

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA  
NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS E NA  
LISTA DE ESPERA EM ACOMPANHAMENTO  
AMBULATORIAL**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Ângela Quatrin Campagnolo**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2013**

**INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA NOS  
PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS E NA LISTA DE  
ESPERA EM ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL**

**Ângela Quatrin Campagnolo**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Promoção da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde.**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Fernando Dotto Bau**  
**Coorientador: Prof. Dr. Mateus Diniz Marques**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2013**

Quatrin Campagnolo, Ângela  
INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA NOS PACIENTES  
TRANSPLANTADOS RENAIIS E NA LISTA DE ESPERA EM  
ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL / Ângela Quatrin  
Campagnolo.-2013.  
65 p.; 30cm

Orientador: Paulo Fernando Dotto Bau  
Coorientador: Mateus Diniz Marques  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2013

1. Transplante Renal 2. Aterosclerose 3. Artérias  
Carótidas I. Dotto Bau, Paulo Fernando II. Diniz Marques,  
Mateus III. Título.

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da  
Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo autor.

---

© 2013

Todos os direitos autorais reservados a Ângela Quatrin Campagnolo. A reprodução de partes  
ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Avenida Roraima, 1000, Santa Maria, RS. CEP: 97110-680

Fone (0xx)55 3220 8508; e-mail: angelaqcampagnolo@gmail.com

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Dissertação de Mestrado

**INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES  
TRANSPLANTADOS RENAIIS E NA LISTA DE ESPERA EM  
ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL**

elaborada por  
**Ângela Quatrin Campagnolo**

como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Paulo Fernando Dotto Bau, Dr. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)

**Maristela de Oliveira Beck, Dra. (UFSM)**

**Luiz Alberto Michet da Silva, Dr. (UFSM)**

Santa Maria , 19 de dezembro de 2013

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho ao meu querido marido Felipe, meu companheiro de todos os momentos nos últimos doze anos e o maior incentivador de minha busca pelo aperfeiçoamento profissional. Eternamente terás o meu amor.

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente, agradeço a todos os Professores, em especial a Prof. Dr<sup>a</sup> Ângela Weinmann, que idealizaram e consolidaram este programa de Mestrado Multiprofissional na Universidade Federal de Santa Maria, oportunizando a conclusão da longa formação médica associada ao título de mestre.

Agradeço a todos os pacientes que voluntariamente aceitaram participar deste estudo por meio da realização da ecografia de carótidas e permitiram a utilização de seus dados, para que esta pesquisa fosse realizada.

Aos meus primeiros e eternos mestres, meus pais, Professora Lisete Teresinha Quatrin Campagnolo e Professor Antonio Jose Campagnolo, exemplos de dedicação, competência e de sólidos princípios éticos na arte de ensinar e educar. Meu eterno agradecimento e profundo respeito.

Ao Prof. Dr. Paulo Fernando Dotto Bau pelo auxílio e orientação desde o início deste trabalho. Também agradeço pelo incentivo, compreensão, paciência e persistência para que esta dissertação fosse concluída.

Ao Prof. Dr. Mateus Diniz Marques, agradeço pelo apoio, sugestões e também incentivo para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Alexandre Antônio Naujorks, grande mestre durante a residência de cardiologia e um exemplo de profissional. Teve papel fundamental para que este trabalho fosse realizado. Obrigada pela disponibilidade na realização dos exames e também em orientações essenciais, que contribuíram para a melhoria da idéia inicial deste trabalho e também na sua conclusão.

À Prof. Dr<sup>a</sup> Anaelena Bragança de Moraes, pela disponibilidade e paciência dedicadas à orientação e tratamento estatístico dos dados.

À Prof. Dr<sup>a</sup> Melissa Premaor, exemplo de profissional que tive a honra de ter como orientadora durante minha primeira residência em medicina interna, minha gratidão pela atenção, interesse, incentivo e auxílio para a conclusão final deste trabalho.

Ao Serviço de Nefrologia, em especial ao médico residente da nefrologia Fabio Prestes de Campos e ao Dr. Henry Mor Pansard pelo apoio, auxílio e orientações.

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Maria

### INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS E NA LISTA DE ESPERA EM ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

AUTORA: ÂNGELA QUATRIN CAMPAGNOLO  
ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DOTTO BAU  
COORIENTADOR: Prof. Dr. MATEUS DINIZ MARQUES  
Santa Maria, 19 de dezembro de 2013.

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica terminal, trazendo sobrevida e qualidade de vida superiores a terapia dialítica. Nos últimos anos, vem ocorrendo um aumento na proporção de óbitos relacionados às doenças cardiovasculares em pacientes transplantados renais, que são a principal manifestação da doença aterosclerótica. O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de aterosclerose carotídea em pacientes em lista de espera para o transplante renal e já transplantados em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário de Santa Maria por meio de ecografia de artérias carótidas e correlacionar sua presença com o escore de Framingham. Realizou-se estudo transversal, prospectivo de 59 pacientes transplantados renais e não transplantados que aguardavam em lista de espera para transplante renal que frequentaram o ambulatório de Transplante Renal do Hospital Universitário de Santa Maria entre janeiro de 2012 a março de 2013. Realizou-se ecografia de artérias carótidas para diagnóstico e quantificação de aterosclerose carotídea, bem como cálculo do escore de Framingham por meio das variáveis coletadas. A prevalência de placas carotídeas foi de 59,38% nos pacientes submetidos ao transplante renal e de 70,37% naqueles em lista de espera. Não houve associação significativa entre os grupos quanto a presença de placas carotídeas ( $p=0,379$ ) ou de sua gravidade ( $p=0,704$ ). O grupo submetido ao transplante renal quando comparado ao grupo em lista de espera, esteve maior tempo em terapia dialítica ( $55,25 \pm 44,16$  meses vs.  $28,15 \pm 36,50$  meses,  $p=0,00079$ ), tinha menor média de idade ( $45,09 \pm 13,04$  vs.  $52,48 \pm 14,18$  anos,  $p=0,042$ ), menor número de pacientes diabéticos (9% vs. 52%,  $p=0,00033$ ) e menor escore de Framingham ( $8,72\% \pm 7,5$  vs.  $16,51\% \pm 11,97$ ,  $p=0,002$ ). Não houve diferença significativa entre a presença de placa carotídea e o tempo de transplante renal ( $p=0,399$ ) ou o tipo de esquema imunossupressor ( $p=0,939$ ). Encontrou-se correlação intermediária (coef. Spearman =0,47,  $p=0,0065$ ) entre o grau de Framingham e a gravidade da placa carotídea nos pacientes submetidos ao transplante renal e ausência de correlação (coef. Spearman=0,28,  $p=0,152$ ) no grupo em lista de espera. Na análise de regressão logística para fatores associados a presença/ausência de placa carotídea, encontrou-se associação entre o Escore de Framingham e chance de placa carotídea (OR=1,104 [1,008-1,210, IC OR 95%],  $p=0,033$ ). A doença aterosclerótica carotídea apresenta prevalência elevada tanto nos pacientes em lista de espera, quanto nos pacientes já submetidos ao transplante renal. Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, utilizados no escore de Framingham têm um papel importante no desenvolvimento das placas carotídeas.

