

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ALESSANDRA MOREIRA BENDER**

**Medida da espessura médio-intimal da artéria carótida de  
crianças e adolescentes transplantados renais: um estudo  
controlado.**

**PORTO ALEGRE**

**2013**

---

---

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL – PUCRS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Medida da espessura médio-intimal da artéria carótida de crianças  
e adolescentes transplantados renais: um estudo controlado.**

**ALESSANDRA MOREIRA BENDER**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Curso de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio d'Avila

**Porto Alegre, 2013**

---

---

### DADOS DE CATALOGAÇÃO

B458m Bender, Alessandra Moreira

Medida da espessura médio-intimal da artéria carótida em pacientes transplantados renais: um estudo controlado / Alessandra Moreira Bender. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

55f.: il.; tab. Inclui artigo científico encaminhado para publicação no periódico *Pediatrics*.

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio d' Avila.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. ARTÉRIA CARÓTIDA. 2. CRIANÇA. 3. DIÁLISE. 4. DOENÇA CARDIOVASCULAR. 5. HIPERTENSÃO ARTERIAL. 6. TRANSPLANTE RENAL. 7. ESTUDO TRANSVERSAL CONTROLADO. I. D' Avila, Domingos Otávio. II. Título.

**CDD** 616.398

**CDU** 616-089.84:616.61(043.3)

**NLM** WJ 368

Isabel Merlo Crespo  
Bibliotecária CRB 10/1201

---

---

*A meus pais.*

---

---

---

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marília e Alex, pelo amor e carinho recebidos durante toda minha vida. Seus estímulos e compreensão me deram sempre força para continuar.

Aos meus irmãos, Mauro e Arthur os quais sempre tiveram uma palavra de apoio nos momentos que mais precisei.

Ao meu orientador e eterno mestre, Prof. Dr. Domingos O. L. d'Ávila, pelo conhecimento adquirido até hoje e cujo exemplo seguirei pelo resto da vida.

Aos Professores Matteo Baldisserotto e Elton Torres, indispensáveis na realização deste projeto.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Rita Mattiello, pelo incentivo à pesquisa e paciência durante a execução deste projeto.

Ao meu amigo e colega, Arthur Silva Lazaretti, pela amizade e companheirismo de sempre.

A acadêmica Tatzie Boeira pela disponibilidade na ajuda à coleta de dados

Aos integrantes do laboratório de Nefrologia, em especial a Annerose Barros, pela formidável contribuição para este projeto.

As secretárias Carla Carmo de Melo Rothmann, Márcia Soares de Souza e Vera Klug pela ajuda recebida.

À equipe de Nefrologia do HSL da PUCRS, responsáveis pelo meu crescimento profissional.

---

---

---

## RESUMO

**Introdução:** Adultos jovens com doença renal crônica apresentam risco aumentado de morbimortalidade cardiovascular. Transplante renal pode restaurar a função renal, mas o seguimento de crianças com transplante renal mostra que a principal causa de morte é a doença cardiovascular. A EMIAC tem sido considerada um bom preditor de doença aterosclerótica, permitindo que alterações da parede vascular associadas a aumento do risco cardiovascular possam ser precocemente detectadas. O objetivo deste estudo foi examinar e comparar a EMIAC de indivíduos normais com a de pacientes que receberam um transplante renal e verificar associações com fatores de risco conhecidos em crianças e adolescentes transplantados renais.

**Método:** Participaram da pesquisa pacientes entre 5 e 21 anos de idade. História familiar de doença cardiovascular, variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais foram coletadas. O tempo em diálise foi mensurado. A pressão arterial sistólica e diastólica, bem como a circunferência abdominal foi medida em cada participante. Hematócrito, creatinina, glicemia, lipídios e frações, produto cálcio x fósforo, albumina, insulina e fibrinogênio séricos foram determinados. Ultrassonografia de alta resolução mediu a EMIAC. Estatística descritiva foi empregada para comparar grupos. Análise de regressão linear foi usada para verificar correlações.

**Resultados:** Vinte e sete crianças com transplantes renais e vinte e cinco crianças saudáveis participaram do estudo. A maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino. Os grupos diferiram quanto à pressão arterial sistólica, à creatinina sérica, ao clearance de creatinina, ao hematócrito, à albumina sérica e ao nível de insulinemia. Não houve diferença significativa entre as medidas da EMIAC entre os grupos Transplantados e Controles ( $0,46 \pm 0,03$  vs.  $0,45 \pm 0,03$ ). Em análise univariada, a EMIAC não se associou aos percentis da pressão arterial sistólica e diastólica, IMC, creatinina ou produto cálcio/fósforo.

**Conclusão:** A EMIAC, mensurada com método automatizado não foi significativamente diferente entre os dois grupos analisados.

**Palavras chaves:** artéria carótida, criança, diálise, doença cardiovascular, hipertensão arterial, transplante renal.

---

---

## ABSTRACT

**Background:** Young adults with end-stage renal disease present increased risk of early cardiovascular morbidity and mortality. A kidney transplant is the treatment of choice to improve the kidney function, although it does not alter that risk. Carotid artery intima-media thickness (CIMT) seems to be an early predictor of cardiovascular risk. The aim of this study was to examine CIMT in young kidney transplant patients.

**Methods:** Individuals aged 5 to 21 years were enrolled: 27 who had undergone a kidney transplant (Transplant group), and 25 without kidney disease (Control group). Anthropometric, family, clinical and laboratory variables, and time on dialysis (for Transplant group) were collected. Systolic and diastolic blood pressure and abdominal circumference were measured. Automated ultrasonography measured CIMT. Descriptive statistics was used to compare groups and search for associations.

**Results:** A majority of patients was male, with mean age  $12.3 \pm 4.7$  years. Systolic blood pressure, hematocrit, creatinine, eGFR, serum albumin and insulin levels significantly differed between groups. Yet no significant difference in CIMT between Transplant and Control groups ( $0.46 \pm 0.04$  vs.  $0.45 \pm 0.03$ , respectively;  $p = 0.304$ ) was detected. Univariate analysis was unable to show any association with known risk factors.

**Conclusion:** No difference in CIMT between groups was established using a new ultrasound measuring device.

**Key words:** carotid artery, child, dialysis, cardiovascular disease, hypertension, renal transplant.

---

---

---

## LISTA DE FIGURA E TABELAS

<b>Figura 1.</b> Exame de ultrassonografia.....	18
<b>Tabela 1.</b> Características antropométricas e laboratoriais da amostra. ....	25
<b>Tabela 2.</b> EMIAC: correlação com variáveis de interesse.....	26



---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>Ca total</b>	cálcio total
<b>CA</b>	circunferência abdominal
<b>Cr</b>	creatinina
<b>DCV</b>	doença cardiovascular
<b>DRC</b>	doença renal crônica
<b>DCE</b>	depuração de creatinina endógena
<b>EMIAC</b>	espessura médio - intimal da artéria carótida
<b>HDL</b>	lipoproteína de alta densidade
<b>HSL</b>	Hospital São Lucas
<b>HT</b>	hematócrito
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>IQ</b>	intervalo interquartil
<b>LDL</b>	lipoproteína de baixa densidade
<b>PA</b>	pressão arterial
<b>PAD</b>	pressão arterial diastólica
<b>PAS</b>	pressão arterial sistólica
<b>Prod CaxP</b>	produto cálcio x fósforo
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>

---

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
3.1 DELINEAMENTO .....	15
3.2 SUJEITOS DA PESQUISA .....	15
3.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	15
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	16
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	16
3.6 IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO.....	16
3.6.1 Variáveis antropométricas e laboratoriais .....	16
3.6.2 Exames ultrassonograficos .....	17
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	18
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>21</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>32</b>
<b>Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	<b>33</b>
<b>Anexo B - Protocolo de Transplante</b> .....	<b>36</b>
<b>Anexo C - Protocolo Ultrassonográfico de Carótidas</b> .....	<b>37</b>
<b>Anexo D - Aprovação do Comitê de Ética</b> .....	<b>38</b>
<b>Anexo E - Submissão do Artigo Original</b> .....	<b>39</b>
<b>Anexo F - Artigo Original</b> .....	<b>40</b>

---

## 1 INTRODUÇÃO

Doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte na população em geral (1). Com exceção de grupos de alto risco - como as crianças com insuficiência renal, hiperlipidemia familiar, doença de Kawasaki ou homocisteinemia - a DCV é extremamente rara em crianças, mas não há dúvida de que esta possa se iniciar na infância e, ainda, possa ser programada no período perinatal (2, 3). Até 1950, acreditava-se que artério/ateroesclerose desenvolviam-se somente em adultos. Lesões ateroscleróticas foram descritas em coronárias de homens jovens mortos durante a guerra da Coréia, abrindo novos caminhos para o entendimento da patogênese da DCV (4). Adultos jovens com doença renal crônica (DRC) apresentam risco elevado de morbimortalidade cardiovascular precoce (5). Transplante renal é o tratamento de escolha, capaz de melhorar a função renal e a qualidade de vida (6), mas o aumento de risco de mortalidade cardiovascular precoce permanece (7).

