RB através da coronariografia. Embora esta última seja considerada a de maior acurácia, ela apresenta como desvantagens o fato de ser invasiva, ter maior custo, causar desconforto, e dificultar a repetição de exames de monitoramento. A técnica de pletismografia é de custo baixo, porém apresenta variação inter e intraobservador ampla. A técnica da RB através do ultra-som parece promissora, tem custo relativamente baixo, mas ainda

necessita de maior uniformidade na realização dos exames, tais como: pressão e tempo de oclusão do manguito aneróide. Assim como a pletismografia, também é um exame operador dependente.

Interessante estudo da vasodilatação fluxomediada obtida através da RB, e sua correlação com o EIC, foi realizado por JUONALA et al. (2004). Os autores avaliaram 2109 adultos jovens saudáveis, com idades variando de 24 a 39 anos, e constataram relação inversa entre menor vasodilatação fluxomediada e maior EIC. É mais uma evidência de que a disfunção endotelial é um marcador precoce da aterosclerose.

CORRETI (2004) questiona, em recente artigo, se o exame da RB deve ser considerado um exame de pesquisa ou uma ferramenta pronta para uso clínico. Fica a impressão de que mais estudos, normatizações do método e alguns cuidados devem ser lembrados quando da realização do exame, tais como: evitar o fumo e o exercício horas antes da realização do teste; adoção de jejum; possibilidade de alteração do resultado devido à fase menstrual; suspensão do uso de medicações vasoativas preferencialmente 24

horas antes; e até a possibilidade de alterações causadas por situações estressantes na avaliação da função endotelial.

DEMARIA et al. (2005) ressaltam a importância da RB no estudo da função endotelial, embora lembrem que essa técnica continue a ser utilizada mais na pesquisa clínica do que na prática médica. Nesse artigo de acontecimentos mais importantes (*Highlights*) na área cardiológica da revista *Journal of the American College of Cardiology* de 2004, chamam a atenção para a possibilidade da utilização da técnica da cintilografia para avaliação da função endotelial.

III- PACIENTES E MÉTODOS:

Foram selecionados 30 transplantados renais do sexo masculino, no Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ, todos com função renal estável, sendo 07 receptores de rim de cadáver e os demais de doadores vivos. A idade média do grupo foi de 41,3 anos e o índice de massa corpórea variou de 30-35 para 53,3 % dos examinados e o restante tinha este índice abaixo de 30. Todos os participantes do estudo tinham realizado o transplante há mais de 06 meses, de modo que os casos de rejeição aguda fossem excluídos; e todos se encontravam em uso do mesmo esquema de imunossupressão. Os Transplantados que fossem portadores de diabetes foram excluídos.

Foram realizados os seguintes exames:

- coleta de sangue e realização das seguintes dosagens vWF, PCR-t, pró-BNP, interleucina 6, lipidograma, hemograma, glicose;
- coleta da urina de 12h noturna e mensuração da albuminúria expressa em mcg/min;

- *duplex scan* de carótidas para determinação do EIC e verificação de placas carotídeas;
- teste da RB para avaliação da função endotelial;
- tomografia de tórax com multidetectores para determinação do ECC.

Para realização dos exames laboratoriais, os pacientes se encontravam em jejum de 12 h, e, dentre outros, foram realizados os seguintes testes:

Para dosagem do fator de von Willenbrand, foi utilizado o método de aglutinação de plaquetas da BEHRING-USA, sendo considerados valores anormais quando acima de 172 %.

Para dosagem da Interleucina 6, foi utilizado o método de enzimaensaio (ELISA) da ALPCO-USA, sendo considerados valores normais quando abaixo de 14 pg/ml.

Para dosagem do Pró-Peptídeo Natriurético B, foi utilizado o método de eletro-químio-luminescência da ELECSYS, ROCHE-

USA, sendo considerados valores normais para o sexo masculino até 50 anos, valores até 88 pg/dl e para os com mais de 50 anos, valores até 227 pg/dl.

Para dosagem da proteína C reativa, foi utilizado o método imunoensaio turbidimétrico da BEHRING-USA, sendo considerados valores normais até 3,0 mg/L.

Para dosagem da microalbuminúria noturna de 12h, foi utilizado o método de nefelometria da BEHRING-USA, sendo considerados valores normais quando menor do que 20 mcg/min. Os pacientes foram orientados quanto à coleta de 12h, e na suspeita de infecção urinária ou falha na coleta, o exame repetido.

O exame de tomografia do tórax foi realizado com aparelho de quatro detectores da marca SIEMENS, modelo Somaton *plus volume zoom*, sendo considerados valores anormais, quando o escore de cálcio coronariano se encontrava acima de 80 pela escala de AGATSTON. Para realização deste exame não foi administrado contraste, as imagens foram sincronizadas e obtidas de forma

retrospectiva, e acopladas ao eletrocardiograma. Cabe ressaltar que sete pacientes (7/30) não realizaram este exame, por não terem assinado o termo de consentimento, alegando medo da radiação emitida pelo aparelho de tomografia.

Para realização dos exames de reatividade braquial e *duplex scan* dos vasos cervicais, foi utilizado o aparelho HDI 5000 da marca PHILIPS, estando os pacientes em jejum de 12h, não podendo ter feito uso de tabaco neste mesmo período,

O exame de *duplex scan* vascular dos vasos cervicais, realizado para avaliação do espessamento intimal carotídeo e presença de placas. Foi considerado placa, quando esta apresentava espessura acima de 12 mm, e o espessamento intimal anormal, quando igual ou maior do que 0,9 mm. Na determinação do EIC, foram avaliadas ambas as carótidas, em seus terços proximal, médio e distal. A avaliação foi realizada com o paciente deitado, monitorado com eletrocardiograma e o programa de carótida do aparelho selecionado. A melhor definição do EIC é quando se observa o sinal da dupla linha, em que uma interface é constituída

pelo sangue e íntima, e a outra linha pela camada média-adventícia. Cabe lembrar que a medida da espessura intimal pode ser feita de forma manual ou automática e que atualmente existem programas específicos para detecção de borda. Neste estudo a determinação foi realizada de forma manual, e todos exames registrados em papel de impressora e arquivados.

A técnica da RB utilizada foi a descrita anteriormente nos fundamentos, seguindo-se as orientações do Colégio Americano de Cardiologia. Os indivíduos estavam todos em jejum de pelo menos oito horas e em 29 deles não havia fístula artério-venosa funcionante. No único transplantado que tinha uma fístula funcionante foi examinado o braço direito, ou seja, onde não havia fístula. Não houve nenhuma complicação importante, a não ser o relato de dormência no braço examinado, queixa relatada por todos os 30 indivíduos submetidos ao exame, e a dormência desapareceu por completo após ter ser desinflado o manguito. Seis pacientes (20%) referiram cefaléia após o uso do nitrato sublingual, sendo que apenas um indivíduo teve de ser medicado com dipirona em gotas para o alívio da cefaléia.

Em relação às considerações técnicas do exame, foi utilizada pressão de garroteamento 50 mmHg acima da pressão arterial máxima por um período de cinco minutos. A verificação da pressão arterial foi feita de modo manual. AESCHLIMANN et al. (2004), comentam as diferenças entre alguns protocolos e citam algumas manobras para que a imagem seja sempre a mesma. Além da necessidade da imobilização da mão do examinador, é sugerido a colocação de uma marca de referência na tela do aparelho de ultra-som.

QUADRO 1: FASES DO EXAME DA REATIVIDADE BRAQUIAL

Início do exame	Fase de isquemia	Fase endotélio dependente	Fase endotélio independente
Medida em repouso do diâmetro da artéria braquial	Clampeamento da artéria por 5 minutos, com pressão >250mmHg	Desclampeamento da artéria e medidas dos diâmetros com 45 e 60 segundos	Nitrato sublingual na dose de 800mcg e medidas dos diâmetros entre 2 e 5 minutos

Os exames de *duplex scan* vascular dos vasos cervicais e o exame da RB foram realizados por um único observador. A tomografia de tórax foi realizada pela equipe da Multi-Imagem/CDPI e os exames de laboratório foram realizados pela equipe do laboratório Richet.