**Palavras-Chave:** Transplante Renal. Aterosclerose. Artérias Carótidas.

## ABSTRACT

Master's Dissertation  
Professional Masters Degree Program in Health Sciences  
Federal University of Santa Maria

### INVESTIGATION OF ATHEROSCLEROTIC DISEASE IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS AND WAITING LIST RECEIVING OUTPATIENT TREATMENT

AUTHOR: ÂNGELA QUATRIN CAMPAGNOLO  
MASTER'S SUPERVISOR: PAULO FERNANDO DOTTO BAU  
MASTER'S SUB-SUPERVISOR: MATEUS DINIZ MARQUES  
Santa Maria, 19<sup>th</sup> of december of 2013.

Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with chronic kidney disease, bringing survival and quality of life over dialysis. Mortality associated with renal transplantation increase in the proportion of deaths related to cardiovascular diseases, which are the main manifestations of atherosclerotic disease. The aim of this study is to evaluate the prevalence of carotid atherosclerosis in patients on the waiting list for renal transplantation and transplant already in attendance at the University Hospital of Santa Maria through ultrasound of carotid arteries and correlate their presence with the Framingham score. We conducted a cross sectional study of 59 prospective kidney transplant patients transplanted and not waiting on the waiting list for kidney transplantation who attended the outpatient Renal Transplantation, University Hospital of Santa Maria from January 2012 to March 2013. Held ultrasound of carotid arteries for diagnosis and quantification of carotid atherosclerosis, as well as calculation of the Framingham score using the variables collected. The prevalence of carotid plaques was 59,38% in patients undergoing renal transplantation, and 70,37% of those on the waiting list. No significant association was found between the groups regarding the presence of carotid plaques ( $p = 0,379$ ) or severity ( $p = 0,704$ ). The group undergoing kidney transplantation compared to patients on the waiting list was longer on dialysis ( $55,25 \pm 44,16$  months vs.  $28,15 \pm 36,50$  months,  $p = 0,00079$ ), had lower mean age ( $45,09 \pm 13,04$  vs.  $52,48 \pm 14,18$  years,  $p = 0,042$ ), fewer diabetic patients (9% vs. 52%,  $p = 0,00033$ ) and lower Framingham risk score ( $8,72\% \pm 7,5$  vs.  $16,51\% \pm 11,97$ ,  $p = 0,002$ ). There was no significant difference between the presence of carotid plaque and the time of renal transplantation ( $p = 0,399$ ) or type of immunosuppressive regimen ( $p = 0,939$ ). Intermediate correlation was found (Spearman coeff = 0,47,  $p = 0,0065$ ) between the degree of Framingham and severity of carotid plaque in patients undergoing renal transplantation and lack of correlation (Spearman coeff = 0,28,  $p = 0,152$ ) in the group on the waiting list. In logistic regression analysis for factors associated with the presence / absence of carotid plaque, an association was found between the Framingham score and chance of carotid plaque (OR = 1,104 [1,008 to 1,210, CI OR 95%],  $p = 0,033$ ). The carotid atherosclerotic disease has a high prevalence in both patients on the waiting list, as in patients already undergoing renal transplant. The traditional cardiovascular risk factors used in the Framingham score plays an important role in the development of carotid plaques.

**Keywords:** Renal Transplantation. Atherosclerosis. Carotid Arteries.

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

Tabela 1 - Características da amostra por grupo.....	44
Tabela 2- Escore de Framingham, presença e gravidade da placa carotídea por grupo .....	45
Tabela 3- Características presentes no subgrupo dos transplantados renais e presença ou ausência de placas carotídeas.....	46
Tabela 4- Modelo de regressão logística para fatores associados a presença/ausência de placa carotídea.....	46

## LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormônio Adreno-Corticotrófico
ACTP	Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAEE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMI	Complexo Médio-Intimal
Cr	Creatinina
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CT	Colesterol Total
DCV	Doenças Cardiovasculares
DEPE	Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão
DM	Diabete Mellitus
DP	Desvio Padrão
GJ	Glicemia de Jejum
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HF	História Familiar
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
NCEP	Programa Nacional de Educação para o Colesterol
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RS	Rio Grande do Sul
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
Ur	Uréia
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

## **LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo 9.1- Ficha padrão para coleta de dados .....</b>	<b>59</b>
<b>Anexo 9.2- Escore de Framingham .....</b>	<b>61</b>
<b>Anexo 9.3- Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>63</b>
<b>Anexo 9.4- Carta de aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).....</b>	<b>65</b>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>1.1 Justificativa</b> .....	13
<b>1.2 Objetivos</b> .....	13
1.2.1 Objetivo geral.....	13
1.2.2 Objetivos específicos.....	14
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	15
<b>2.1 Doença renal crônica</b> .....	15
<b>2.2 Transplante renal</b> .....	16
2.2.1 Situação atual do transplante renal no Brasil e no Rio Grande do Sul.....	18
2.2.2 Sobrevida do paciente após o transplante renal.....	19
2.2.3 Terapia imunossupressora após o transplante renal e associação com fatores de risco para aterosclerose.....	20
<b>2.3 Aterosclerose e fatores de risco cardiovasculares</b> .....	23
2.3.1 Aterosclerose de artérias carótidas.....	25
<b>2.4 Estudo de Framingham</b> .....	28
<b>3 MÉTODOS</b> .....	29
<b>3.1 Delineamento</b> .....	29
<b>3.2 Período de coleta de dados</b> .....	29
<b>3.3 População-alvo</b> .....	29
<b>3.4 Local de realização do estudo</b> .....	29
<b>3.5 Amostragem</b> .....	29
<b>3.6 Critérios de elegibilidade</b> .....	30
<b>3.7 Variáveis coletadas</b> .....	30
<b>3.8 Coleta dos dados</b> .....	31
<b>3.9 Registro dos dados</b> .....	31
<b>3.10 Processamento dos dados</b> .....	31
<b>3.11 Análise estatística</b> .....	31
<b>3.12 Aspectos éticos</b> .....	32
<b>4 ARTIGO</b> .....	33
<b>4.1 Resumo</b> .....	33
<b>4.2 Abstract</b> .....	34
<b>4.3 Introdução</b> .....	35
<b>4.4 Pacientes e métodos</b> .....	36
<b>4.5 Resultados</b> .....	38
<b>4.6 Discussão</b> .....	40
<b>4.7 Conclusão</b> .....	43
<b>4.8 Referências bibliográficas</b> .....	47
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	50
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	51
<b>ANEXOS</b> .....	59

# 1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica terminal, trazendo sobrevida e qualidade de vida superiores à terapia dialítica (Suthanthiran e Strom, 1994).