Segundo dados da *National Center for Health Statistics*, a taxa de mortalidade na população pediátrica dos Estados Unidos foi 0,31 por 1000 crianças com idade entre 1 e 19 anos, em 2008 (8). Entretanto, segundo a US Renal Data System (9), a mortalidade foi 35,6 em diálise e 3,5 em crianças transplantadas por 1.000 pacientes-ano em risco, com idades entre 1 e 19 anos, entre 2006 e 2008 (9). Adultos jovens, que desenvolvem IRC durante a infância, têm significativa diminuição da expectativa de vida (10). Ao atingir a idade adulta, pacientes em tratamento dialítico vivem 40 a 50 anos menos, e transplantados renais vivem 20 a 25 anos menos, comparativamente à população geral americana (9).

*Arterioesclerose* é um termo amplo, que costuma descrever espessamento difuso ou enrijecimento de grandes e médias artérias, e é observada em diferentes condições (11). A alteração patológica inclui ambas as camadas: média e íntima. *Aterosclerose* é a forma de arterioesclerose que causa lesões focais características na íntima de artérias de grande e médio calibre (11). Apesar de haver causas

---

diferentes, os fatores de risco de ambas são similares (12, 13). Em adultos, arterioesclerose e aterosclerose ocorrem juntas. O significado clínico está relacionado ao progressivo enrijecimento do tronco arterial, estreitamento de alguns sítios específicos e risco de aterotrombose. Embora os principais fatores de risco sejam comuns, estes processos têm patogêneses distintas, podendo-se dizer que a arterioesclerose causa um enrijecimento difuso das artérias, enquanto a aterosclerose causa um estreitamento focal e/ou aterotrombose (14). Outra forma de arterioesclerose é a *arterioesclerose de Moenckeberg* observada em pacientes com DRC relacionada, não somente aos clássicos fatores de risco, mas também a anormalidades metabólicas típica desta patologia (14, 15). Esta arteriopatia associada à uremia tem características patológicas distintas estritamente relacionada com distúrbio do cálcio e fósforo (16) caracterizada por excessiva calcificação vascular, que inclui depósitos difusos de cálcio ao longo da túnica média, e formação de cristais de hidroxapatita em placas ateroscleróticas intimais observada na aterosclerose convencional (17). O transplante renal pode reverter a uremia e, com isso, permitir avaliar melhor os efeitos metabólicos e hemodinâmicos da doença renal crônica na estrutura arterial da criança (11).

Geralmente, os fatores de risco da DCV incluem três grupos de lesões que danificam as paredes vasculares: a) hemodinâmica (pressão sanguínea); b) metabólica (dislipidemia, resistência insulínica e níveis elevados de homocisteína) e; c) inflamatória. A teoria hemodinâmica afirma que alteração da parede arterial é o evento inicial mais importante do processo arterio/aterosclerose. De acordo com a teoria metabólica, a parede arterial é lesada por lipídios, radicais livres e mediadores inflamatórios. Devido à aterosclerose desenvolver-se particularmente em sítios expostos a maiores lesões hemodinâmicos, parece que fatores hemodinâmicos e metabólicos atuam em conjunto (11). Anormalidades vasculares são também encontradas em crianças após transplantes renais (18); e a longo prazo, o seguimento dessas crianças mostra que a principal causa de morte é a DCV (19).

Nos pacientes pediátricos em terapia de substituição da função renal que foram a óbito entre 1987 e 1990, a morte por causas cardiovasculares foi evidenciada em 51% dos que realizavam diálise e em 37% dos transplantados renais (20). As três principais formas de DCV em pacientes com DRC são: hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose e arterioesclerose (21, 22). O desenvolvimento

---

de métodos não invasivos de medida da estrutura arterial permitiu o acesso *in vivo* das anormalidades de estrutura vascular (23). Aumento da espessura médio-intimal da artéria carótida (EMIAC), avaliada por ultrassonografia de alta resolução, permitiu a visualização, de forma não invasiva, das modificações precoces na estrutura da parede vascular (24). Dessa forma, a EMIAC tem sido considerada como preditor de doença aterosclerótica, e as alterações da parede vascular associadas ao risco cardiovascular aumentado podem ser detectadas precocemente na vida (25).

A EMIAC está uniformemente aumentada em crianças com DRC, em comparação com crianças saudáveis e se correlaciona negativamente com a taxa de filtração glomerular (6, 26). Este aumento inicia-se já no estágio 2 da DRC (6). Adultos jovens que desenvolvem insuficiência renal na infância também aumentam a EMIAC, em comparação com controles saudáveis (27). Entretanto, o principal fator preditivo de aumento da EMIAC em crianças com DRC, além do distúrbio de cálcio e fósforo, do tratamento com quelantes de fósforo contendo cálcio, do nível de paratormônio e dose de calcitriol, foi o aumento da pressão arterial (6, 28). A mesma relação foi encontrada em crianças, após o transplante renal, nas quais a elevação da pressão arterial foi um dos mais importantes fatores preditores de aumento da EMIAC (6). Embora o aumento da pressão arterial seja o mais importante fator preditor do aumento da EMIAC, não há dados publicados sobre a reversão da lesão arterial subclínica em crianças com hipertensão primária.

O aumento de espessura da intima-média da artéria carótida está relacionado com idade, sexo masculino, dislipidemia, tabagismo, pressão arterial sistólica elevada, nível de homocisteína, de fibrinogênio e de proteína C-reativa (29). Dislipidemia parece ter um importante papel no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose. Polimorfismos do gene da apolipoproteína A e da apolipoproteína B têm sido associados com níveis séricos de lipídios, doença arterial coronariana e infarto do miocárdio, em diferentes populações (30). Apesar das associações verificadas entre estes polimorfismos e doenças cardiovasculares, poucos estudos têm relacionado estes fatores com a medida da espessura médio-intimal da artéria carótida (30). Sabe-se que em adultos com DCV a reversibilidade, tanto da hipertrofia ventricular esquerda quanto da placa aterosclerótica na artéria carótida, diminui o risco de morte por DCV (31, 32). A exposição a fatores hemodinâmicos e metabólicos durante décadas pode conduzir ao remodelamento da parede dos

---

vasos (11). Por isso, a intervenção terapêutica deve ser introduzida precocemente. Estudos sugerem que, em crianças com hipercolesterolemia familiar, o tempo de início do tratamento com pravastatina foi o principal preditor de regressão da EMIAC (33).

Aterosclerose é uma doença lenta e progressiva, que se inicia na infância. Porém, suas manifestações geralmente se apresentam clinicamente na fase adulta (34). A incidência de doença coronariana é, em geral, dependente da prevalência de fatores de risco (35). Quanto mais fatores de risco, maior a probabilidade de a doença ocorrer (35). Dentre os fatores de risco mais frequentes estão: dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, obesidade(19), e história familiar de cardiopatia isquêmica (36). Entretanto, a presença dos clássicos fatores de risco para aterosclerose não explicam totalmente o aumento de risco para a DCV em pacientes com doença renal avançada (37). Por certo, o melhor entendimento dos mecanismos associados a DCV em pacientes transplantados renais ajudará na prevenção e tratamento destes pacientes (37).

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Verificar se a espessura médio-intimal da artéria carótida se diferencia entre pacientes transplantados renais e pacientes saudáveis.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Determinar a espessura de artérias carótidas em pacientes transplantados renais;
  - b) Determinar a espessura de artérias carótidas de pacientes saudáveis;
  - c) Comparar a espessura das artérias carótidas de pacientes transplantados com a das artérias carótidas de pacientes saudáveis;
  - d) Verificar a presença de prováveis fatores de risco cardiovascular em pacientes transplantados renais e em pacientes saudáveis;
  - e) Verificar a associação entre a espessura das artérias carótidas e a presença de fatores de risco cardiovascular.
-

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 DELINEAMENTO**

Estudo transversal controlado.

#### **3.2 SUJEITOS DA PESQUISA**

O presente estudo foi aplicado a 27 pacientes transplantados renais em acompanhamento no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, e em 25 pacientes saudáveis em acompanhamento nos ambulatórios de Otorrinolaringologia e Cirurgia Geral, que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **3.3 ASPECTOS ÉTICOS**

O início deste estudo ocorreu após avaliação e emissão do Parecer de APROVAÇÃO pelo Comitê de Ética da instituição envolvida. Foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Informado escrito aos pais ou tutores legais dos participantes. O Termo de Assentimento (incluso no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) foi assinado por aqueles que já tinham condições de compreender e consentir a participação no presente estudo, e que sabiam escrever. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se no Anexo A.