CUIDADOS ÉTICOS:

Todos os participantes do estudo assinaram termo de consentimento, sendo que sete se recusaram a realizar o exame de tomografia de tórax para determinação do ECC em função da radiação emitida pelo método.

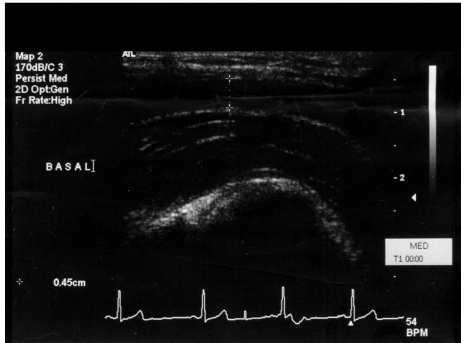
Esse estudo está de acordo com a Resolução 196/96 do CONEP/MS e seus anexos. O protocolo de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Clínica São Vicente-RJ.

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

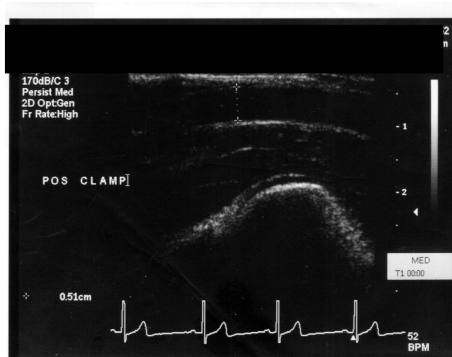
Foram utilizadas medidas descritivas para caracterização da amostra, além de tabelas e gráficos apropriados às escalas das variáveis envolvidas. As medidas descritivas principais foram média, desvio-padrão, mínima e máxima.

Na avaliação da disfunção endotelial segundo os exames utilizados, foi empregado o teste de McNemar, com o objetivo de avaliar se havia diferenças significativas nas proporções da disfunção endotelial. Foi considerado, como estatisticamente significativo, o nível de 5% (p-valor). A análise estatística foi realizada no NESC-UFRJ, não tendo o investigador desse estudo nenhum conhecimento dos resultados dos exames de laboratório e das tomografias.

FIGURA 1: EXEMPLO DE UM EXAME NORMAL

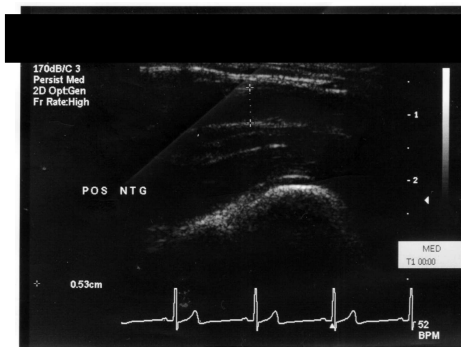


FASE I-Medida Artéria Braquial
Diâmetro Basal = 0,45 cm



FASE II - Endotélio Dependente

Pós desclameamento = 0,50 cm
Variação = 11 %



FASE III - Endotélio independente
Pós Nitrato sublingual =0,53 cm
Variação: 17 %

IV- RESULTADOS

Os gráficos 1 e 2 abaixo fazem referência às variáveis peso e idade .

GRÁFICO 1

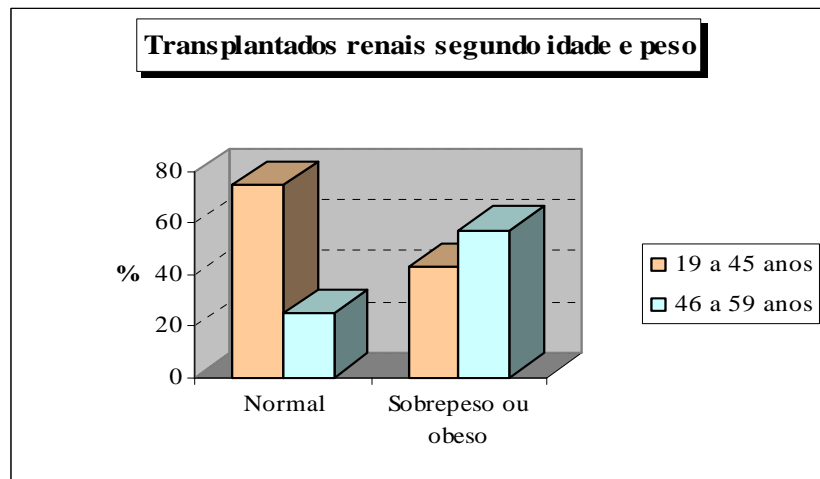


GRÁFICO 2

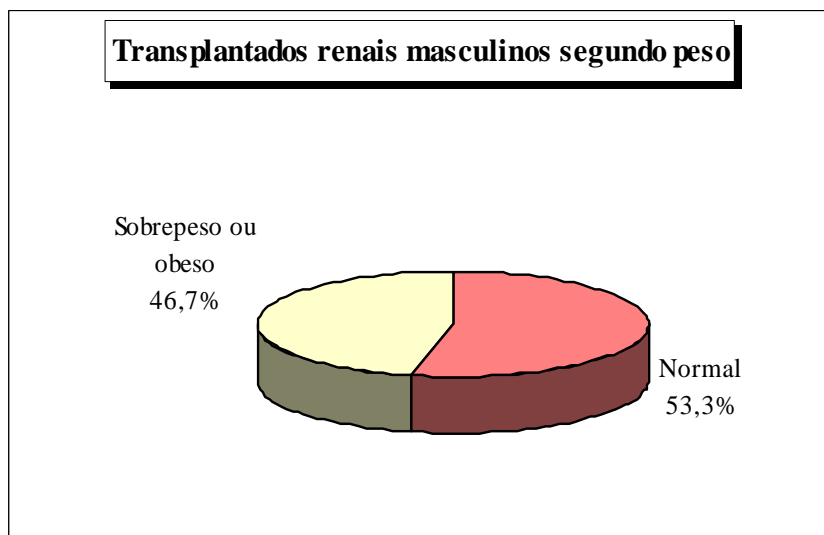


Tabela 1-Resultados gerais dos transplantados renais

Variáveis	Estatísticas descritivas						
	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo
Idade (anos)	41,3	10,1	19,0	35,5	41,0	49,3	59,0
IMC (kg/m ²)	25,3	4,6	19,1	21,8	24,1	27,8	38,8
Glicose	97,9	22,9	58,0	82,5	93,5	116,3	149,0
Uréia	39,3	13,1	19,3	30,0	34,8	46,5	70,6
Cistatina C	1,35	0,30	0,90	1,16	1,32	1,60	2,08
PCR-T	8,06	26,26	0,13	0,68	1,67	4,28	144,20
Colesterol total	191,9	45,6	125,0	165,5	183,0	210,3	367,0
Triglicerídeos	182,4	104,6	68,0	124,0	147,0	224,8	528,0
HDL	44,1	8,6	32,0	37,5	43,0	48,3	64,0
LDL	110,3	31,1	49,0	89,8	106,5	131,0	197,0
Sódio	140,2	2,0	137,0	138,8	140,0	141,3	145,0
Potássio	4,42	0,40	3,70	4,10	4,35	4,70	5,70
Ácido úrico	6,47	1,20	4,40	5,85	6,30	7,20	9,40
Clearence	61,5	24,2	24,7	42,7	58,7	80,2	117,1
Hemáceas	5,17	0,82	3,33	4,71	4,93	5,65	7,40
Hemoglobina	14,8	2,1	9,9	13,5	14,2	15,9	21,0
Hematócrito	44,9	6,4	31,5	41,6	43,3	47,9	63,9
Von Willebrand (%)	80,5	81,6	10,0	13,4	46,5	121,4	357,6
Pró-BNP	314,1	453,6	10,6	55,7	148,4	292,0	2089,0
Interleucina 6	3,20	4,60	0,40	1,00	1,20	3,78	24,60
Espessura da íntima	0,70	0,21	0,40	0,50	0,60	0,90	1,10
Tamanho do rim	11,7	1,0	9,3	11,0	11,8	12,4	13,4
Fluxo anast	92,5	29,9	51,0	72,0	90,0	101,8	181,3
IR	0,62	0,05	0,51	0,60	0,62	0,65	0,76
Cálcio*	77,0	179,8	0,0	0,0	0,0	28,6	750,0
Pressão arterial média	107,0	20,0	73,3	93,3	106,7	117,5	153,3

*Apenas 23 pacientes

A tabela abaixo demonstra que a média de aumento do diâmetro da artéria braquial após a fase de vasodilatação fluxomediada é baixa (6,4 %), denotando disfunção endotelial.