A prevenção da rejeição ao rim transplantado é realizada por meio da utilização de fármacos imunossupressores, sendo estas drogas utilizadas de modo combinado (Halloran, 2004).

Existem contra-indicações relativas ou absolutas ao transplante renal ou a subsequente necessidade de uso contínuo de medicações. Entre as contra-indicações absolutas ao procedimento estão: infecção atual não tratada, malignidade ativa com baixa expectativa de vida, doença crônica com baixa expectativa de vida, abuso de substâncias e doença renal reversível. Também existem condições que necessitam avaliação cuidadosa e possível tratamento prévio, as quais são consideradas contra-indicações relativas, que são: hiperparatireoidismo grave, infecção ativa, má adesão médica comprovada, insuperáveis barreiras psicossociais a complicações de pós-transplante, doença ulcerosa péptica ativa, doença vascular periférica severa com claudicação, insuficiência cardíaca ou doença arterial coronariana avançada ou não corrigível, hepatite ativa ou doença crônica hepática, doença cerebrovascular, desnutrição, história de câncer (excluindo carcinoma de pele basocelular), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana com contagem de células CD4 menor do que 200 por milímetro cúbico e carga viral detectável (Danovitch, 2005; Knol et al, 2005; Stock et al, 2004).

Apesar da redução da mortalidade nos pacientes submetidos ao transplante renal estar em declínio nos últimos anos, vem aumentando a proporção de óbitos relacionados às doenças cardiovasculares, as quais são manifestações da doença aterosclerótica (Lentine, Brennan e Schnitzler, 2005).

Existem diversos fatores de risco já estabelecidos para a doença aterosclerótica na população em geral, porém neste grupo de pacientes, alguns destes fatores são exacerbados pela terapia imunossupressora, como a dislipidemia, a hipertensão, a hiperglicemia e a hiperhomocisteinemia (Boots *et al*, 2004). Estudos demonstram que a terapia imunossupressora exacerba a doença aterosclerótica nos pacientes submetidos ao transplante renal, ocasionando maior número de eventos cardiovasculares (IAM, AVC ou morte)

(Lentine, Brennan, Schnitzler, 2005). Sendo assim, a identificação precoce da doença aterosclerótica neste grupo de indivíduos contribui na estratificação de risco de eventos cardiovasculares e possibilita a organização de estratégias de prevenção com o objetivo de redução de morbidade e mortalidade (Cofan *et al*, 2007).

## **1.1 Justificativa**

Durante o período de janeiro a março de 2011, conforme dados divulgados pela Associação Brasileira de Transplantes, o rim foi o órgão mais transplantado no Brasil. O Rio Grande do Sul foi o terceiro estado em número de transplantes neste período, realizando 33 transplantes renais por milhão da população. O Sistema Público de Saúde financia mais de 95% dos transplantes realizados no Brasil e também subsidia todos os medicamentos imunossupressores (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2012).

A mortalidade associada com o transplante renal diminuiu significativamente entre 1960 e 1980 devido à redução dos óbitos relacionados a causas infecciosas. Simultaneamente, ocorreu um aumento na proporção de óbitos relacionados às doenças cardiovasculares. Em estudo realizado em um único centro entre 1990 e 1999, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e neoplasias foram as principais causas de óbito. Atualmente, o óbito por motivos cardiovasculares é a principal causa de perda do enxerto. Adicionalmente, as doenças cardiovasculares são consideradas a principal causa de perda do enxerto nos pacientes submetidos ao transplante renal (Abecassis *et al*, 2008).

Sendo assim, justifica-se a pesquisa da doença aterosclerótica neste grupo de pacientes procurando benefícios em mortalidade e morbidade. Esta doença, ainda apresenta lacunas de conhecimento, assim como diferenças no comportamento entre indivíduos transplantados renais e aqueles com insuficiência renal crônica.

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a doença aterosclerótica em pacientes com doença renal crônica terminal, transplantados renais e na lista de espera em acompanhamento ambulatorial e verificar a associação com o escore de Framingham.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

Investigar se os pacientes submetidos ao transplante renal apresentam maior gravidade da doença aterosclerótica quando comparados aos indivíduos com doença renal crônica em tratamento conservador.

Determinar a presença de lesões ateroscleróticas por ecografia de artérias carótidas em pacientes submetidos a transplante renal sem histórico de manifestações ateroscleróticas.

Comparar os achados ecográficos entre os dois grupos de pacientes com doença renal crônica terminal (transplantados x não transplantados) e correlacionar com os fatores de risco e com o uso de terapia imunossupressora.

Avaliar a associação entre o escore de Framingham e a presença de placa carotídea neste grupo de pacientes.

Através dos dados sobre aterosclerose encontrados nesta pesquisa, estimular a realização de novos estudos, que venham a concretizar protocolos para a prevenção de eventos cardiovasculares neste grupo de pacientes.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Doença renal crônica

A doença renal crônica é um grupo heterogêneo de doenças, caracterizado por alterações na estrutura e função renal que se manifestam de diversas formas conforme a doença de base ou a causa e a gravidade da doença (Levey *et al*, 2003). Para a distinção entre doença renal crônica de doença renal aguda, o dano renal ou diminuição na função renal devem estar presentes por três meses ou mais (National Kidney Foundation, 2002).

A determinação da causa da falência renal (por exemplo- diabetes, toxicidade a fármacos, doenças auto-imunes, obstrução do trato urinário, etc), permite terapêutica direta na prevenção de injúrias adicionais; porém pode ser difícil determinar esta etiologia (Levey *et al*, 2003; National Kidney Foundation, 2002).

Os fatores de risco para doença renal crônica incluem predisposição genética e sócio - demográfica ou a presença de doenças que podem iniciar e propagar a doença renal (James *et al*, 2010).

A falência renal é o estágio final da doença renal crônica. É definida como uma grave diminuição da função renal ou tratamento com diálise (Levey *et al*, 2003; National Kidney Foundation, 2002). O termo doença renal terminal geralmente refere-se a doença renal crônica tratada com diálise ou com transplante renal (James *et al*, 2010).

A doença renal crônica é sintomática em seus estágios mais avançados. As complicações mais comuns são metabólicas e hormonais como anemia e hiperparatireoidismo (Levey *et al*, 2003). Outras complicações incluem risco elevado para toxicidade sistêmica a fármacos, doença cardiovascular, infecções, diminuição na função física e na cognição (Fink *et al*, 2009; Hailepern *et al*, 2007).