---



### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

**Grupo Transplante renal:** Foram incluídos neste grupo pacientes transplantados renais entre 5 a 21 anos de idade, com mais de um ano de transplante que consultam no ambulatório de nefrologia pediátrica do Hospital São Lucas (HSL).

**Grupo Controle:** Foram incluídos neste grupo pacientes entre 5 e 21 anos de idade com indicação de realizar pequenos procedimentos cirúrgicos sem sinais de doença crônica, em acompanhamento nos ambulatórios de Otorrinolaringologia e Cirurgia Geral do HSL.

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo crianças com doenças infecciosas ou inflamatórias agudas e crônicas, diabéticas e desnutridas segundo a Organização Mundial da Saúde.

### 3.6 IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO

#### 3.6.1 Variáveis antropométricas e laboratoriais

Variáveis antropométricas - peso e altura - foram verificadas conforme procedimentos e fórmula padrão (38). Os pacientes foram classificados segundo o escore z do índice de massa corporal (IMC) para crianças e adolescentes (39). A pressão arterial (PA) foi medida com esfigmomanômetro aneróide, segundo critérios recomendados pela *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Children and Adolescents* (40), e a circunferência abdominal foi medida em posição ortostática, ao nível da cicatriz umbilical. A presença de história familiar de doença cardiovascular foi verificada nos dois grupos.

---

Os dados foram obtidos por acadêmicos da Faculdade de Medicina da PUC-RS, médicos residentes em nefrologia e cursistas em nefrologia pediátrica do HSL. Todos receberam treinamento prévio pela autora antes de iniciar o estudo, para uniformização dos critérios de medidas e registro dos dados.

Sangue de cada participante foi coletado para as determinações bioquímicas após jejum de 12 horas. Foram determinados hematócrito por método automatizado (XE-2100, Sysmex Corporation, Kobe, Japan), cálcio total (Ca total), fósforo (P), produto Ca x P, perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos) (Vitros Fusion 5.1, Johnson&Johnson, NY, EUA) e fibrinogênio (ACL TOP 500, Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, USA) foram determinados por procedimentos enzimáticos automatizados. A taxa de filtração glomerular foi estimada pela fórmula de Schwartz (41). O tempo em diálise foi calculado no grupo dos Transplantados. Os valores de COL, LDL, HDL e TG foram classificados por percentis, de acordo com a idade e o sexo (42).

### 3.6.2 Exames ultrassonográficos

Todos os exames de ultrassonografia, para medida de EMIAC, foram realizados por um único investigador - Dr Elton Torres - cegado quanto ao grupo em estudo, em equipamento de alta resolução (HD-11 XE Philips, Andover, MA, EUA), com transdutor linear de 12 MHz de frequência. O coeficiente de variabilidade intraobservador foi de 9,3%. A EMIAC foi medida digitalmente a 1,0 cm da parede distal da carótida comum, junto à bifurcação, sendo a imagem focalizada longitudinalmente na parede posterior da artéria carótida. Utilizou-se nas medições o *software* Qlab 6.0 (Philips, Andover, MA, EUA) que emprega um algoritmo baseado na análise bidimensional das estruturas vasculares apresentadas na imagem ultrassonográfica para traçar as bordas principais das relações 'lúmen-intima' e 'média-adventícia' - o operador ajusta o ponto da área de medida manualmente e as duas linhas ao longo dos limites da EMIAC são extraídas automaticamente. O programa fornece, para cada medida: média, medida máxima, medida mínima, desvio padrão, número de pontos e a distância (43). A medida foi realizada sob três

---

diferentes ângulos: anterior, anterolateral e lateral, no final da diástole. O valor final utilizado foi a média aritmética de todas as medidas.



Figura 1. Exame de ultrassonografia

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A construção do banco de dados foi realizada por meio do aplicativo Excel (2007) e para análise dos dados utilizou-se o programa estatístico SPSS versão 16 para Windows (*Statistical Package for Social Sciences Inc, Chicago, IL, USA*)

O tamanho amostral necessário foi baseado no estudo “Altered Morphologic Properties of Large Arteries in Children with Chronic Renal Failure and after Renal Transplant “. Neste estudo a diferença entre as médias das carótidas entre o grupo transplantado e o grupo controle foi de 0,04mm, considerando o desvio padrão do grupo transplantado 0,05 e do grupo controle de 0,04, um nível de significância de 5% e um poder 80% será necessário uma amostra de 23 pacientes em cada grupo.

Variáveis contínuas são expressas como média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas são expressas como

frequência ou porcentagem. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste *t* de Student; as com distribuição assimétrica, pelo teste *U* de Mann-Whitney. Qui-quadrado, ou teste exato de Fisher, foi empregado para comparar variáveis categóricas. Correlações de Pearson ou Spearman foram utilizadas para verificar associações entre duas variáveis. Um modelo de análise de regressão univariada foi utilizado para avaliar as relações entre a variável principal (EMIAC) e as variáveis preditoras (grupo, produto cálcio x fósforo, IMC (z-escore), percentil da pressão arterial sistólica, percentil da pressão arterial diastólica e creatinina). Diferenças foram consideradas significativas se  $P \leq 0,05$ .

---

## 4 RESULTADOS

Participaram da pesquisa pacientes com idade entre 5 a 21 anos. As características antropométricas e laboratoriais dos sujeitos do estudo são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino (67,3%). A mediana do tempo em diálise dos pacientes transplantados foi de 9,5 (3-18) meses. O percentil da pressão arterial sistólica foi significativamente maior no grupo dos Transplantados, comparativamente ao grupo Controle (60,5 (29 – 94) vs. 30 (14 – 50), respectivamente,  $p=0,013$ ), assim como a creatinina sérica (1,01 (0,85–1,61) vs. 0,67(0,59–0,80), respectivamente,  $p<0,001$ ), a taxa de filtração glomerular estimada ( $76,1 \pm 28,4$  vs.  $119,34 \pm 25,7$ , respectivamente,  $p<0,001$ ) e o nível de insulinemia ( $13,4 \pm 5,05$  vs.  $9,86 \pm 3,94$ , respectivamente,  $p=0,011$ ). O hematócrito foi significativamente menor no grupo dos Transplantados, comparativamente ao grupo Controle ( $35,8 \pm 4,5$  vs.  $39,1 \pm 3,4$ , respectivamente,  $p=0,007$ ), assim como a albumina sérica ( $4,35 \pm 0,33$  vs.  $4,58 \pm 0,29$ , respectivamente,  $p=0,02$ ). Não houve diferença significativa entre as médias das medidas da EMIAC entre o grupo dos Transplantados e Controle ( $0,46 \pm 0,03$  vs.  $0,45 \pm 0,03$ , respectivamente,  $p=0,643$ ). Após classificar os grupos dos transplantados em relação a taxa de filtração glomerular estimada -TFG  $>60\text{ml}/\text{min}$  e TFG  $< 60\text{ml}/\text{min}$  - não houve diferença estatisticamente significativa em relação a EMIAC entre os estes dois grupos ( $0,46 \pm 0,041$  vs.  $0,44 \pm 0,028$ , respectivamente,  $p= 0,304$ ). Por análise de regressão univariada, a EIMAC não se associou ao grupo, produto cálcio x fósforo, IMC (z-score), percentis de pressão arterial sistólica ou diastólica ou a creatinina. A Tabela 2 apresenta estes resultados.

---

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo não demonstrou diferença de EMIAC entre os grupos Transplantado e Controle, corroborando estudo recente que avaliou amostra populacional com faixa etária semelhante à atual, e em que foram incluídos apenas pacientes com taxa de filtração glomerular  $> 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (44). Entretanto, alguns estudos prévios mostraram significativo aumento da EMIAC (45, 46). Deve-se lembrar, porém, que as populações em estudo eram mais velhas do que a presentemente avaliada, o que pode explicar tal diferença de achados. Sabidamente, o aumento da EMIAC em estudos com adultos é proporcional à idade. (47). A heterogeneidade de protocolos, com valores discrepantes de EMIAC em pacientes jovens, poderia levar à grande variabilidade dos valores medidos (48). Em estudos prévios demonstrando diferença significativa da EMIAC de pacientes Transplantado e Controle, o grupo de pacientes transplantados foi constituído por indivíduos com dislipidemia, que diferiram significativamente de seus controles (6, 46). A associação entre hiperlipidemia e doença arterial coronariana, em pacientes pediátricos em hemodiálise ou após transplante renal, foi observada há longo tempo (49). Outra possível causa para a discrepância de resultados é o tempo em hemodiálise, bastante longo no estudo de Litwin M *et al.* (50), comparativamente ao estudo atual. Sabe-se que o tempo em diálise e o grau de lesão arterial presente ao tempo do transplante são as principais determinantes da presença de doença arterial um ano após o transplante (50). Diferentemente do presente estudo, outra série de pacientes pediátricos transplantados incluiu indivíduos com taxa de filtração glomerular muito baixa, comparativamente (37). Tal eventualidade poderia ter contribuído para a persistência de arteriopatia do tipo Moenckeberg.