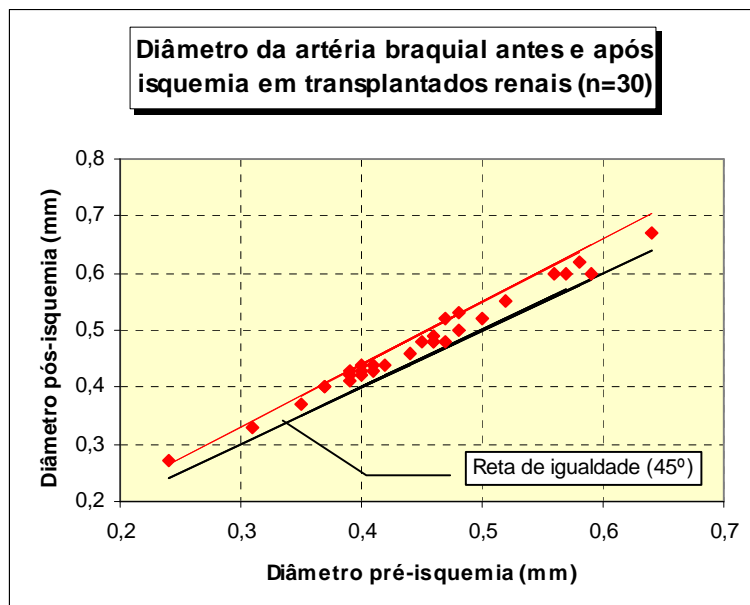
TABELA 2

Estatísticas descritivas do diâmetro da artéria braquial e variação (%) pós-isquemia em transplantados renais masculinos (n=30)				
Diâmetro braquial E variação	Estatísticas descritivas			
	Média	DP	Mínimo	Máximo
Pré-isquemia (mm)	0,45	0,09	0,24	0,64
Pós-isquemia (mm)	0,47	0,09	0,27	0,67
Variação (%)	6,4	2,5	1,7	12,5

Nota: variação percentual média para 22 "controles" saudáveis = **11,9%**
(SCHETTINO, 2003)

No gráfico abaixo (3), a linha vermelha representa o percentual de variação do diâmetro da artéria de 10% e pode-se observar que a maior parte dos indivíduos está abaixo dessa linha.

GRÁFICO 3



Utilizando-se o teste de McNemar para correlação da avaliação da função endotelial pela reatividade braquial e albuminúria de 12h, observa-se que 86,7% dos transplantados têm disfunção endotelial pelo exame da reatividade braquial, e que 33,3% apresentam microalbuminúria acima do limiar de 20 mcg/min. Esses dados estão na tabela de número dois.

TABELA 3

Disfunção endotelial em transplantados renais masculino segundo reatividade braquial e microalbuminúria ($\mu\text{g}/\text{min}$)

Reatividade	Total		Microalbuminúria			
			$\leq 20 \mu\text{g}/\text{min}$		$> 20 \mu\text{g}/\text{min}$	
	N	%	n	%	n	%
< 10%	26	86,7	18	60,0	8	26,7
$\geq 10\%$	4	13,3	2	6,7	2	6,7
Total	30	100,0	20	66,7	10	33,3

Teste χ^2 de McNemar: p-valor < 0,001

A tabela abaixo mostra o percentual dos exames que estavam anormais na avaliação da função endotelial, sendo o exame da RB o que se mostrou mais alterado.

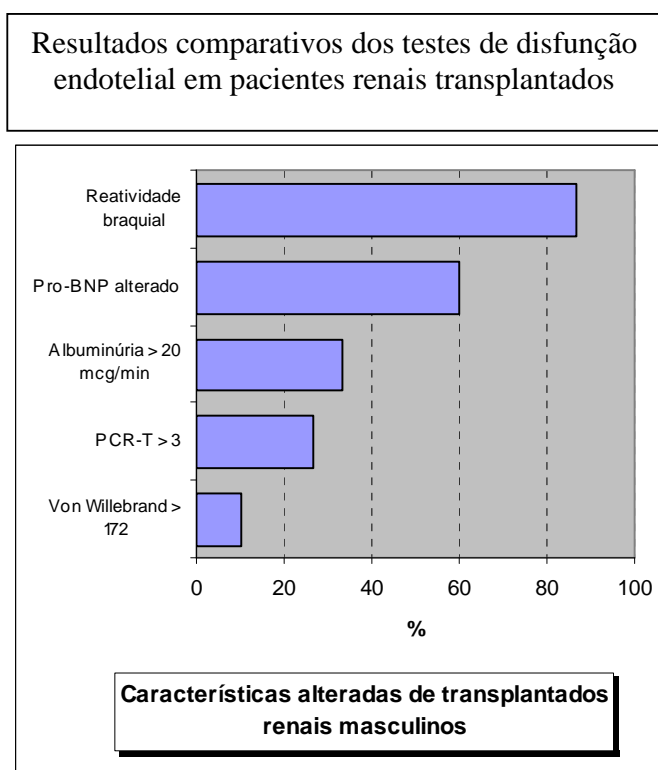
TABELA 4

Transplantados renais masculinos, segundo alterações em algumas características laboratoriais e o exame de reatividade braquial.

Características alteradas	n	%
Von Willebrand > 172	3	10,0
PCR-T > 3	8	26,7
Albuminúria > 20 mcg/min	10	33,3
Pró-BNP alterado	18	60,0
Reatividade braquial anormal	26	86,7

Esse gráfico de barras demonstra que o exame da RB esteve mais alterado do que os marcadores laboratoriais.

GRÁFICO 4



Essa tabela a seguir correlaciona os marcadores laboratoriais com o teste da reatividade braquial através do teste de McNemar, com p significativo para todos os marcadores laboratoriais. A interleucina 6 não

foi incluída por ter apresentado valores normais em todos os indivíduos, possivelmente pelo uso do corticóide.