A taxa de filtração glomerular é considerada o melhor índice para avaliar a função renal. O valor normal varia conforme a idade, o sexo e a ingestão proteica, mas em indivíduos jovens é de aproximadamente 125mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Utilizando como base o clearance medido tanto em pessoas saudáveis, como o de pessoas com doença renal, o limite para uma taxa de filtração glomerular diminuída é quando este valor é menor do que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A falência renal é definida como um valor de taxa de filtração glomerular menor do que

15mL/min/m<sup>2</sup> ou necessidade de tratamento dialítico (National Kidney Foundation, 2002; Stevens et al, 2006; Levey e Coresh, 2011).

Em pacientes com diminuição importante da taxa de filtração glomerular é necessário o preparo para a necessidade de uma terapia de substituição renal. Isto envolve a discussão a respeito do tipo de terapia (hemodiálise ou diálise peritoneal e transplante) ou de manejo conservador conforme a vontade do paciente ou da impossibilidade clínica de realizar a terapia proposta. Nos pacientes que realizarão a terapêutica de substituição renal deve-se programar o acesso para a terapia dialítica, o treinamento domiciliar e a avaliação de doadores para transplante renal (Levey e Coresh, 2011; National Kidney Foundation, 2002).

A escolha entre a hemodiálise ou a diálise peritoneal é influenciada por vários fatores, os quais devem ser avaliados individualmente de acordo com a conveniência, as comorbidades, a organização familiar, a idade, o gênero e a habilidade de tolerar cargas de volume (National Kidney Foundation, 2002).

## **2.2 Transplante renal**

O transplante renal é o tratamento de escolha para a doença renal crônica terminal. Quando bem sucedido, melhora a qualidade de vida e reduz os fatores de risco para mortalidade na maior parte dos pacientes comparado com a manutenção da terapêutica dialítica (Abecassis *et al*, 2008).

Atualmente, existe uma quantidade pequena de órgãos doados e uma lista de espera em crescendo para o transplante renal. Como resultado, muitos pacientes aguardam por um longo tempo em lista, aumentando o número de pacientes idosos e com maior número de comorbidades. Assim, é fundamental uma avaliação cuidadosa do potencial receptor, a fim de detectar e tratar doenças coexistentes que possam afetar o sucesso do transplante (Xue *et al*, 2001; Kasiske *et al*, 2002).

A avaliação inicial do potencial receptor renal inclui história médica, psicossocial e cirúrgica, bem como um exame físico detalhado. Deve-se abordar o risco de sensibilizações prévias como história de transfusão de hemoderivados, gestações e transplantes prévios. Como estudo inicial solicita-se: tipagem sanguínea, uréia, creatinina, eletrólitos, albumina, função hepática, coagulograma, perfil metabólico, ácido úrico, níveis de hormônio da

paratireóide, teste de gravidez em mulheres em idade fértil, sorologias para vírus (imunodeficiência humana, citomegalovírus, varicela, herpes simples, epstein bar, hepatite A, B e C, toxoplasmose, coccidiodomicose, chagas), exame de urina, radiografia de tórax, PPD, eletrocardiograma, ecografia pélvica e abdominal, estudo do HLA e teste de anticorpos com reatividade. Conforme os fatores de risco cardiovasculares e as patologias é solicitado ecocardiograma transtorácico, cintilografia miocárdica ou cateterismo cardíaco. Pacientes do sexo masculino devem realizar antígeno prostático específico (PSA) e aqueles com mais de 50 anos devem ser submetidos a toque retal. Pacientes do sexo feminino devem receber avaliação ginecológica e se acima de 40 anos devem realizar mamografia. Todos os pacientes com mais do que 50 anos, devem realizar colonoscopia e aqueles com história de esôfago de Barret, devem realizar esofagogastroduodenoscopia (Abbud-Filho *et al*, 2007; Bunnapradist e Danovitch, 2007; Danovitch, 2005).

Entretanto nem todos os pacientes são elegíveis para o transplante renal, existem contra-indicações relativas ou absolutas ao procedimento ou a subsequente necessidade de uso contínuo de medicações. Entre as contra-indicações absolutas ao procedimento estão: infecção atual não tratada, malignidade ativa com baixa expectativa de vida, doença crônica com baixa expectativa de vida, abuso de substâncias e doença renal reversível. Também existem condições que necessitam avaliação cuidadosa e possível tratamento prévio, as quais são consideradas contra-indicações relativas, que são: hiperparatireoidismo grave, infecção ativa, má adesão médica comprovada, insuperáveis barreiras psicossociais a complicações de pós-transplante, doença ulcerosa péptica ativa, doença vascular periférica severa com claudicação, insuficiência cardíaca ou doença arterial coronariana avançada ou não corrigível, hepatite ativa ou doença crônica hepática, doença cerebrovascular, desnutrição, história de câncer (excluindo carcinoma de pele basocelular), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana com contagem de células CD4 menor do que 200 por milímetro cúbico e carga viral detectável (Danovitch, 2005; Knol et al, 2005; Stock et al, 2004).

A doença cardiovascular é a principal causa de óbito após o transplante renal e também a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes ainda em diálise. Assim, é importante avaliar a presença e a gravidade previamente ao transplante. O objetivo dos testes cardíacos é a identificação dos pacientes que podem ter benefício cardiovascular com intervenção cardíaca do tipo revascularização miocárdica, bem como modificação nos fatores de risco para diminuir os eventos cardiovasculares perioperatórios e pós-transplante (Lentine, Brennan e Schnitzler, 2005; Mahoney *et al*, 1990; Rostand e Rutsky, 1994). Pacientes

diabéticos têm elevado risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (Gaston et al, 2004). Outros fatores de risco para doença cardiovascular incluem idade maior do que 45 anos em homens e de 55 anos em mulheres, hipertensão, dislipidemia, diabetes, história familiar de doença cardíaca, doença arterial periférica, tabagismo, doença renal crônica com longa duração e terapia dialítica há mais de um ano (Pilmore, 2006).

Existe também incidência considerável de doença aterosclerótica cerebrovascular após o transplante renal. Assim, pacientes idosos e com fatores de risco como hipertensão, tabagismo e hipercolesterolemia devem ser cuidadosamente avaliados para estenose carotídea. Em pacientes com sintoma compatível com ataque isquêmico transitório deve-se realizar ecodoppler de artérias carótidas (Adams *et al*, 1986).

O transplante renal com doador vivo tem vantagens adicionais, dentre elas, a de ocorrer com demora mínima, permitindo desse modo, a realização do transplante antes do início da terapêutica dialítica. Estes pacientes parecem ter maior sobrevida do enxerto quando comparados aos que realizaram um período de diálise antes do transplante (Mange, Joffe e Feldman, 2001).