A ausência de diferença da EMIAC entre os dois grupos sugere que, pelo menos em parte, a alteração funcional e estrutural que poderia ter estado presente no momento em que o paciente se submetia a diálise foi potencialmente revertida após o transplante. Nosso estudo não evidenciou diferença da EMIAC nos pacientes

---

transplantados quando classificados em relação à estimativa da taxa de filtração glomerular. Significativamente, a EMIAC foi medida com um instrumento automatizado, enquanto a maioria dos estudos prévios utilizou método manual. A medida da imagem, quando obtida manualmente, depende da perícia e do julgamento subjetivo do observador, resultando em importante variabilidade intra e interobservador, contrariamente ao procedimento automatizado(43, 51).

Embora o transplante renal bem sucedido permita a eliminação de muitos fatores de risco para DCV associados à uremia, pacientes transplantados geralmente continuam mantendo alto risco pela manutenção de fatores de risco tradicionais (10). Alguns pesquisadores demonstraram que a pressão arterial é um dos mais importantes preditores de aumento da EMIAC. (18, 52). Na amostra em estudo, a pressão sistólica de Transplantados foi mais elevada que a de Controles: hipertensão sistólica foi detectada em 6 (23%) indivíduos do grupo Transplantados.

Albumina sérica tem sido utilizada como marcador do estado nutricional. Hipoalbuminemia pode refletir, também, um possível aumento de mediadores inflamatórios. Sugere-se fortemente que inflamação crônica possa ser um fator aterogênico e hipercatabólico, enquanto diminuição da ingestão de proteínas leve a desnutrição e inflamação. Esse mecanismo é conhecido como 'síndrome desnutrição-inflamação-aterosclerose' (53, 54). Neste estudo, o nível de albumina não se correlacionou com os marcadores tradicionais de estado nutricional na criança, como altura, peso e IMC. O acima exposto explica parcialmente os baixos níveis de albumina sérica, e o aumento, porém não significativo, do fibrinogênio no grupo dos Transplantados. Transplantados apresentaram elevação dos níveis de insulina sérica, em relação a Controles. No paciente transplantado renal este achado pode se dever ao uso de drogas, ou a mudanças no hábito de vida, que levam ao aumento de massa corporal, resultando em síndrome metabólica. As drogas imunossupressoras contribuem importantemente para aumento do risco cardiovascular, como calcificação arterial coronariana, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção endotelial e aumento da EMIAC, por seu efeito hipertensivo e hiperlipidêmico (55, 56). O estudo não encontrou qualquer correlação com hiperlipidemia. Esta observação confirma achados anteriores (18, 45, 46).

Alterações do metabolismo mineral, especialmente de Ca e P, bem como sua manipulação terapêutica, podem atuar na produção de lesões arteriais, tanto na

---

doença renal crônica avançada, como no transplantado renal (6, 27). Osteodistrofia renal é particularmente difícil de tratar em pacientes pediátricos com doença renal crônica, e comparativamente aos adultos, são requeridas doses mais altas de vitamina D3 (1,25 dihidroxicolecalciferol). Este tratamento durante a fase dialítica aumenta a absorção de cálcio e fósforo intestinal e pode levar a hipercalcemia (57). Dados de autópsia em crianças com doença renal crônica em fase terminal sugerem que a vitamina D3 pode contribuir significativamente para a calcificação tecidual e vascular (16). Haffner et al. (58) mostraram que a calcificação arterial severa pode ser produzida por doses não hipercalcêmicas de 1,25 dihidroxicolecalciferol em ratos urêmicos. Shroff et al. (59) relatou que há uma associação bimodal dos níveis de vitamina D3 e doença vascular em crianças em hemodiálise. Portanto, estudos prévios mostraram que, além do produto Ca x P, o hiperparatireoidismo secundário ou o excesso de supressão do PTH promovem calcificação vascular (28). Nenhuma correlação foi encontrada entre EMIAC e produto Ca x P em nossos pacientes.

Certamente, o presente estudo tem limitações. O tamanho amostral poderia reduzir o poder estatístico de algumas análises, ainda que tenha poder suficiente para detectar diferenças de espessura da parede arterial. A falta de dados sobre níveis de paratormônio, bem como das doses de quelantes de fósforo em uso pelos grupos é outra limitação – não se pode excluir que diferenças fossem detectadas em amostra com maior número de participantes (27).

Em conclusão, a introdução da ultrassonografia de alta resolução têm fornecido uma confiável reprodução para detectar e monitorar a progressão da aterosclerose subclínica. Na amostra avaliada e com este método inovador, não foram encontradas diferenças na medida da espessura da intima-média da artéria carótida entre os grupos Transplantado e Controle, mesmo este último possuindo alguns pacientes com taxa filtração glomerular abaixo do limite da normalidade. Nenhuma correlação relevante com fatores de risco conhecidos para doença vascular foi observada.

Dessa forma, como a doença cardiovascular é uma importante causa da morbimortalidade no paciente transplantado renal, provavelmente representando uma extensão do processo aterosclerótico durante a fase dialítica, o transplante renal bem sucedido pode significativamente diminuir os fatores de risco para doença ateroscleróticas relacionados à uremia e, principalmente, aumentar a expectativa de

---



vida em 20 a 30 anos comparado com os pacientes em diálise a longo prazo (10) . Portanto a estratégia primária em crianças com doença renal crônica é evitar o longo tempo em diálise, idealmente com o transplante preemptivo quando possível.

---

Tabela 1. Características antropométricas e laboratoriais da amostra.

Variáveis	Transplantado (n=27)	Controle (n=25)	P
Média da idade (DP), anos	13,4 (4,5)	10,9 (4,6)	0,060
Sexo , n, masculino (%)	19 (70%)	16 (64%)	0,769
Mediana da altura (IQ)	1,43 (1,28–1,54)	1,35 (1,24–1,57)	0,787
Média do IMC (DP)	20,4 (3,47)	19,2 (4,10)	0,299
Estado nutricional			0,557
Eutróficos, n, (%)	18 (69%)	14 (58%)	
Sobrepeso, n, (%)	8 (31%)	10 (42%)	
CA (DP), cm	71,6 (9,5)	65,7 (11)	0,054
Mediana PAS, percentil, (IQ)	60,5 (29–94)	30 (14–50)	<b>0,013</b>
Mediana PAD, percentil, (IQ)	74,5 (52,2–92,5)	58 (41–82)	0,187
DCV, n, (%)	15 (60%)	20 (83%)	0,114
Mediana Cr, (IQ), mg/dl	1,01 (0,85–1,61)	0,67 (0,59–0,80)	<b>&lt;0,001</b>
Média DCE , (DP), ml/min	76,1 (28,4)	119,34 (25,7)	<b>&lt;0,001</b>
Média Ht , (DP), %	35,8 (4,5)	39,1 (3,4)	<b>0,007</b>
Colesterol total (>95th)	5 (21%)	3 (13%)	-
Colesterol HDL (<5th)	4 (16%)	0 (0%)	-
Colesterol LDL (>95th)	2 (7%)	1 (4%)	-
Triglicerídeos (>95th)	12(44%)	3 (13%)	-
Média albumina, (DP), g/dl	4,35 (0,33)	4,58 (0,29)	<b>0,020</b>
Média Ca total, (DP), mg/dl	9,56 (0,46)	9,56 (1,01)	0,971
Média fósforo, (DP), mg/dl	5,03 (0,89)	5,40 (0,77)	0,145
Média glicemia, (DP), mmol/L	85,2 (9,5)	82,3 (8,9)	0,267
Média insulinemia, (DP), pmol/L	13,4 (5,05)	9,86 (3,94)	<b>0,011</b>
Média fibrinogênio, (DP), mg/dl	337,1 (117,8)	284,7 (55,5)	0,065
Média EMIAC, (DP), mm	0,46 (0,038)	0,45 (0,03)	0,643

IMC: índice de massa corporal, CA: circunferência abdominal,  
PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica,  
DCE: depuração de creatinina endógena (Fórmula de Schwartz),  
DCV: doença cardiovascular, HT: hematócrito, Cr: creatinina,  
HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade,  
Ca total: cálcio total  
IQ: intervalo interquartil, > 95th: maior que o percentil 95 para a faixa etária

Tabela 2. EMIAC: correlação com variáveis de interesse.