TABELA 5

Disfunção endotelial em transplantados renais masculinos segundo reatividade braquial e exames de laboratório							
Exames	Total		Reatividade % pós-isquemia				P-valor do Teste χ^2 de McNemar
	N	%	< 10% (n=26)		≥ 10% (n=4)		
			N	%	n	%	
Albuminúria (µg/min)							
≤ 20	20	66,7	18	60,0	2	6,7	< 0,001
> 20	10	33,3	8	26,7	2	6,7	
Pró-BNP							
Normal	12	40,0	10	33,3	2	6,7	0,043
Alterado*	18	60,0	16	53,3	2	6,7	
PCR-t							
≤ 3	22	73,3	19	63,3	3	10,0	< 0,001
> 3	8	26,7	7	23,3	1	3,3	
Von Willenbrand							
≤ 172	27	90,0	24	80,0	3	10,0	< 0,001
> 172	3	10,0	2	6,7	1	3,3	
Total	30	100,0	26	86,7	4	13,3	

*Para idade > 50 anos,
227

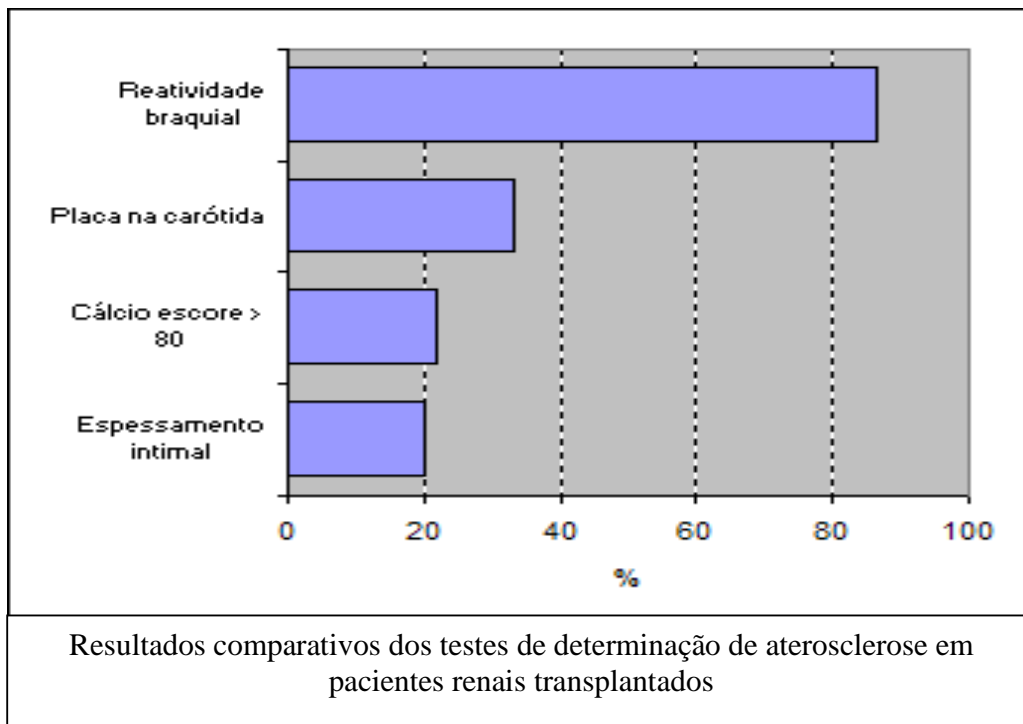
TABELA 6

Transplantados renais masculinos, segundo alterações em duplex de carótida, tomografia coronária e reatividade braquial		
Características alteradas	N	%
Espessamento intimal	6	20,0
Cálcio escore > 80	5*	21,7
Placa na carótida	10	33,3
Reatividade braquial	26	86,7

*apenas 23 pacientes

Este gráfico de barras abaixo mostra a determinação da aterosclerose em transplantados renais, confrontando os métodos de RB, placa carotídea, ECC e EIC.

GRÁFICO 5



V-DISCUSSÃO

Atualmente, tem sido ressaltada a relação de fatores de risco tradicionais, tais como: sedentarismo, obesidade, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, idade avançada e dislipidemia, com a documentação de disfunção endotelial. COHN et al. (2004) salientam que fatores de risco não tradicionais, tais como hiperhomocisteinemia, infecções e heterogeneidade genética, também estão associados à DE. Mas os autores alertam para o fato de que a presença de fatores de risco similares, não necessariamente, implica um grau equivalente de DE, e o tempo de exposição a esses fatores também pode gerar variabilidades no grau da DE. Essa talvez deva ser ressaltada como uma importante limitação do presente estudo por ter sido um estudo seccional.

Sabe-se que a aterosclerose é uma doença sistêmica, muitas vezes silenciosa e potencialmente mortal, e que a redução de risco é custo-efetiva. O que se faz necessário é a estratificação de forma criteriosa que permita identificar esses grupos de maior risco. DOUGLAS (2004) lembra que o escore recomendado e utilizado

habitualmente, que é o escore de Framingham, bastante simples e de fácil aplicação, apresenta, no entanto, algumas limitações. Entre estas estão alguns fatores de risco que não são considerados, como: história familiar, estilo de vida e hábitos nutricionais; outros fatores como o tabagismo, são considerados de forma dicotômica, sem levar em conta a quantidade do número de cigarros/ano. Na tentativa de se determinar os indivíduos considerados de médio risco, aqueles com probabilidade de 10% de ter um evento cardiovascular em 10 anos, alguns testes vêm sendo utilizados, tais como: *duplex scan* de vasos cervicais, o ECC e os exames provocativos de isquemia. Não existe ainda consenso ou diretrizes descritas para a estratificação na avaliação da aterosclerose na população em geral, de modo que a escolha de exames a ser realizada deve ser feita de forma criteriosa e individualizada. Nos indivíduos considerados de baixo risco e de alto risco, habitualmente não se faz necessária a estratificação com exames complementares, mas, no grupo intermediário, esta deverá ser realizada, sempre considerando dados de história familiar, do exame físico e a presença de fatores de risco cardiovascular, convencionais ou não.

A determinação do EIC está consolidada como um ótimo marcador na detecção de aterosclerose. CHAMBLESS et al. (2002) demonstraram que a redução dos níveis pressóricos e do colesterol e o controle do tabagismo retardam a evolução da aterosclerose e da incidência de eventos coronários. Atualmente, o que se recomenda é que essa avaliação do EIC leve em conta a faixa etária, o sexo e a etnia, de modo que se possa estabelecer um paralelo entre a idade cronológica e a idade vascular. Em 2004, STEIN fez uma excelente revisão do assunto demonstrando que um EIC de 0,8 mm, para uma pessoa de 45 anos, pode representar (de forma numérica) se essa pessoa se encontra no percentil 95 da sua faixa etária ou no percentil 50 da faixa de 60 anos. Tabelas que levem em conta esses fatores citados são importantes. Segundo GROOT et al. (2004) o marcador ideal da aterosclerose deve ser sensível, de preferência não invasivo, que tenha relação com o desfecho de eventos cardiovasculares, com boa especificidade, que permita diferenciar a presença ou a ausência da doença cardiovascular.

O EIC é considerado um bom marcador da aterosclerose por reunir algumas dessas características e por demonstrar a

aterosclerose na sua fase inicial, antes que existam obstruções na luz arterial. A baixa prevalência do EIC no grupo de transplantados renais estudado, talvez esteja relacionada ao fato de se ter selecionado um ponto de corte tradicional de 0,9 mm, quando estudos mais recentes têm sugerido valores menores para populações mais jovens. O grupo de estudo em questão apresenta idade média de 41,3 anos e talvez fosse necessário levar em conta não somente a idade, mas também a etnia e o sexo. Infelizmente não se dispõe ainda de tabelas (no Brasil) que estabeleçam esse tipo de correlação, e aqui, optou-se por utilizar valores tradicionalmente considerados internacionalmente, como o de STEIN (2004), por exemplo.

Na formação de uma placa de ateroma e na sua degradação e eventual ruptura, vários mecanismos estão envolvidos, tais como: calcificação, trombose e inflamação. SABATINE ; BRAUNWALD (2005) destacam que o processo inflamatório seja mais do que um substrato da aterosclerose em si, e (talvez) represente um processo sistêmico primário. Neste grupo de transplantados renais pode ter sido observada pequena elevação da PCR-t e da interleucina 6, em

função não somente do uso de drogas imunossupressoras, como também pela possibilidade das eventuais placas estarem calcificadas e menos propensas à ruptura (placas estáveis). Outra possibilidade é que estes não sejam os melhores marcadores de inflamação e tenham baixa sensibilidade.

A utilização de novos marcadores, como a mieloperoxidase traga talvez novos e melhores resultados. Dos marcadores laboratoriais, o que esteve mais alterado foi o pró-BNP, que hoje vem sendo utilizado e testado como marcador de prognóstico para eventos cardiovasculares.