### 2.2.1 Situação atual do transplante renal no Brasil e no Rio Grande do Sul

O Brasil, conforme registros publicados pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos de janeiro a dezembro de 2012, durante o ano de 2011 foi o segundo país no mundo em número absoluto de transplantes renais (4959 no total) (Associação Brasileira de Transplante de órgãos, 2012).

Durante o ano de 2012, o número absoluto de transplantes renais no Brasil foi de 5385, sendo 1488 de doadores vivos e 3897 de doadores falecidos. Estes dados equivalem em por milhão da população (pmp) a 28, 2 transplantes renais, sendo 7,8 pmp de doadores vivos e 20,4 pmp de doadores falecidos. O Rio Grande do Sul foi o primeiro estado em número de transplantes renais por milhão da população durante o ano de 2012, perfazendo um total de 51,2 transplantes por milhão da população (Associação Brasileira de Transplante de órgãos, 2012).

### 2.2.2 Sobrevida do paciente após o transplante renal

As principais causas de mortalidade após o transplante renal são as infecções, as neoplasias e as doenças cardiovasculares. Os dois primeiros, estão mais relacionados com a carga de imunossupressão do que com os agentes imunossupressores individualmente, diferentemente das causas cardiovasculares (Boots *et al*, 2004).

A sobrevida do paciente após o transplante renal varia conforme a fonte do enxerto, a idade do paciente e a gravidade das comorbidades do receptor. Outros fatores incluem o gênero e o grau de imunossupressão. Em um estudo Europeu, que avaliou os determinantes da sobrevida dos pacientes após o transplante renal entre 86 transplantados renais de rim de doador vivo e 916 receptores de rins de doador cadáver, observou-se que após o primeiro ano de transplante havia maior risco de óbito entre pacientes com idade maior do que 40 anos, homens, receptores de doador cadáver, portadores de diabetes ou hipertensão e tabagistas ou que foram tabagistas previamente. Desse modo, embora o transplante confere o maior benefício de sobrevida entre todas as diferentes terapias de substituição renal, os receptores de enxerto renal, ainda têm uma taxa elevada de mortalidade comparados com controles populacionais (Arend *et al*, 1997).

A taxa de sobrevida em pacientes submetidos ao transplante renal tem sofrido discreto aumento nas últimas décadas, particularmente entre diabéticos e receptores de órgãos de doador cadáver. Provavelmente, esses resultados são devido ao aumento da sobrevida em um ano da funcionalidade do aloenxerto, a melhor habilidade de manejar as intercorrências e a uma taxa reduzida de morte por infecções (Coolins *et al*, 2003).

A presença de doenças sistêmicas, particularmente de doenças vasculares, está associada com baixa sobrevida a longo prazo em pacientes após o transplante renal (Knoll *et al*, 2005). Já pacientes com doença afetando primariamente o rim, tais como doença renal policística e glomerulonefrite, têm melhor sobrevida a longo prazo do que aqueles com doenças sistêmicas como hipertensão e diabetes. A obesidade também está associada com aumento do risco de óbito (Wu *et al*, 2005).

A doença cardiovascular é a principal causa de óbito em adultos submetidos ao transplante renal. Aproximadamente um terço dessas mortes por causas cardiovasculares são por infarto agudo do miocárdio, sendo a sobrevida após este evento pior nos pacientes

diabéticos. A insuficiência cardíaca é uma condição comum entre os pacientes após o transplante renal e está associada com menor sobrevida (Lentine, Brennan e Schnitzler, 2005).

A sobrevida em pacientes diabéticos após o transplante renal é menor do que em pacientes não diabéticos devido à importante prevalência de doença vascular extra-renal no primeiro grupo. Entretanto, essa sobrevida entre pacientes diabéticos que são submetidos ao transplante é ainda marcadamente melhor do que em diabéticos que estão em programa de diálise (Locatelli, Pozzoni e Del Vecchio, 2004).

### 2.2.3 Terapia imunossupressora após o transplante renal e associação com fatores de risco para aterosclerose

É fundamental no transplante de órgãos a supressão a rejeição do enxerto. Assim, o uso de drogas imunossupressoras é a chave do sucesso na manutenção da função do enxerto. Os imunossupressores são utilizados para indução, a qual consiste numa imunossupressão intensa, realizada nos dias iniciais após o transplante; para a manutenção e reversão da rejeição estabilizada (Halloran, 2004).

A imunossupressão pode ser alcançada pela depleção dos linfócitos, pelo desvio do tráfico dos linfócitos ou pelo bloqueio da via de resposta dos linfócitos. Assim, os imunossupressores têm três efeitos: o efeito terapêutico que é a supressão da rejeição, efeitos indesejados de imunodeficiência que são as infecções ou neoplasias (especialmente doenças linfoproliferativas) e a toxicidade não imune de outros tecidos (Halloran, 2004).

Os imunossupressores incluem drogas de moléculas pequenas, drogas proteicas depletoras e não depletoras (anticorpos policlonais e monoclonais), proteínas de fusão, imunoglobulinas intravenosas e os glicocorticóides (Halloran, 2004). Serão descritos neste texto os fármacos utilizados comumente na terapêutica de manutenção, pois muitos dos fatores de risco para a doença aterosclerótica em pacientes submetidos ao transplante renal são exacerbados por esta terapia, necessária para prevenir a rejeição ao enxerto (Boots et al, 2004).

As imunoglobulinas intravenosas têm múltiplos efeitos e são um importante componente do manejo para supressão da resposta aos alo-anticorpos (Kazatchkine, Bellon e Kaveri, 2006).

Os corticosteróides alteram o metabolismo das lipoproteínas causando dislipidemia, particularmente, níveis elevados de colesterol por meio de múltiplas vias indiretas. Essas incluem a estimulação mediada pela hiperinsulinemia da síntese hepática de VLDL e a regulação “para baixo” dos receptores de LDL, possivelmente via supressão do ACTH (Berg e Nilson, 1996). Quando usados em altas doses ou em pulso, estão relacionados com o desenvolvimento de hipertensão (Woodle *et al*, 2008). Também causam hiperglicemia (Halloran, 2004).

A azatioprina foi a primeira droga imunossupressora a ser utilizada em pacientes submetidos ao transplante renal (Halloran, 2004). Após a introdução da ciclosporina passou a ser uma droga de segunda linha. Necessita monitorização das células sanguíneas. Pode causar leucopenia, depressão da medula óssea e macrocitose. Também pode causar hepatotoxicidade, efeito incomum (Halloran, 2004). Não está claro se causa elevação da pressão arterial, pois comumente é utilizada junto com os glicocorticóides e com a ciclosporina (Boots *et al*, 2004).