Variáveis	$\beta$	IC 95%	<i>p</i>
Grupo	0,005	(-0,015–0,024)	0,634
Prod Ca x P	0,000	(-0,001–0,001)	0,577
IMC (z-escore)	-0,003	(-0,001–0,005)	0,465
PAS	0,000	(0,000–0,000)	0,277
PAD	0,000	(0,000–0,000)	0,524
Creatinina	-0,008	(0,001– -0,02)	0,339

EMIAC: espessura médio- intimal da artéria carótida,  
Prod CaxP: produto cálcio x fósforo, IMC: índice de massa corporal  
PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica,

---

## 6 REFERÊNCIAS

1. McTigue K, Kuller L. Cardiovascular risk factors, mortality, and overweight. *JAMA*. 2008;299(11):1260-1; author reply 1.
  2. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298(6673):564-7.
  3. Vehaskari VM, Woods LL. Prenatal programming of hypertension: lessons from experimental models. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2545-56.
  4. Virmani R, Robinowitz M, Geer JC, Breslin PP, Beyer JC, McAllister HA. Coronary artery atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111(10):972-6.
  5. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int*. 2002;61(2):621-9.
  6. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1494-500.
  7. Kiberd B, Keough-Ryan T, Panek R. Cardiovascular disease reduction in the outpatient kidney transplant clinic. *Am J Transplant*. 2003;3(11):1393-9.
  8. Mathews TJ, Miniño AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics*. 2011;127(1):146-57.
  9. Report: URDSUAD. Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD2011.
  10. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):578-85.
  11. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):707-19.
  12. Verdecchia P, Angeli F, Taddei S. At the beginning of stiffening: endothelial dysfunction meets "pulsology". *Hypertension*. 2006;48(4):541-2.
  13. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic
-

- dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(1):194-201.
14. Schoen FJ, Cotran RS. Blood vessels. In: Cotran R.S KV, Collins T (Eds), editor. *Pathologic basis of disease*, . 6th ed. Saunders.: Philadelphia.; 1999.
  15. Wessels S, Amann K, Törnig J, Ritz E, editors. *Cardiovascular structural changes in uremia: Implications for cardiovascular function. Seminars in dialysis*; 1999: Wiley Online Library.
  16. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1990;38(5):931-6.
  17. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(2):218-23.
  18. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation.* 2004;110(1):97-101.
  19. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, van de Kar NJ, Lilien MR, Davin JC, et al. Long-term follow-up of renal transplantation in children: a Dutch cohort study. *Transplantation.* 2004;78(3):453-60.
  20. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7 Suppl 2:7-35.
  21. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(5 Suppl):11-7.
  22. Thomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally, J. (eds), editor. *Comprehensive Clinical Nephrology* Mosby: Philadelphia; 2000. p. 70.1-.14.
  23. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(1):159-66.
  24. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
  25. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1650-6.
-

26. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, de Groot E, Stok W, Bos WJ, et al. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2953-61.
  27. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002;106(1):100-5.
  28. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(11):2996-3003.
  29. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens*. 2002;20(12):2317-25.
  30. Islam MS, Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Collings A, et al. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV SstI and apolipoprotein B XbaI polymorphisms and their association with carotid artery intima-media thickness in the Finnish population. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):79-86.
  31. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(11):e188; author reply e-9.
  32. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007;116(7):700-5.
  33. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation*. 2007;116(6):664-8.
  34. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, et al. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23(17):1345-50.
  35. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002;90(10C):3L-7L.
  36. Gerber ZRS, Zielinsky P. Fatores de risco de aterosclerose na infância: um estudo epidemiológico. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69(4):231-6.
  37. van Summeren MJ, Hameleers JM, Schurgers LJ, Hoeks AP, Uiterwaal CS, Krüger T, et al. Circulating calcification inhibitors and vascular properties in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):985-93.
  38. (CDC) CfDCaP. Anthropometry Procedures Manual 2007. National Health and Nutrition Examination Survey.:
-

- [www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_07\\_08/manual\\_an.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf); 2007 [cited 2011 22 nov].
39. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
  40. Adolescents NHBPEPWGoHBPICa. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
  41. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259-63.
  42. Daniels SR, Greer FR, Nutrition Co. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
  43. Puchner S, Reiter M, Baros C, Minar E, Lammer J, Bucek RA. Assessment of intima-media thickness of carotid arteries: evaluation of an automated computer software. *Neuroradiology*. 2008;50(10):849-53.
  44. Tawadrous H, Kamran H, Salciccioli L, Schoeneman MJ, Lazar J. Evaluation of arterial structure and function in pediatric patients with end-stage renal disease on dialysis and after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16(5):480-5.
  45. Basiratnia M, Fazel M, Lotfi M, Hosseini Al-Hashemi G, Fallahzadeh MH, Derakhshan A, et al. Subclinical atherosclerosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(2):343-8.
  46. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Aki TF, Karabulut E, Duzova A, et al. Carotid intima-media thickness in children and young adults with renal transplant: Internal carotid artery vs. common carotid artery. *Pediatr Transplant*. 2007;11(8):888-94.
  47. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 1993;24(9):1297-304.
  48. Leite A, Santos A, Monteiro M, Gomes L, Veloso M, Costa M. Impact of overweight and obesity in carotid intima-media thickness of portuguese adolescents. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):e115-21.
  49. Pennisi AJ, Heuser ET, Mickey MR, Lipsey A, Malekzadeh MH, Fine RN. Hyperlipidemia in pediatric hemodialysis and renal transplant patients. Associated with coronary artery disease. *Am J Dis Child*. 1976;130(9):957-61.
  50. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Niemirska A, Schenk JP, Jobs K, et al. Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8):2552-7.
-

- 
51. Freire CM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Nogueira AI, de Almeida MC, Barbosa MM, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:811-7.
  52. Nishioka T, Akiyama T, Nose K, Koike H. Organic and functional evaluation of atherosclerosis in renal transplant recipients. *Hinyokika Kyo.* 2007;53(10):681-6.
  53. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Impairment of small intestinal protein assimilation in patients with end-stage renal disease: extending the malnutrition-inflammation-atherosclerosis concept. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1536-43.
  54. Stompór T, Rajzer M, Sułowicz W, Dembińska-Kieć A, Janda K, Kawecka-Jaszcz K, et al. An association between aortic pulse wave velocity, blood pressure and chronic inflammation in ESRD patients on peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs.* 2003;26(3):188-95.
  55. Chertow GM. Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(9 Suppl 4):S310-4.
  56. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R, Kayacan SM, Bunyak B, Genchallac H, et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2003;17(3):212-6.
  57. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, et al. Traditional and "new" cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(7):1021-9.
  58. Haffner D, Hocher B, Müller D, Simon K, König K, Richter CM, et al. Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)2D3. *J Hypertens.* 2005;23(5):1067-75.
  59. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1239-46.
-



---

# **ANEXOS**

---

## Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### Projeto de Pesquisa:

#### Medida da espessura médio-intimal em crianças transplantadas renais: um estudo controlado

Este documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) constitui-se em um convite para participação no estudo clínico acima denominado, estabelecido com a finalidade de avaliar a possibilidade de aparecimento de sinais de aterosclerose nos vasos de crianças transplantadas renais.

#### Justificativa e Objetivos

As doenças do coração estão entre as principais causas de mortes entre transplantados de rim. Aparentemente as causas da doença do coração no adulto podem ser identificadas na infância: história de doença do coração nos pais, colesterol elevado, peso acima do normal para idade, pressão alta entre outras. Com esta pesquisa queremos verificar se as crianças já possuem modificações das artérias vistas através da ecografia das artérias do pescoço, além de outros fatores que são responsáveis pelo desenvolvimento da doença.

#### Passos da pesquisa:

- A. Entrevista com a criança e seus responsáveis (como pai, mãe, filho ou irmão da criança)
- B. A criança será examinada e serão registrados: a medida da pressão arterial, peso, altura, índice de massa corporal e medida da região da barriga
- C. A criança fará uma coleta de sangue
- D. A criança será submetida à ecografia bilateral das artérias carótidas. O exame será realizado com um aparelho externamente ao corpo, na região do pescoço, sem necessidade de punção ou perfuração (semelhante ao exame realizado em grávidas)

#### Risco e Benefício:

##### Riscos:

1. Durante a coleta do sangue. O risco maior à criança é dor e hematoma ( coleção de sangue) no local da punção (local onde entra a agulha). Para a dosagem destes exames será necessário coletar 10 ml de sangue.
2. A ecografia de artérias carótidas não oferece risco e sim desconforto para o paciente que necessitará permanecer deitado durante 10 minutos sem movimentar o pescoço.