A não inclusão de mulheres neste estudo merece algumas considerações: a primeira é a influência do hormônio estrogênio na função endotelial, a segunda é que mulheres pré ou pós-menopausa podem ter sua função endotelial modificada pelo nível de estrogênio circulante ou pelo fato de estar ou não fazendo reposição hormonal, e por fim, a fase do ciclo menstrual em que seria feito o exame.

Esse estudo seccional de um grupo de transplantados renais, demonstrou que o dano endotelial foi de 86,7 % (26/30), quando essa avaliação foi feita com o teste da reatividade braquial, e de 33,3 % (10/30), quando foi utilizado o método tradicional de avaliação, isto é, a presença de microalbuminúria. Algumas considerações devem ser feitas em relação a esse fato:

*** a primeira é que a albuminúria sofre variações diurnas e noturnas, e o exame ideal deve ser realizado em coleta de 24 horas e repetido mais de uma vez, obtendo assim valores mais confiáveis- embora este não seja um procedimento de rotina devido às dificuldades e transtornos ocasionados aos pacientes- então, tem-se realizado cada vez mais a albuminúria noturna de 12 horas, com medida da albuminúria expressa em relação ao tempo, sendo considerado como normal, valores até 20 mcg/min;**

*** em segundo lugar, poderia haver uma maior albuminúria devido à manutenção de rins doentes, não retirados na data do transplante, ocasionando maior albuminúria;**

*** em terceiro lugar, deve-se considerar que foi estipulado um ponto de corte para definição de microalbuminúria com valores acima de 20 mcg/min, já que este é o padrão rotineiramente observado em artigos médicos e também recomendado por algumas associações, como a Associação Americana de Diabetes (MOLITCH et al., 2002). Alguns autores, no entanto, sugerem valores mais baixos para doentes hipertensos (DELL'OMO et al., 2002). Esta diminuição do ponto de corte para definição da presença de microalbuminúria poderia aumentar um pouco a sensibilidade do método.**

Pode ser que a albuminúria não seja o marcador ideal de dano endotelial renal, pois mesmo em diabéticos com função renal com taxa de filtração glomerular reduzida, ou seja, *clearance* de creatinina menor do que 60 ml/min/1,73 m de superfície corpórea, 35 % dos indivíduos estudados por KNOBLER et al. (2004) apresentavam normoalbuminúria.

A última consideração a respeito da baixa sensibilidade da microalbuminúria, quando comparada com o exame da RB, é que

atualmente têm sido descritas novas formas de albuminúria não detectadas pelos métodos habituais de laboratório (PETERS, 2004).

Esses dados remetem a alguns questionamentos importantes:

- em primeiro lugar, poder-se-ia estabelecer esta correlação de dano endotelial da macrocirculação avaliada pelo teste da reatividade braquial com o dano endotelial avaliado pela albuminúria ?**
- em segundo lugar, será que, assim como já relatado no diabetes, onde a disfunção endotelial pode preceder a microalbuminúria em até 03 anos, o mesmo poderia estar ocorrendo com este grupo de transplantados renais ?**
- em terceiro lugar, será realmente o teste da reatividade braquial mais sensível que o exame da microalbuminúria ?**

São questionamentos que ainda demandam mais estudos, não existindo ainda respostas definitivas.

Aqui, foram utilizados testes de laboratório considerados como marcadores de inflamação e de disfunção endotelial, e o exame que se mostrou mais alterado foi o do pró-BNP (60%), talvez pelo fato de esta população estar propensa a ter maiores volemias e sobrecarga de volume, em consequência da alta prevalência de hipertensão. A dosagem do fator de vWF e a interleucina 6 se mostraram pouco alteradas e com baixa sensibilidade. A interleucina 6 pode ter sido normalizada pelo uso do corticóide.

MÔNACO et al. (2005), estudando pacientes portadores de doença arterial periférica e angina instável, observaram níveis maiores da interleucina 6 e da PCR-t nos pacientes portadores de angina instável do que nos portadores de arteriopatia periférica. Seria esta outra explicação para justificar a baixa elevação desses dois marcadores de inflamação nesse grupo de transplantados renais?

Tem sido cada vez maior a busca de métodos não invasivos, sensíveis e específicos que possam detectar a aterosclerose subclínica, na esperança de se adotarem estratégias e medidas mais

eficazes para diminuir a mortalidade cardiovascular, considerada a principal causa de morte no mundo industrializado. A determinação do ECC vem sendo bastante divulgada como sendo um método promissor em relação aos desfechos cardiovasculares, embora algumas considerações precisem ser lembradas. É um método dispendioso, que emite radiação e necessita de mais estudos no sentido de se estabelecer ponto de corte adequado para o ECC que leve em conta fatores como idade, sexo e etnia. Recente estudo de BILD et al. (2005) denominado MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), avaliando indivíduos assintomáticos com idades entre 45 e 84 anos, de ambos os sexos e de diversas etnias, mostrou que os brancos têm maior ECC quando comparados com orientais, latinos e afro-descendentes. Outra constatação foi que os homens apresentam maior grau de calcificação das artérias do que as mulheres.

No atual estudo, apesar do pequeno número de indivíduos submetidos ao exame de tomografia (23/30), houve surpresa com o baixo índice de calcificação apresentado pelo grupo dos transplantados renais. Algumas possibilidades devem ser

mencionadas. A primeira é que a tomografia é um método sensível para detectar calcificação vascular, mas pode não ser o método ideal para detectar aterosclerose em doentes renais, devido à incapacidade de distinguir calcificações intimaes da aterosclerose e a calcificação da média, que é comum nos doentes renais (SARNAK et al., 2003). Uma outra possibilidade é um bom controle clínico que esteja retardando o aparecimento dessa calcificação; outra seria a baixa faixa etária do grupo; e, por último, fatores relacionados ao tempo de diálise pré-transplante ou o efeito antiinflamatório das drogas pós-transplante que estivessem retardando a calcificação coronária.

Por fim, a complexidade do processo pode estar relacionada a diversos outros fatores, tais como: metabolismo de cálcio e vitamina D, homeostase, fibrinólise e fatores genéticos. PASTERNAK et al. (2004) ressaltam que, embora a aterosclerose seja uma doença sistêmica, existem diferenças na fisiopatologia e na epidemiologia dos fatores de risco para aterosclerose e seus sítios mais comuns de manifestação que são as doenças tipo: cérebro-vascular, isquêmica do coração, renal e arterial periférica. Talvez este seja mais um fato

para explicar a baixa calcificação nas coronárias do grupo de transplantados renais aqui estudado.

Resta ainda saber se, em se tratando de uma população de alto risco, esses indivíduos não mereceriam uma estratégia mais agressiva de investigação diagnóstica da função endotelial e de ateromatose subclínica que incluísse outros exames de laboratório, o teste da reatividade braquial e a avaliação do cálcio score coronariano. Talvez esse grupo de alto risco para doença ateromatosa devesse ser incluído na categoria de prevenção secundária. PAOLETTI et al. (2004), em artigo de revisão de inflamação e aterosclerose, demonstraram as possíveis implicações terapêuticas da classe de drogas estatinas e sua correlação com marcadores laboratoriais inflamatórios, tais como: PCR-t e interleucina 6. Atualmente, sabe-se que a aterosclerose não corresponde a um simples acúmulo de gordura nas artérias e seu subsequente entupimento. Na verdade a aterosclerose é multifatorial, potencialmente letal e, silenciosa muitas vezes. Nos indivíduos considerados de alto risco para doença cardiovascular, como os que têm diversos fatores de risco ou que já tiveram algum

evento cardiovascular, deve-se ser bastante rigoroso na terapêutica. E, nos indivíduos que não tiveram evento cardiovascular, mas que apresentam fatores de risco, é fundamental sua estratificação e identificação.