O micofenolato age inibindo a principal enzima na síntese de purinas. Em estudos publicados, seu uso em conjunto com a ciclosporina é superior a azatioprina para prevenção da rejeição ao rim transplantado (Halloran, 1997). Seus principais efeitos colaterais são efeitos gastrointestinais, anemia e leucopenia. Também pode aumentar a doença por citomegalovírus (Halloran, 2004). Não eleva a pressão arterial (Boots *et al*, 2004).

A azatioprina e o micofenolato não têm efeitos diabetogênicos. Em estudo retrospectivo, o uso de azatioprina e micofenolato foram associados à diminuição do risco de diabetes após o transplante. Esse benefício poderia ser pelo fato de que o uso desses fármacos permitiria o uso de baixas doses de corticosteróides (Kasiske *et al*, 2003).

A ciclosporina, um inibidor da calcineurina, age ligando-se a ciclofilina, formando um complexo que inibe a fosfatase calcineurina e a ativação de células T (Halloran, 2004). Pode apresentar como efeito colateral nefrotoxicidade, síndrome hemolítico-urêmica, hiperplasia gengival, hirsutismo e tremores (Halloran, 2004). Também pode causar diretamente a hipercolesterolemia pós-transplante, um efeito que é independente do uso concomitante de corticosteróides (Kuster *et al*, 1994). A elevação nos níveis séricos de colesterol total e fração LDL, bem como a redução na fração HDL estão relacionados com os níveis séricos de ciclosporina (Kuster *et al*, 1994). Esse fármaco também eleva a pressão arterial por meio do aumento da resistência vascular sistêmica e renal, produzindo em muitos casos hipertensão franca (Textor *et al*, 1994). Outro efeito desta substância que contribui para

a exacerbação da aterosclerose é a elevação dos níveis de homocisteína sérica (Arnadottir *et al*, 1998).

O tacrolimus, também faz parte do grupo dos inibidores da calcineurina, porém liga-se ao FKBP12, formando um complexo que também inibe a fosfatase calcineurina e a ativação das células T. Sendo semelhante a ciclosporina pode ter como efeito colateral nefrotoxicidade, síndrome hemolítico-urêmica, hiperlipidemia, hipertensão e problemas estéticos (Halloran, 2004). Ao ser comparado com a ciclosporina, o tacrolimus tem evidenciado ser marcadamente mais diabetogênico. Níveis séricos elevados de tacrolimus têm forte associação com intolerância à glicose e diabetes após transplante renal. Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimus causam toxicidade reversível nas células das ilhotas e podem afetar diretamente a regulação transcricional da expressão da insulina, porém algumas evidências sugerem que o tacrolimus causa maior edema e vacuolização das células das ilhotas (Drachenberg *et al*, 1999).

O tacrolimus tem sido o inibidor da calcineurina de uso dominante, porém a maior parte dos programas de diálise tem individualizado o perfil de cada paciente para definir entre o uso deste ou da ciclosporina. Pacientes hipertensos, dislipidêmicos e com maior risco de rejeição serão eleitos para uso do tacrolimus. Já pacientes obesos e idosos, com elevado risco para diabetes receberão ciclosporina (Halloran, 2004).

O sirolimus (Rapamicina), liga-se também ao FKBP12 formando um complexo que inibe o alvo da rapamicina e a proliferação de células T dirigidas pela interleucina-2. Seus efeitos colaterais podem ser dislipidemia, aumento da toxicidade dos inibidores da calcineurina, trombocitopenia, demora na cicatrização de feridas, atraso no funcionamento do enxerto, úlceras orais, pneumonite e doença pulmonar intersticial. O everolimus é um derivado do sirolimus, ambos foram desenvolvidos para o uso combinado com a ciclosporina, mas a combinação aumenta o risco de nefrotoxicidade, de síndrome hemolítico-urêmica e de hipertensão (Halloran, 2004).

A terapia de manutenção com imunossupressores consiste na combinação de três classes: um inibidor da calcineurina, mais uma droga de segunda linha como a azatioprina ou o micofenolato e um glicocorticóide. Atualmente, tem surgido protocolos com doses menores de glicocorticóides e inibidores da calcineurina, porém a taxa de óbitos prematuros com o enxerto funcionante ainda é elevada devido a complicações cardiovasculares e relacionadas a imunossupressão (Halloran, 2004).

O desenvolvimento de diabetes ocorre após três anos do transplante em 24% dos pacientes (Kasiske *et al*, 2003). Dislipidemia também é comum e sub- tratada. É importante uma vigilância constante dos possíveis efeitos colaterais da terapêutica imunossupressora (Kasiske *et al*, 2004).

A prevalência de hipertensão após o transplante renal é elevada e está relacionada com os agentes imunossupressores utilizados e com o tempo após o transplante. Em pacientes recebendo ciclosporina e corticóides, a prevalência é em torno de 71% e 78% (Boots *et al*, 2004).

#### **2.4 Aterosclerose e fatores de risco cardiovasculares**

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, caracterizando-se pelo acúmulo de lipídios na camada íntima das artérias de médio e grande calibre (Ross, 1999).

O processo aterosclerótico pode levar a isquemia cardíaca, cerebral ou das extremidades, resultando em infarto (Ross, 1999).

A elevação da fração de colesterol LDL, a promoção de formação de radicais livres pela hipertensão, pelo tabagismo e pelo diabetes mellitus, as alterações genéticas e a elevação das concentrações séricas de homocisteína são condições que isoladas ou associadas, promovem injúria endotelial e em consequência a disfunção endotelial, que é o principal mecanismo de promoção do processo de aterogênese (Ross, 1999).

As diferentes formas de injúria endotelial citadas acima, aumentam a permeabilidade e a adesividade do endotélio a leucócitos e plaquetas, bem como estimulam sua atividade pró-coagulante e a formação de moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento tecidual. Perpetuando a resposta inflamatória, ocorre estímulo a migração e proliferação de células musculares lisas que se combinam com a área de inflamação para formar uma lesão intermediária. Se este processo não for bloqueado, ocorre o espessamento da parede arterial, que é compensado pela dilatação arterial gradual até certo ponto, mantendo o lúmen arterial inalterado. Essa resposta é mediada por macrófagos derivados de monócitos e subtipos específicos de linfócitos T a cada estágio da doença. Mantendo-se este processo inflamatório, ocorre migração de macrófagos e linfócitos sanguíneos para a lesão, local onde se

multiplicam e são ativados levando a liberação de citocinas, quimiocinas, enzimas hidrolíticas e fatores de crescimento que podem causar danos adicionais e em algumas vezes levar a necrose focal. Assim, ciclos de acúmulo de células mononucleares, migração e proliferação de células musculares lisas e formação de tecido fibroso, levam ao aumento e reestruturação da lesão, a qual se torna recoberta por uma capa fibrosa que cobre um núcleo de tecido lipídico e necrótico, o que é denominado lesão avançada e complexa. Neste ponto, a dilatação arterial compensatória chegou ao seu limiar e a lesão invade o lúmen arterial e altera seu fluxo sanguíneo. A ruptura desta capa fibrosa, expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose (Sposito *et al*, 2007).