Benefícios: Identificar as crianças que poderão ter mais chances de desenvolver doenças do coração no futuro. Se encontrarmos alterações poderemos intervir, tentando desfazer essas alterações.

Ao paciente ou responsável será garantida resposta a qualquer dúvida sobre o estudo. Ele poderá abandoná-lo sem nenhum prejuízo para si próprio ou para a criança. Por outro lado, o paciente terá direito plenamente à privacidade, seu nome não será vinculado à pesquisa.

Ressaltamos também que a concordância em participar deste estudo não implica necessariamente em qualquer modificação no tratamento que já está sendo feito para a criança, nem tampouco os resultados destes exames terão efeito sobre ele. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido.

Fui informado(a) dos objetivos acima e da justificativa da pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre os passos da pesquisa, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novas explicações a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, serão fornecidas a mim, e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, baseado nessas informações, em qualquer momento, se assim o decidir. A Dr<sup>a</sup> Alessandra Moreira Bender certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial. Fui informado que, caso existam danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme

estabelece a lei. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso tiver novas dúvidas sobre este estudo, posso chamar a Dr<sup>a</sup> Alessandra Bender, no telefone (51) 97895237 ou entrar em contato com o comitê de ética e pesquisa desta instituição pelo telefone (51)33203345. Para qualquer pergunta ou esclarecimentos sobre meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar Dr<sup>a</sup> Ana Maria Verçoza pelo telefone (51)33367700.

---

Paciente ou Responsável

---

Dr<sup>a</sup> Alessandra Moreira Bender

---

---

## Termo de Assentimento

Eu entendi que vou participar de uma pesquisa sobre os vasos do pescoço, para isso um aparelho encostará no meu pescoço. Eu entendi que receberei uma picada de agulha para coleta de sangue para exame.

Declaro que recebi cópia do Termo de Consentimento

Este formulário foi lido para mim na data        /        /        pela Dr<sup>a</sup> Alessandra Moreira Bender enquanto eu estava presente.

Assinatura da criança/adolescente: \_\_\_\_\_

Assinatura dos pais/responsáveis: \_\_\_\_\_

Ass. Pesquisador: \_\_\_\_\_

Dia/mês/ano: \_\_\_\_\_

---

---

---

**Anexo B - Protocolo de Transplante****Medida da espessura médio-intimal de pacientes transplantados renais****1. IDENTIFICAÇÃO**

---

Nome:	<input type="text"/>	Registro:	<input type="text"/>
Idade:	<input type="text"/>	Sexo:	<input type="text"/>
		Data coleta:	<input type="text"/>
Endereço:	<input type="text"/>		Tel.: <input type="text"/>

**2. DADOS DEMOGRÁFICOS**

---

Peso:	<input type="text"/>	Altura:	<input type="text"/>	IMC:	<input type="text"/>	CA:	<input type="text"/>
-------	----------------------	---------	----------------------	------	----------------------	-----	----------------------

**3. OUTROS DADOS**

---

Tempo diálise:	<input type="text"/>	Tipo diálise:	<input type="text"/>
PA:	<input type="text"/>	Data Tx:	<input type="text"/>

**4. ANAMNESE FAMILIAR**

---

História de DCV com  $\leq 55$  anos de idade (morte súbita, angina, IAM, HAS, AVC)SIM:  NÃO: **5. EXAMES LABORATORIAIS**

---

Hematócrito:	<input type="text"/>	Creat.:	<input type="text"/>	CT:	<input type="text"/>
HDL:	<input type="text"/>	LDL:	<input type="text"/>	TGL:	<input type="text"/>
Albumina:	<input type="text"/>	Ca Total:	<input type="text"/>	Fósforo:	<input type="text"/>
Glicemia:	<input type="text"/>	Insulinemia:	<input type="text"/>	DCE:	<input type="text"/>
Fibrinogênio:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

---

---

**Anexo C- Protocolo Ultrassonográfico de Carótidas**

**MEDIDA DA ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS  
RENAIS: UM ESTUDO CONTROLADO**

**PROTOCOLO ULTRASSONOGRAFIA DE CARÓTIDAS**

**Identificação:**

\_\_\_\_\_

**Nome do observador:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_\_

**EXAME nº 1**

**EXAME nº 2**

**Espessura da média-intimal**

**Espessura da média-intimal**

**LADO DIREITO:**

**LADO ESQUERDO:**

**Anterior:** \_\_\_\_\_

**Anterior:** \_\_\_\_\_

**Ântero-lateral:** \_\_\_\_\_

**Ântero-lateral:** \_\_\_\_\_

**Posterior:** \_\_\_\_\_

**Posterior:** \_\_\_\_\_

---

---

**Anexo D – Aprovação do Comitê de Ética**

Sistema de



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1733/11

Porto Alegre, 11 de novembro de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05624 intitulado **“Espessura da íntima-média da artéria carótida e fatores de risco cardiovasculares em crianças transplantadas renais”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.  
Dr. Domingos d' Avila  
HSL  
Nesta Universidade

**PUCRS**

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000  
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

## Anexo E - Submissão do Artigo Original

ScholarOne Manuscripts

Page 1 of 1

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | Get Help Now

# PEDIATRICS

SCHOLARONE<sup>™</sup>  
Manuscripts

[Main Menu](#) → [Corresponding Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Domingos d'Avila

### Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Pediatrics*.

Manuscript ID: 2013-2428

Title: CAROTID ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS IN YOUNG KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS: A CONTROLLED STUDY.

Authors: d'Avila, Domingos  
Bender, Alessandra  
Torres, Elton  
Baldisseroto, Matteo  
Mattiello, Rita

Date Submitted: 29-Jul-2013

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts<sup>™</sup> v4.12 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved.  
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)



---

**Anexo F - Artigo Original****CAROTID ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS IN YOUNG KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS: A CONTROLLED STUDY.**

Alessandra M. Bender, M.D.<sup>1</sup>; Elton Torres, M.D.<sup>2</sup>; Matteo Baldisseroto, M.D., Ph.D.<sup>2,3</sup>; Rita Mattiello, Ph.D.<sup>3</sup>; Domingos O. d'Avila, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia), Faculdade de Medicina/IPB/HSL. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil. <sup>2</sup> Serviço de Radiologia, Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil. <sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil.

**Address correspondence to:**

Domingos O. d'Avila.  
Hospital São Lucas da PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690, 3º andar  
Porto Alegre, RS  
Brazil - 90016-000  
E-mail: dominavila@pucrs.br  
Phone and Fax: 55 51 3336-7700

**Short title:** Carotid artery intima-media thickness and renal transplant

**Abbreviations list:** BP – blood pressure; BMI – body mass index, CI95% – 95% confidence interval; Ca – calcium; CIMT – carotid intima-media thickness; IQR – inter-quartile range; HSL/PUCRS – São Lucas Hospital of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul; P – phosphorus.

**Key words:** carotid artery, children, cardiovascular disease, arterial hypertension, kidney transplant.

**Funding source:** no external funding

**Financial disclosure statement:** none to disclose

**Conflict of interest statement:** None to declare

**What's known on this subject:** End-stage renal disease patients are at greater risk for vascular events, possibly by virtue of severe metabolic disturbances and hypertension. It has been previously found that the carotid artery intima-media thickness is increased in such particular population, and maintained even after a successful kidney transplant.

**What this study adds to the subject's knowledge:** The current study used a new technique to evaluate the carotid wall thickness, which seems to give more accurate results than manual measurements performed in prior studies.

---

**Contributor's Statement:**

Alessandra M. Bender: Dr. Bender conceptualized and designed the study, drafted the initial manuscript and approved the final manuscript.

Elton Torres: Dr. Torres obtained all the images and performed the measurements.

Matteo Baldisseroto: Dr. Baldisseroto supervised the image measurements, reviewed and revised the final manuscript.

Rita Mattiello: Dr. Mattiello performed all the statistics and critically revised the manuscript.

Domingos O. d'Avila: Dr. d'Avila helped conceptualize and design, critically reviewed and approved the final manuscript.

---

## ABSTRACT

**Background:** Young adults with end-stage renal disease present increased risk of early cardiovascular morbidity and mortality. A kidney transplant is the treatment of choice to improve the kidney function, although it does not alter that risk. Carotid artery intima-media thickness (CIMT) seems to be an early predictor of cardiovascular risk. The aim of this study was to examine CIMT in young kidney transplant patients.