CANZIANI (2004), em recente diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia, considera essa população como sendo de alto risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular e recomenda que fatores de risco, tradicionais ou não, sejam investigados com grau de recomendação B e nível de evidência III. Seria o caso de acrescentar a esta investigação novos métodos de investigação como, o *duplex scan* das carótidas para avaliação do EIC, na prática clínica, e o exame da RB, pelo menos em caráter de pesquisa numa primeira fase.

Por último, quando se procura avaliar a função endotelial, WILLERSON ; KEREIAKES (2003) lembram que ainda não existe um teste único que permita que todos aspectos da função endotelial sejam contemplados, tais como as propriedades inflamatórias, trombóticas e metabólicas do endotélio. Talvez as correlações

buscadas entre os exames de RB e de laboratório sejam o reflexo somente de uma parcela de interface dessa disfunção endotelial encontrada, e esta seja mais uma possibilidade para explicar as diferenças encontradas na avaliação da função endotelial através da RB com o ultra-som e o laboratório.

Talvez o maior mérito deste estudo esteja em lançar mão de uma ferramenta de avaliação não invasiva (RB), de forma pioneira no nosso meio, para estratificação de uma população predisposta a eventos cardiovasculares, representado por um grupo de transplantados renais.

VI- CONCLUSÕES :

Nessa população de transplantados renais do sexo masculino observou-se que:

- d) Houve significativa detecção de disfunção endotelial pela técnica da reatividade braquial pelo ultra-som;**
- e) A disfunção endotelial, quando avaliada pelos outros métodos aqui utilizados, não foi tão freqüente, com exceção da medida do pró-BNP, que estava alterada em mais da metade da população;**
- f) A avaliação da carga aterosclerótica através do *duplex scan* das carótidas e da tomografia de tórax com multidetectores, também não foi freqüente, não havendo correlação com o elevado índice de detecção de disfunção endotelial observado com o exame da reatividade braquial pelo ultra-som.**

VII-BIBLIOGRAFIA

AESHLIMANN, S.E. ; MITCHELL, C.K.C. ; KORCARZ, C.E. Ultrasound brachial artery reactivity testing: technical considerations. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, p. 697-9, 2004.

ALVES, M. A. R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de proteinúria e sedimento urinário – diretrizes. **J. Bras. Nefrol.** , v. 26, p. 6-8, 2004. Suplemento 1.

BILD, D.E. ; DETRANO, R. ; PETERSON, D. ; GUERCI, A. ; LIU, K. ; SHAHAR, E. ; OUYANG, P. ; JACKSON, S. ; SAAD, M.F. Ethnic differences in coronary calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). **Circulation**, v. 111, p. 1313-20, 2005.

BONITHON, K. ; TOUBOL, P.J. ; BERR, C. ; LEROUX, C. ; MAINARD, F. ; COURBON, D. ; DUCIMETIERE, P. Relation of intima media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The vascular aging (EVA) study. **Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 16, p. 310-6, 1996.

BOULWARE, L.E. ; JAAR, B. G. ; TARVER-CARR, M. E. ; BRANCATI, F.L. ; POWE, N.R. Screening for proteinuria in US adults: a cost effectiveness analysis. **JAMA**, v. 290, p. 3104-14, 2003.

CANZIANI, M.E.F. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica: diretrizes. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, p. 20-1, 2003. Suplemento 1.

CELERMAJER, D.S. ; SORENSEN, K.E. ; GOOCH, V.M. ; SPIEGELHALTER, D.J. ; MILLER, O. I. ; SULLIVAN, I.D. ; LLOYD, J.K. ; DEANFIELD, J.E. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, p. 1111-5, 1992.

CHAMBLESS, L.E. ; FOLSON, A. R. ; DAVIS, V. ; SHARRET, R. ; HEISS, G. ; SORLIE, P. ; SZKLO, M. ; HOWARD, G. ; EVANS, G.W. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study 1987-1998. **Am. J. Epidemiol.**, v. 155, p. 38-47, 2002.

CHAN, S.Y. ; MANCINI, J. ; KURAMOTO, ; SCHULZER, M. ; FROLICH, J. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 42, p. 1037-43, 2003.

CHUANG, M. L. ; DOUGLAS, P. S. ; BISINOV, E.A. ; STEIN, J.H. Effect of cardiac cycle on ultrasound assessment of endothelial function. **Vasc. Med.**, v. 7, p. 103-8, 2002.

COHN, J.N. ; QUYYUNI, A. A. ; HOLLENBERG, N. K.. ; JAMERSON, K. A . Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. **Circulation**, v. 110, p.IV 31 – IV 36, 2004. Supplement 4.

CORRETTI, M. Brachial artery reactivity: clinical tool or research toy? **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, p. 693-6, 2004.

CORRETTI, M. C. ; ANDERSON, T.J. ; BENJAMIN, E. J. ; CELERMAJER, D. ; CHARBONNEAU, F. ; CREAGER, M. . ; DEANFIELD, J. ; DREXLER, H. ; GERHARD – HERMAN, M. ; HERRINGTON, D. ; VALLANCE, P. ; VITA, J. ; VOGEL, R. International brachial artery reactivity task force. Guidelines for the ultrasound assessment of the endothelial dependent flow mediated vasodilatation of the brachial artery. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 39, p. 257-65, 2002.

DAVIS, P.H. ; DAWSON, J.D. ; MAHONEY, L. T. ; LAUER, R. M. Increased carotid intimal medial thickness and coronary calcification are related in young and middle aged adults: the muscatine study. **Circulation**, v. 100, p. 838-42, 1999.

DELL'OMO, G. ; PENNO, G. ; GIORGI, D. ; DI BELLO, V. ; MARIANI, M. ; PEDRINELLI, R. Association between high normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 40, p. 1-8, 2002.

DE MARIA, A..N. ; BEM – YEHUDA, O. ; BERMAN, D. ; FELD, G. K. ; GREENBERG, B. H. ; KNOKE, J. D. ; KHOWLTON, K. U. ; LEW, W. Y. ; TSIMIKAS, S. ; NARULA, J. ; SAHN, D. Highlights of the year in JACC 2004. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 45, p.137-53, 2005.

DOUGLAS, P.S. Using imaging for cardiovascular risk prediction: an overview. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, p. 682-5, 2004.

DUCHARME, A . ; DUPUIS, J. ; McNICOLL, S. ; HAREL, F. ; TARDIF, J.C.
Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilatation in normal subjects. **Am. J. Cardiol.**, v. 84, p. 952-4, 1999.

EBRAHIM, S. ; PAPACOSTA, O. ; WHINCUP, P. ; WANNAMETHEE, G. ;
WALKER, M. ; NICOLAID, A. N. ; DHANGIL, S. ; GRIFFIN, M. ; BELCARO, G. ;
RUMLEY, A. Carotid plaque, Intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. **Stroke**, v. 30, p. 841-50, 1999.

ENDERLE, M.H. ; SCHOEDER, S. ; MEISNER, C. ; BAUMBACH, A . ; HAERING,
H. U. ; KARSCH, K. R. ; PFHOL, M. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. **Heart**, v. 80, p. 349-54, 1998.

FATHI, R. ; MARWICK, T.H. Progress in cardiology: non invasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. **Am. Heart J.**, v. 141, p. 694-703, 2001.

GENEST, J. ; PEDERSEN, T.T. Prevention of cardiovascular ischemic events: high risk and secondary prevention. **Circulation**, v. 107, p. 2059-65, 2003.

GROOT, E. ; HOVING, K . ; WIEGMAN, A. ; DURIEZ, P. ; SMIT, A . ; FRUCHART,
J. C. ; KASLSTEIN, J.J.P. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. **Circulation**, v. 109, p.III 33 – III 38, 2004. Supplement 3.

HE, Z.X. ; HEDRICK, T.D. ; PRATT, C.M. ; VERANI, M. S. ; AQUINO, V. ;
ROBERTS, R. ; MAHMARIAN, J.J. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. **Circulation**, v. 101, p. 244-51, 2000.