Muitos dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares são modificáveis por estratégias preventivas específicas. No estudo internacional INTERHEART, envolvendo pacientes de 52 países, nove fatores de risco potencialmente modificáveis contribuíram para 90% do risco atribuível populacional para o primeiro infarto do miocárdio. Entre estes incluem-se: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal, fatores psicossociais, consumo diário de frutas e vegetais e atividade física regular (Yusuf *et al*, 2004).

A hipertensão foi um dos primeiros fatores de risco para a doença cardiovascular a ser reconhecido. O estudo de Framingham avaliou a relação entre a pressão arterial e a doença cardiovascular. Comparado com pacientes que tem uma pressão arterial menor do que 130/85mmHg, o risco relativo para doença cardiovascular aumentou para 1,84 em homens e 2,12 em mulheres com uma pressão arterial maior do que 160/100mmHg. Em torno de 28% dos eventos cardiovasculares em homens e 29% em mulheres poderiam ser atribuídos a uma pressão arterial maior do que 130/85mmHg (Wilson *et al*, 1998).

A hipercolesterolemia é outro reconhecido fator de risco cardiovascular. Desde os principais estudos de intervenção com os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), ficou claro que na população geral, a elevação dos níveis de colesterol, aumenta o risco cardiovascular. No estudo escandinavo de sobrevida com sinvastatina (4S), a redução de 1% no colesterol total e na sua fração LDL, reduziu o risco de um evento coronariano maior em 1,9% e 1,7%, respectivamente. Um aumento de 1% na fração HDL de colesterol, reduziu esse risco em 0,8% (La Rosa, He e Vupputuri, 1999; Pedersen *et al*, 1998).

A diabetes mellitus está fortemente associada com um aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular. No estudo de Framingham, a presença de diabetes, aumentou o risco de doença arterial coronariana em 53% em homens e em 82% nas mulheres (Dawber e Kannel, 1966).

A diminuição na função renal está associada com um aumento do risco de óbito cardiovascular, isto também é observado após o transplante renal. A mortalidade cardiovascular por 10 anos após o primeiro ano de transplante aumentou de 4% nos receptores com valor de creatinina sérica normal (<115 micromol/L) para 9% naqueles com creatinina sérica maior do que 230 micromol/L (Meier-Kriesche, Baliga e Kaplan, 2003).

Os determinantes que levam à aterosclerose nos pacientes transplantados renais são similares aos da população em geral. Os fatores de risco para doença arterial coronariana após transplante renal foram investigados em 403 pacientes que receberam 464 rins transplantados durante um período de 10 anos. Novas complicações ateroscleróticas desenvolveram-se em 16% desses pacientes. Após a verificação de doença vascular pré-transplante, uma análise multivariada revelou que alguns fatores de risco estavam independentemente associados com doença aterosclerótica cardiovascular após o transplante (De Mattos *et al*, 2006). Esses fatores foram: aumento da idade do paciente, diabetes mellitus, gênero masculino, tabagismo, hipertensão e níveis séricos elevados de colesterol (Kasiske, 1988). Outros possíveis fatores de risco incluem níveis séricos elevados de homocisteína, de lipoproteína, de proteína C reativa e de interleucina 6, proteinúria, perda do aloenxerto, obesidade e rejeição (Abedini *et al*, 2009).

#### 2.4.1 Aterosclerose de artérias carótidas

A aterosclerose carotídea apresenta alta prevalência populacional e associação com vários fatores de risco, contribuindo para altos índices de morbidade e mortalidade. Está associada com idade, obesidade, acidente vascular cerebral, coronariopatia e tabagismo (Freitas *et al*, 2008).

Dentre todas as lesões das artérias carótidas responsáveis por doença cerebral vascular de origem extracraniana, 90% ocorrem em decorrência da aterosclerose (Merlo, Brito e Silva, 2002).

A presença de doença aterosclerótica em qualquer território vascular é reconhecida como um significativo aumento na probabilidade de doença cardiovascular em outros territórios vasculares. Desde estudo publicado em 2002, o NCEP, a presença de doença vascular aterosclerótica não coronariana, foi considerada como sendo um equivalente de risco para evento cardiovascular futuro (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002).

Vários estudos evidenciaram a relação da estenose de carótida extracraniana com a doença arterial coronariana, com ataque isquêmico transitório e, conseqüentemente, com acidente vascular cerebral. Todas estas doenças têm alta prevalência e alta morbimortalidade, com fatores de risco comuns entre elas e portando dignos de uma abordagem abrangente e resolutiva (Freitas *et al*, 2008).

A ultrassonografia de alta resolução modo-B é um método útil e não invasivo para o diagnóstico de aterosclerose carotídea (Polak *et al*, 2011). Esse método é seguro e com custo acessível, possui sensibilidade entre 86-90% e especificidade de 87-94% em detectar estenose significativa (maior ou igual a 70%) na artéria carótida interna (Jahromi *et al*, 2005). Há menor precisão em determinar estenoses menores do que 50%, as quais raramente têm impacto na determinação da conduta clínica. Também pode ser um método menos acurado para determinar estenoses entre 50-69% quando comparado com estenoses de 70% ou mais (Sabeti *et al*, 2004).

A estratificação do grau de estenose da artéria carótida interna é realizada com base na escala de cinza e ecografia por doppler e os resultados são expressos nas seguintes faixas: normal (sem estenose), estenose menor do que 50%, estenose entre 50-69% e estenose maior ou igual do que 70%, próximo a oclusão e oclusão total (Grant *et al*, 2003).

A artéria carótida interna é considerada normal quando o pico sistólico de velocidade é menor do que 125 cm/s e nenhuma placa ou espessamento intimal é visível a ecografia. A estenose menor do que 50% é diagnosticada por um pico de velocidade sistólico menor do que 125 cm/s e placa ou espessamento intimal é visível. A estenose entre 50-69% é diagnosticada quando a velocidade de pico sistólico está entre 125-230 cm/s e a placa é visível. A estenose maior do que 70%, porém menor do que próximo a oclusão é diagnosticada quando a velocidade de pico sistólico é maior do que 230 cm/s, a placa é visualizada e também há um estreitamento luminal visto em escala de cinza e à ecografia por doppler colorida. Nos casos de estenose próxima da oclusão, os parâmetros de velocidade não podem ser aplicados, pois esta pode ser elevada, baixa ou indetectável, assim, o diagnóstico é

estabelecido primariamente por um lúmen arterial marcadamente diminuído no doppler colorido. A oclusão total da artéria carótida interna, deve ser suspeitada quando não há lúmen patente detectável na escala de cinza da ecografia e também não é detectado fluxo com doppler potente, colorido e espectral (Grant *et al*, 2003).