**Methods:** Individuals aged 5 to 21 years were enrolled: 27 who had undergone a kidney transplant (Transplant group), and 25 without kidney disease (Control group). Anthropometric, family, clinical and laboratory variables, and time on dialysis (for Transplant group) were collected. Systolic and diastolic blood pressure and abdominal circumference were measured. Automated ultrasonography measured CIMT. Descriptive statistics was used to compare groups and search for associations.

**Results:** A majority of patients was male, with mean age  $12.3 \pm 4.7$  years. Systolic blood pressure, creatinine, eGFR, hematocrit, serum albumin and insulin levels significantly differed between groups. Yet no significant difference in CIMT between Transplant and Control groups ( $0.46 \pm 0.04$  vs.  $0.45 \pm 0.03$ , respectively;  $p = 0.304$ ) was detected. Univariate analysis was unable to show any association with known risk factors.

**Conclusion:** No difference in CIMT between groups was established using a new ultrasound measuring device.

---

## INTRODUCTION

Young adults with end-stage renal disease have an elevated risk of early cardiovascular morbidity and mortality <sup>1</sup>. To improve the kidney function a kidney transplant is the treatment of choice, although it does not alter risk of early cardiovascular death <sup>2, 3</sup>. Non-invasive methods to allow *in vivo* assessment of vascular structure abnormalities have been developed <sup>4</sup>. High-resolution ultrasonography to measure carotid artery intima-media thickness (CIMT) may reveal early changes in vascular wall structure <sup>5</sup>. CIMT has been considered a good predictor of atherosclerotic disease, allowing for early detection of changes that are associated with increased cardiovascular risk <sup>6</sup>.

CIMT has been regarded as a marker of subclinical atherosclerosis, and a predictor of subsequent cardiovascular events <sup>5</sup>. Yet few studies have used automated ultrasonography measurement of CIMT. The objective of the current study was to evaluate CIMT in children submitted to a kidney transplant, in comparison to normal children, and verify possible associations between CIMT and known cardiovascular risk factors.

---

---

---

**PATIENTS AND METHODS**

Were enrolled in the study 27 patients who had received a kidney transplant (Transplant group) being followed at the outpatient Kidney Transplant Clinic, as well as 25 patients without kidney disease (Control group) undergoing minimal surgical procedures at the Otolaryngology and General Surgery outpatient clinics at São Lucas Hospital, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS). The study protocol was approved by the HSL/PUCRS Research Ethics Committee. All study participants, or their parents or legal guardians if they were minors, signed a free and informed consent form before enrollment.

Family history of cardiovascular disease information was collected for all participants. Basic anthropometric data (weight and height) were measured according to standard procedures and body mass index (BMI) was calculated from weight and height according to the standard formula <sup>7</sup>. The subjects were ranked according to their BMI z-scores, based on norms for Brazilian children and adolescents <sup>8</sup>. Blood pressure (BP) was measured with an aneroid sphygmomanometer, following recommendations of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents <sup>9</sup>. Each subject's abdominal circumference was measured in orthostatic position at the level of the navel.

Blood samples were collected from every participant for biochemical tests after a 12-hour fast. Hematocrit levels were determined using an automated method (XE-2100, Sysmex, Kobe, Japan); automated enzymatic assays were used to determine serum levels of calcium (Ca), phosphorus (P) and the Ca\*P product as well as to compile subjects' lipid profiles (total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglyceride levels) (Vitros Fusion 5.1, Johnson & Johnson, Rochester, NY, USA), as well as fibrinogen values (ACL TOP 500, Instrumentation Laboratories, Bedford, MA, USA). Each subject's lipid values

---

were converted to percentile values, based on age and sex<sup>10</sup>. Glomerular filtration rate was estimated (eGFR) using the Schwartz formula and duration of dialysis was recorded for the Transplant group subjects<sup>11</sup>.

All CIMT measurements were performed by a skilled investigator (E. T.) blinded as to patient's group, with a high-resolution ultrasonography apparatus (HD-11 XE, Philips, Andover, MA, USA) fitted with a 12 MHz linear transducer - the computed coefficient of variability was 9.3%. CIMT was digitally measured on the common carotid artery, 1.0 cm below its bifurcation, with the image longitudinally focalized on the back wall of the carotid artery. A Qlab 6.0 software (Philips, Andover, MA, USA) was employed for CIMT measurements, using an algorithm based on a two-dimensional analysis of the vascular structure represented on the ultrasound image to trace the main borders of the "lumen-intima" and "media-adventitia"; the operator manually adjusted the point of measurement, and the two lines across the limits of the CIMT were automatically extracted. For each measurement, the software provided mean, maximum and minimum measurements, standard deviation, number of points, and distance<sup>12</sup>. Three different perspectives: anterior, anterior-lateral, and lateral were measured at the end of diastolsis. The arithmetic average of all measurements was used as the final value.

Continuous variables are presented as means and standard deviation (SD), or medians and interquartile range (IQR). Categorical variables are presented as frequencies or percentages. Continuous variables with normal distributions were compared by Student's *t*-test, whereas the Mann-Whitney *U* test was used for asymmetric variables. Chi-square ( $\chi^2$ ) - or the Fisher's exact test - was employed to compare categorical variables. Pearson's or Spearman's correlations were used to reveal associations between variables. Generalized Linear Models were used to analyze the relationships between main outcome (CIMT) and predictor variables (Group, Ca\*P product, BMI (z-score), SBP (percentile), DBP (percentile)

---

and creatinine). Differences were deemed significant at  $P \leq 0.05$ . A SPSS statistical package, version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all the statistical analyses.

---

---

## RESULTS

The study participants' age ranged from 5 to 21 years, with a majority (67.3%) being male. The median time on dialysis for the transplant patients was 9.5 months (3-18). The groups' anthropometric and laboratory characteristics are presented in Table 1. Notably, mean systolic BP percentile was higher for the Transplant group than the Control group, as were serum creatinine, eGFR and insulin levels. Meanwhile, hematocrit and serum albumin levels were lower in the Transplant group than in the Control group.

Mean CIMT did not significantly differ between Transplant and Control groups ( $0.46 \pm 0.04$  vs.  $0.45 \pm 0.03$ , respectively;  $p= 0.643$ ). Seven patients had eGFR  $<60$ ml/min in the Transplant group, yet their CIMT did not differ too ( $0.46 \pm 0.04$  vs.  $0.44 \pm 0.03$ , respectively,  $p= 0.304$ ). By univariate analysis, CIMT was not associated with group, Ca\*P product, BMI score, systolic or diastolic BP percentiles, and creatinine.

---

---



## DISCUSSION

The current study was unable to uncover any significant difference in CIMT between patients on Transplant and Control groups. Such results are in contrast to those from a recent report that enrolled a comparable study population, as regards to age, yet including only patients with  $eGFR \geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> <sup>13</sup>. Other studies have reported a significantly greater CIMT in transplant patients, relative to controls <sup>14, 15</sup>. However, the study populations in those articles were older than the current one, which may explain the difference in findings, since CIMT may increase by advancing age <sup>16</sup>. Furthermore, the variety of protocols used may underlie the variation in CIMT measurements in young patients <sup>17</sup>. In previous studies reporting a significant difference in CIMT between Transplant and Control groups, the Transplant group was made up of individuals whose lipid profiles differed significantly from the controls <sup>2, 15</sup>. An association between high serum lipids and coronary artery disease, in pediatric patients on hemodialysis or after kidney transplant, is well-established <sup>18</sup>. Another possible cause of inter-study results discrepancies may be the time on dialysis treatment, which was much longer in Litwin et al.'s study <sup>19</sup>. Time on dialysis, and the magnitude of arterial lesions present at transplant time are major determinants of arterial disease persistence after one year of transplantation <sup>19</sup>. Thus, the persistence of arteriosclerosis in another series of pediatric transplant patients may have been due to those patients having very low kidney function <sup>20</sup>.

The absence of a difference in CIMT between Transplant and Control groups suggests that functional and structural changes occurring during dialysis may have been reversed by grafting a kidney. Yet CIMT of patients allocated to the Transplant group having reduced  $eGFR (< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) was not different from the remaining individuals. It is important to note that we measured CIMT using an automated instrument, whereas the majority of prior studies used manual methods. Unlike automated measurements, the manual assessment of

---

images depends on the observer's skill and subjective judgment, which may lead to significant intra- and inter-observer variations <sup>21</sup>.

Although a successful kidney transplant can remove many cardiovascular disease risk factors associated with uremia, transplant patients retain elevated risk for traditional risk factors <sup>22</sup>. Some researchers have shown that BP is one of the most important predictive factors for CIMT <sup>22, 23</sup>. Indeed, we observed a higher mean systolic BP in the Transplant group than in Control group, and found systolic hypertension in six subjects (23%) in the Transplant group.