HELD, C. ; HJEMDAHL, P. ; ERIKSSON, S.V. ; BJORKANDER, I. ; FORSLUND, L.
; REHNQVIST, N. Prognostic implications of intima media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. **Eur. Heart J.**, v. 22, p. 62-72, 2001.

HERMANN, J. ; LERMAN, A. The endothelium: dysfunction and beyond. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 8, p. 197-206, 2001.

HIGASHI, Y ; SASAKI, S. ; NAKAGAWA, K. ; KIMURA, M. ; NOMA, K. ; SASAKI, K. ; HARA, K. ; MATSURIRA, H. ; GOTO, C. ; OSHIMA, T. ; CHAYAMA, K. ; YOSHIZUMI, M. Low body mass index as a risk factor for impaired endothelium – dependent vasodilatation humans: role of nitric oxide and oxidative stress. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 42, p. 256-63, 2003.

HIRSCH, A.T. ; FOLSON, A.R. The continuum of risk: vascular pathophysiology, function, and structure. **Circulation**, v. 110, p. 2774-7, 2004.

HODIS, H.N. ; MACK, W.J. ; LABREE, L.. ; SELZER, R.H. ; LIU, C.R. ; AZEN, S.P. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. **Ann. Intern. Med.**, v. 128, p. 262-9, 1998.

JACOBSON, H.S. ; EGBERG, N. ; HYLANDER, B. ; LUNDAHL, J. Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. **Am. J. Nephrol.**, v. 22, p. 42-7, 2002.

JAFAR, T.H. ; STARK, P.C. ; SCHMID, C.H. ; LANDA, M. ; MASCHIO, G. ; JONG, P. E. ; ZEEUW, D. ; SHAHINFAR, S. ; TOTO, R. ; LEVEY, A. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin – converting enzyme inhibition: a patient –level meta –analysis. **Ann. Intern. Med.**, v. 139, p. 244-52, 2003.

JOHNSEN, K.B. ; RASMUSSEN, B.F. ; STRANDGAARD, S. ; SCHROLL, M. ; JENSEN, J.S. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, p. 1992-7, 1999.

JUONALA, M. ; VIKARI, J.S.A. ; LAITINEM, T. ; MARNIEMI, J. ; HELENIUS, H. ; RONNEMAA, T. ; RAITAKARI, O.T. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima – media thickness in young adults. **Circulation**, v. 110, p. 2918-23, 2004.

JUONALA, M. ; VIKARI, J.S.A. ; KAHONEM, M. ; TAITTONEM, L. ; RONNEMAA, T. ; LAITINEM, T. ; MAKI-TORKKO, N. ; MIKKILA, V. ; RASANEM, L. ; AKERBLUM, H. K. ; PESONEM, E. ; RAITAKARI, O.T. Geographic origin as a determinant of carotid artery intima – media thickness and brachial artery flow mediated dilatation: the cardiovascular risk in young Finns study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 392-8, 2005.

KEANE, F.W. Research issues related to the aims and goals of the national kidney foundation. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease [review]. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 35, p. 97-105, 2000. Supplement 1.

KNOBLER, H. ; ZORNITZKI, T. ; VERED, S. ; OETTINGER, M. ; LEVY, R. ; CASPI, A. ; FARAGGI, D. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 44, p. 2142-8, 2004.

KUVIN, J.T. ; KARAS, R.H. Clinical utility of endothelial function testing. **Circulation**, v. 107, p. 3243-7, 2003.

LEESON, P. ; THORNE, S. ; DONALD, A. ; MULLEN, M. ; CLARKSON, P.; DEANFIELD, J. Non invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. **Heart**, v. 78, p. 22-7, 1997.

LEONCINI, G. ; VIAZZI, F. ; PARODI, D. ; VETTORETTI, S. ; RATTO, E. ; RAVERA, M. ; TOMOLILLO, C. ; DELSETE, M. ; BEZANTE, G. P. ; DE FERRARI, G. ; POTREMOLI, R. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. **Hypertension**, v. 42, p. 14-8, 2003.

LEVEY, A.S. ; CORESH, J. ; BALK, E. ; KAUSZ, A.T. ; LEVIN, A. ; STEFFES, M. W. ; HOGG, R. J. ; PERRONE, R. D. ; LAU, J. ; EKNOYAN, G. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Ann. Intern. Med.**, v. 139, p. 137-47, 2003.

MANNUCCI, P.M. ; von WILLEBRAND Factor. A marker of endothelial damage? **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 18, p. 1359-62, 1998.

McCULLOUGH, P.A. ; SOMAN, S. Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: are we on target with this risk factor ? **Kidney Int. Suppl.**, v. 90, p. 518-24, 2004.

MEIGS, J.B. ; HU, F.B. ; RIFAI, N ; MANSON, J. E. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. **JAMA**, v. 291, p. 1978-86, 2004.

MILLS, R. ; BHATT, D.L. The yin and yang of arterial inflammation [editorial convent]. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 44, p. 50-2, 2004.

MITCHELL, C.K. ; AESLICHMANN, S.E. ; KORCARZ, C.E. Carotid intima media thickness testing: technical considerations. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, p. 690-2, 2004.

MOLITCH, M.E. ; DEFRONZO, R.A. ; FRANZ, M.J. ; KEANE, W. F. ; MOGENSEN, C. E. PARVING, H. H. ; STEFFES, W. Diabetic nephropathy: position statement. **Diabetes Care**, v. 25, p. 585-9, 2002. Supplement 1.

MONACO, C. ; ROSSI, E. ; MILAZZO, D. ; CITTERIO, F. ; GINNETTI, F. ; ONOFRIO, G. ; CIANFLONE, D. ; CREA, F. ; BIASUCCI, L. M. ; MASERI, A. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 45, p. 238-43, 2005.

MORENO, P.R. ; FUSTER, V. The year in atherothrombosis. . **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 44, p. 2099-110, 2004.

MOSER, W.K ; O'KEEFE, J.H. ; BATEMAN, T.M. ; MCGHIE, J.A.. Coronary calcium screening in asymptomatic patients as a guide to risk factor modification and stress myocardial perfusion imaging. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 10, p. 590-8, 2003.

NEWMAN, A.B. ; NAYDECK, B.L. ; TYRRELL, K.S. ; EDMUNDOWICZ, D. ; LEARY, D. ; KRONMAL, R. ; BURKE, G.L. ; KULLER, L.H. Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 22, p. 1674-9, 2002.

NISSEN, S.E. ; TUZCU, E.M. ; SCHOENHAGEN, P. ; CROWE, T. ; SASIELA, W. J. ; TSAI, J. ; ORAZEM, J. ; MAGORIEM, R. D. ; O'SHAVGHNESS, G. P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. Reversal study. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, p. 29-38, 2005.

O'LEARY, D.H. ; POLAK, J.F. ; KRONMAL, R.A. ; MANOLIO, T. A. ; BURKKE, G. L. ; WOLFSON, S. K.. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 14-22, 1999.

O'LEARY, D.H. Developments in imaging techniques identifying the early lesions. **J. Vasc. Surg.**, v. 32, p. 1274-6, 2000.

ORLOWSKI, J.M. Update in nephrology. **Ann. Intern. Med.**, v. 140, p. 106-11, 2004.

PAI, J.K. ; PISCHON, T. ; MA, J. ; MANSON, J. E. ; HANKINSON, S. E. ; JOSHIPURA, K. ; CURHAM, G. C. ; RIFAI, N. ; CANNUSCIO, C. C. ; STAMPER, M. J. ; RIMM, E. B. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 2599-610, 2004.

PAOLETTI, R. ; GOTTO, A.M. ; PHILL, D. ; HAJJAR, D. P. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. **Circulation**, v.109, p.III 20 -III 26, 2004.

PASTERNAK, R.C. ; CRIQUI, M. H. ; BENJAMIN, E.J. ; FOWKES, F. G. R. ; ISSELBACHER, E. M. ; McCULLOUGH, P. A. ; WOLF, P. ; ZHENG, Z. J. Atherosclerotic vascular disease conference writing group I: Epidemiology. **Circulation**, v. 109, p. 2605-12, 2004.

PETERS, T.J. New form of urinary albumin in early diabetes. **Clin. Chem.**, v. 50, p. 2238-9, 2004.

RIDKER, P.M. ; CANNON, C.P. ; MORROW, D. ; RIFAI, N. ; ROSE, L. M. ; McCABE, C. H. ; PFEFER, M. ; BRAUNWALD, E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. **N. Engl. J. Med.**,v. 325, p. 20-8, 2005.

ROSENTHAL, D.N. ; CHIN, C. Brachial artery reactivity: a modified technique with applicability to children. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 12, p. 850-2, 1999.

SABATINE, M.S. ; BRAUNWALD, E. Another look at the age- old question: which came first, the elevated C-reactive protein or the atherothrombosis.[editorial comment]. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 45, p. 244-5, 2005.

SARNAK, M.J. ; LEVEY, A.S. ; SCHOOLWERTH, A.C. ; CORESH, J. ; CULLETON, B. ; HAMM, L. L. ; McCULLOUGH, P.A. ; KELEPOURIS, E. ; KASISKE, B. L. ; KLAG, M. ; PARFREY, P. ; PFEPFER, M. ; RAIJ, L. ; SPINOSA, D. J. ; WILSON, P.W. Councils on kidney in cardiovascular disease – high blood pressure research: clinical cardiology, and epidemiology and prevention: Kidney disease a risk factor for development of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 108, p. 2154-69, 2003.

SCHETTINO, C.D.S. **Avaliação da função endotelial através da reatividade braquial em pacientes com cardiopatia isquêmica documentada antes e após a utilização de suprimentos vitamínicos.** Rio de Janeiro, 2003. 69p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

SIMON, A. ; CASTRO, A. ; KASKI, J.C. Progress in the knowledge on endothelial dysfunction and its application in clinical practice. **Rev. Esp. Cardiol.**, v. 54, p. 211-7, 2001.

SORENSEN, K.E. ; CELERMAJER, D.S. ; SPIENGELHATER, D.J. ; GEORGAKAPOULOS, D. ; ROBINSON, J. ; THOMAS, O. ; DEANFIELD, J. E. Non invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. **Br. Heart J.**, v. 74, p. 247-53, 1995.

SOWERS, J.R. ; MURRAY, E. ; FROHLICH, E.D. ; . Diabetes hypertension and cardiovascular disease – an update. **Hypertension**, v. 37, p. 1053-9, 2001.

STEHOUWER, C.D. ; FISCHER, H.R. ; KUJIK, A.W. ; POLAK, B.C. ; DONKER, A. J. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. **Diabetes**, v. 44, p. 561-4, 1995.

STEHOUWER, C.D. ; GALL, M.A. ; TWISK, J.W.R. ; KNUDSEN, E. ; EMEIS, J. J. ; PARVING, H. H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, p. 1157-65, 2002.

STEIN, J.H. Carotid intima media thickness and vascular age: you are as old your arteries look. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 17, p. 686-9, 2004.

STEIN, J.H. ; DOUGLAS, P.S. ; SRINIVASAN, S.R. ; BOND, M. G. ; TANG, R. ; LI, S. ; CHEN, W. ; BERENSON, G. S. Distribution and cross sectional age related increases of carotid artery intima media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. **Stroke**, v. 35, p. 2782-7, 2004.

THOMPSON, G.R. ; PARTRIDGE, J. Coronary calcification score: the coronary risk impact factor. **Lancet**, v. 363, p. 557-9, 2004.

VERMA, S. ; ANDERSON, T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. **Circulation**, v. 105, p. 546-9, 2002.

VLIEGENTHART, R. ; OUDKERK, M. ; SONG, B. ; van der KUIP, D. A. M. ; HOFMAN, A. ; WITTEMAN, J. C. M. Coronary calcification detected by electron – beam computed tomography and myocardial infarction. **Eur. Heart J.**, v. 23, p. 1596-603, 2002.

VOGEL, R.A. ; CORRETI, M.C. ; PLOTNICK, G.D. A comparison of brachial artery flow – mediated vasodilatation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. **Clin. Cardiol.**, v. 23, p. 571-5, 2000.

WILLERSON, J.T. ; KEREIAKES, D.J. Endothelial dysfunction: mini-review: expert opinions. **Circulation**, v. 108, p. 2060, 2003.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, aceito de maneira voluntária, participar da pesquisa estudo da função endotelial em transplantados renais, que faz parte de tese de doutorado do programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFRJ. Você não tem obrigação de participar deste estudo, podendo desistir a qualquer momento, não havendo nenhuma penalidade.

O participante do estudo será submetido a exame físico, exame de laboratório, exame de ultra-som e possivelmente tomografia computadorizada do tórax. Serão inicialmente feitas algumas perguntas referentes ao transplante, medicação em uso e um exame físico com verificação da pressão arterial.

Em relação aos exames de laboratório será feito coleta da urina noturna de 12 horas e exame de sangue. A coleta do exame de sangue pode eventualmente causar pequena dor na hora da punção e pequeno hematoma local. Esses exames serão realizados pela equipe do laboratório Richet e não haverá nenhum ônus para o participante do estudo. Na véspera do exame, após o jantar (até 20h), você deve urinar, tomar um copo de água e anotar o horário. A partir deste momento toda urina noturna deve ser coletada em um recipiente plástico limpo, de preferência de água mineral. Pela manhã quando vier fazer o exame, deve estar em jejum de pelo menos 10 horas. Na urina serão feitas dosagens, de albumina e o clearance de creatinina. No sangue serão feitas dosagens de lipídeos, glicose, uréia, creatinina, cistatina C, proteína C reativa, fator de von Willebrand.

Após a realização dos exames de laboratório, será realizado exame de ultra-som com Doppler do rim transplantado, das carótidas (vasos do pescoço) e o exame da reatividade braquial. Os dois primeiros exames são indolores e não trazem nenhum tipo de desconforto para o voluntário. O exame da reatividade braquial pode provocar dormência transitória no braço durante a sua realização, de intensidade leve e que desaparece em cerca de 01 minuto após o término da compressão com manguito pneumático (aparelho de pressão). Neste exame utilizamos eletrodos na pele que pode causar em alguns casos irritação na pele. No fim do exame, utilizamos nitrato sublingual que pode ocasionar dor de cabeça, que habitualmente cede espontaneamente, sendo em alguns casos necessários a utilização de analgésicos, tipo Novalgina ou Tylenol gotas.

O exame de tomografia computadorizada do tórax, é um exame indolor e que não utiliza contraste. Este exame vai ser feito para avaliar o índice de calcificação das artérias coronárias. O principal efeito adverso é a emissão de radiação que o aparelho emite. Caso este exame venha a se realizar, este será realizado pela equipe do CDPI, sem nenhum ônus para os voluntários.

Afirmo ter conhecimento de que os resultados deste trabalho poderão não me beneficiar diretamente, mas sim ser apenas de contribuição futura. Tenho a garantia de sigilo, que assegurara minha privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Centro de Estudos e Pesquisas



Genival Londres

Comitê de Ética em Pesquisa

Centro de Estudos e Pesquisas Genival Londres

CEP- CEGEL

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Estudos e Pesquisas Genival Londres (CEGEL) informa que o protocolo de pesquisa intitulado "*Estudo da Função Endotelial de Transplantados Renais, Utilizando a Técnica da Reatividade Braquial Através da Ultra-Som e sua Correlação com o Laboratório*", registrado no CEP do CEGEL sob o número 030 e apresentado pelo pesquisador responsável Dr. Cláudio Domenico Sahione Schettino, foi APROVADO por este Comitê em sessão do dia 09 de março de 2004.

Rio de Janeiro, 25 de março de 2004

Dr. Eduardo Rocha
Coordenador do CEP-CEGEL