Serum albumin has been frequently used as a marker of a child's nutritional state. However, low serum albumin can also reflect an increase in inflammatory mediators. In fact, this relationship suggests strongly that chronic inflammation may be an atherogenic and hypercatabolic factor, while reduced protein consumption can lead to malnutrition and trigger inflammation <sup>24</sup>. This mechanism is called the malnutrition, inflammation, and atherosclerosis syndrome <sup>25, 26</sup>. In this study, albumin levels did not correlate with traditional pediatric markers of nutritional state, such as height, weight, and BMI. Such information might explain, at least in part, the low serum albumin and elevated fibrinogen levels observed in the Transplant group. Serum insulin levels were higher in Transplant group than in Control group. This finding may stem from the transplant patients' use of drugs, or from lifestyle changes that cause an increase in body mass, leading to metabolic syndrome. Because of their hypertensive and lipid-increasing effects, immunosuppressant drugs are important contributors to cardiovascular risks - coronary artery calcification, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and CIMT increase <sup>27</sup>.

Consistent with previous findings, CIMT did not correlate with serum lipids <sup>14, 23</sup>. Changes in mineral homeostasis and associated therapeutic interventions play an important role in end-stage renal disease, as well as in kidney transplant patients' arteriopathy <sup>2, 28</sup>.

---

Previous studies have suggested that either excessive or insufficient suppression of parathyroid hormone can promote vascular calcification <sup>30</sup>. Similar observations have been made with high and low levels of 1.25(OH)<sub>2</sub>-cholecalciferol, which actively participates in Ca and P metabolism, and may play an important role in development of inflammation <sup>31</sup>. Nevertheless, there was no major correlation between CIMT and the Ca × P product in the current study.

This study had several limitations. Firstly, the sample size limited the statistical power of some of the analyses, although it had enough power to detect differences in arterial wall thickness. The absence of parathyroid hormone levels data, as well as lack of data on the amount of phosphate chelants used by the participants is another limitation. It cannot be excluded that differences in such variables might be detected, had the study population been greater <sup>29</sup>.

---

---

**CONCLUSION**

No significant difference in CIMT between Transplant and Control groups were found using an ultrasound automated measurement method. Additionally, CIMT did not correlate with known risk factors for vascular disease. The method used to measure vascular wall thickness in the current study is simple and reliable.

---

---

---

**REFERENCES**

1. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M. et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2002; 61:621-629.
  2. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:1494-1500.
  3. Kiberd B, Keough-Ryan T, Panck R. Cardiovascular disease reduction in the outpatient kidney transplant clinic. *Am J Transplant.* 2003; 3:1393-1399.
  4. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media Thickness in adulthood: the Bogalusa Heat Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(1):159-166.
  5. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115(4):459-467.
  6. Bereson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heat Study. *N Engl J Med.* 1998; 338(23):1650-1656.
  7. Centers for Disease Control and Prevention. Anthropometry Procedures Manual 2007. *National Health and Nutrition Examination Survey*; [www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_07\\_08/manual\\_an.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf). Accessed November 22, 2011.
  8. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Brit Med J.* 2000; 320:1-6.
  9. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program . *Pediatrics.* 2004; 114:555-576.
  10. Daniels SR, Greer FR. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics.* 2008; 122:198-208.
  11. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spilzer A. A simple estimative of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58:259-263.
  12. Puchner S, Reiter M, Baros C, Minar E, Lammer J, Bucek RA. Assessment of intima-media thickness of carotid arteries: evaluation of an automated computer software. *Neuroradiol.* 2008; 50:849-853.
-

13. Tawadrous K, Kamran H, Salciccioli L et al. Evaluation of arterial structure and function in pediatric patients with end-stage renal disease on dialysis and after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012; 16:480-485.
  14. Basiratnia M, Fazel M, Lotfi M et al. Subclinical atherosclerosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:343-348.
  15. Bilginer Y, Ozaltin F, Bassaran C, et al. Carotid intima media thickness in children and young adult with renal transplant: internal carotid artery vs common carotid artery. *Pediatr Transplant*. 2007; 11:888-894.
  16. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 1993; 24:1297-1304.
  17. Leite A, Santos A, Monteiro M, Gomes L, Veloso M, Costa M. Impact of overweight and obesity in carotid intima-media thickness of Portuguese adolescents. *Acta Paediatrica*. 2012; 101:e115-e121.
  18. Pennisi AJ, Hauser ET, Mickey MR, et al. Hyperlipidemia in pediatric hemodialysis and renal transplant patients associated with coronary artery disease. *Am J Dis Child*. 1976; 130:957-961.
  19. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, et al. Evolution of large-vessel arteriopathy in pediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:2233-2239.
  20. van Summeren JHM, Hameleers MJ, Schurgers JL, et al. Circulating calcification inhibitors and vascular properties in children after renal transplantation. *Pediatric Nephrol*. 2008; 23:985-993.
  21. Freire CMV, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Nogueira AI. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:811-817.
  22. Mitsnefes M. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:578-585.
  23. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt AS, et al. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation*. 2004; 110:97-110.
  24. Nishioka T, Akiyama T, Nose K, Koike H. Organic and functional evaluation of atherosclerosis in renal transplant recipient. *Hinyokika Kyo*. 2007; 53:681-686.
  25. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. Impairment of small intestinal protein assimilation in patients with end-stage renal disease: extending the malnutrition-inflammation-atherosclerosis concept. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:1536-1543.
  26. Stompor T, Pasowicz M, Sulłowicz W, Dembinska-Kiec A, et al. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:203-211.
-

27. Chertow GM. Slowing the progression of vascular calcification in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14 [Suppl 4]:S310-S314.
  28. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R, et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2003; 17:212-216.
  29. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.* 2002; 106:100-105.
  30. Shroff R, Donald A, Hiorns M, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 19:1239-1246.
  31. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2996-3003.
-

**Table 1: Study population's anthropometric clinical and laboratory characteristics.**

Variables	Transplant (N = 27)	Control (N = 25)	P
Mean age (SD), years	13.4 (4.5)	10.9 (4.6)	.060
Sex, no. males (%)	19 (70%)	16 (64%)	.769
Median height, cm (IQR)	1.43 (1.28–1.54)	1.35 (1.24–1.57)	.787
Mean BMI (SD)	20.4 (3.5)	19.2 (4.1)	.299
Nutritional state			.557
Eutrophic, n (%)	18 (69%)	14(58%)	
Overweight, n (%)	8 (31%)	10 (42%)	
Mean AC (SD), cm	71.6 (9.5)	65.7 (11)	.054
Median SBP, percentile (IQR)	60.5(29-94)	30 (14–50)	<b>.013</b>
Median DBP, percentile (IQR)	74.5 (52.2–92.5)	58 (41–82)	.187
Cardiovascular disease, n (%)	15 (60%)	20 (83%)	.114
Median creatinine (IQR), mg/dl	1.01 (0.85–1.61)	0.67 (0.59–0.80)	<b>&lt;.001</b>
Mean eGFR (SD), ml/min	76.1 (28.4)	119.3 (25.7)	<b>&lt;.001</b>
Mean hematocrit (SD), %	35.8 (4.5)	39.1 (3.4)	<b>.007</b>
Total cholesterol (>95 <sup>th</sup> )	5 (21%)	3 (13%)	-
HDL cholesterol (<5 <sup>th</sup> )	4 (16%)	0 (0%)	-
LDL cholesterol (>95 <sup>th</sup> )	2 (7%)	1 (4%)	-
Triglycerides, (>95 <sup>th</sup> )	12 (44%)	3 (13%)	-
Mean albumin (SD), g/dl	4.35 (0.34)	4.57 (0.29)	<b>.020</b>
Mean total calcium (SD), mg/dl	9.56 (0.46)	9.56 (1.01)	.971
Mean phosphorus (SD), mg/dl	5.03 (0.89)	5.40 (0.77)	.145
Mean glucose (SD), mmol/L	85.2 (9.5)	82.3 (8.9)	.267
Mean insulin (SD), pmol/L	13.4 (5.05)	9.86 (3.94)	<b>.011</b>
Mean fibrinogen (SD), mg/dl	337.1 (117.8)	284.7 (55.5)	.065
Mean CIMT (SD), mm	0.46 (0.04)	0.45 (0.03)	.643

BMI: Body mass index; AC: Abdominal circumference; SBP: Systolic blood pressure; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; DBP: Diastolic blood pressure; HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; IQR: Interquartile range; > 95<sup>th</sup>: Greater than the 95<sup>th</sup> percentile for the age band.