Outro aspecto da doença carotídea a ser considerado é a sua relação com o espessamento médio-intimal (EMI), que pode ser um bom marcador para evolução e predição de acidentes vasculares sistêmicos futuros (Aminbakhsh e Mancini, 1999). O espessamento mio-intimal é a distância da interface do lúmen-íntima a interface média-adventícia da parede arterial, medida por meio de imagem ultrassonográfica da artéria carótida (Polak *et al*, 2011). Em indivíduos normais, a espessura máxima do complexo médio-intimal (CMI) da artéria carótida comum pré-bifurcação é de 0,8 mm. Valores entre 0,9 e 1,4 mm são considerados como espessamento. Quando a espessura ultrapassa 1,4 mm, caracteriza-se a placa de atheroma (Baldassarre *et al*, 2000; Lorenz *et al*, 2006). Esse espessamento íntima-média medido tanto na artéria carótida comum, quanto na artéria carótida interna são preditores independentes de eventos cardiovasculares (Polak *et al*, 2011).

A presença de placa na artéria carótida interna (definida como um espessamento da camada médio-intimal da carótida interna maior do que 1,5mm) é preditor de eventos cardiovasculares futuros (Polak *et al*, 2011).

Não se justifica a recomendação de exame de imagem das artérias carótidas de maneira rotineira para toda a população, devendo ser realizado de forma criteriosa em indivíduos com alto risco cardiovascular, bem como naqueles com conjunto de hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo e obesidade. O rastreamento populacional necessitaria da realização de exames em até 1700 pessoas para prevenir um episódio de acidente vascular cerebral (Campos e Filho, 2004).

Receptores de transplante renal apresentam uma elevada prevalência de doença aterosclerótica. Os fatores de risco cardiovasculares nesta população são múltiplos e inter-relacionados, sendo as complicações cardiovasculares a principal causa de óbito a longo prazo em pacientes com o funcionamento adequado do enxerto (Ojo, 2006). Estudos prévios indicam uma elevada prevalência de placas ateroscleróticas carotídeas e um aumento da espessura médio-intimal em receptores de transplante renal, alterações que parecem ser fatores de risco independentes de óbito a longo prazo (Cofan *et al*, 2001 e 2007).

## 2.5 Estudo de Framingham

Estudos epidemiológicos têm ajudado a estabelecer diversos fatores de risco independentes para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Um dos principais estudos é o estudo cardíaco de Framingham, que demonstrou que certos fatores de risco estão intimamente relacionados ao desenvolvimento de doença arterial coronariana (Dawber e Kannel, 1966).

Existem escores de risco derivados destes estudos, utilizados para identificar adultos de elevado risco para doença arterial coronariana, que auxiliam a selecionar indivíduos que se beneficiam de determinada estratégia preventiva terapêutica. Um destes é o escore de Framingham, que estima o risco de homens e mulheres sem diagnóstico prévio de aterosclerose, terem eventos cardiovasculares do tipo infarto do miocárdio ou óbito em 10 anos com base na idade, níveis séricos de colesterol e da fração HDL de colesterol, tabagismo e pressão arterial sistólica, considerando a utilização de tratamento anti-hipertensivo (Wilson *et al*, 1998; Pletcher *et al*, 2009; D'Agostinho *et al*, 2008).

Conforme o escore de Framingham, utilizando as variáveis citadas acima, o indivíduo é classificado em baixo risco (probabilidade menor do que 10% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos), moderado risco (probabilidade entre 10 e 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos) e alto risco (probabilidade maior do que 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos) (Sposito *et al*, 2007).

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Delineamento**

O delineamento do presente estudo é transversal.

### **3.2 Período de coleta de dados**

A coleta dos dados foi realizada entre janeiro de 2012 a março de 2013.

### **3.3 População-alvo**

Pacientes com doença renal crônica transplantados renais e não transplantados que aguardavam em lista de espera para transplante renal, acima dos 18 anos.

### **3.4 Local de realização do estudo**

O presente estudo foi realizado no Ambulatório de Transplante Renal do Hospital Universitário de Santa Maira (HUSM), na cidade de Santa Maria – RS.

### **3.5 Amostragem**

A amostragem foi realizada por conveniência, onde todos os pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade eram convidados a participar da pesquisa, conforme sua disponibilidade.

### **3.6 Critérios de elegibilidade**

Os critérios de inclusão foram: pacientes com doença renal crônica terminal que estavam aguardando em lista de espera para transplante renal e pacientes transplantados renais, idade superior a 18 anos, acompanhamento no ambulatório do HUSM e, concordância e disponibilidade do paciente em participar do estudo.

Os critérios de exclusão foram: história prévia de Angina, Infarto do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, Acidente Isquêmico Transitório, Doença Arterial Periférica, Claudicação Intermitente ou Insuficiência Cardíaca.

Histórico de procedimento de revascularização miocárdica, carotídea ou periférica.

Idade menor do que 18 anos.

### **3.7 Variáveis coletadas**

Foram coletados dados demográficos como nome, idade, sexo. Dados referentes aos fatores de risco cardiovasculares e também necessários para o cálculo do escore de Framingham: valores de pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, peso, estatura, tabagismo. Dados referentes ao tempo de terapia dialítica, tipo de doador do rim transplantado, tipo de esquema imunossupressor utilizado, necessidade de troca do esquema imunossupressor, tempo após o transplante, causa da insuficiência renal, história patológica pregressa, resultado do ecodoppler de carótidas.

Quanto aos dados da história patológica pregressa, foram considerados portadores de hipertensão, os pacientes que utilizavam medicações anti-hipertensivas e/ou que tinham pressão arterial maior ou igual do que 140/90mmHg na consulta da coleta de dados e em algum outro registro do prontuário. O diagnóstico de diabetes foi considerado nos pacientes

que estavam em uso de medicação específica (hipoglicemiantes orais ou insulina) e/ou que tinham glicemia de jejum maior ou igual do que 126 mg/dl na consulta da coleta dos dados e em algum outro registro de exame prévio do prontuário. Foram definidos dislipidêmicos os pacientes em uso de estatinas e/ou fibratos, ou com um ou mais dos valores alterados: CT > 200mg/dL; LDL  $\geq$  160mg/dL, TG  $\geq$  150mg/dL, HDL < 40mg/dL em homens e < 50mg/dL em mulheres. O critério para tabagismo atual foi ter fumado pelo menos 1 cigarro no último mês.

### **3.8 Coleta dos dados**

A coleta de dados foi realizada sempre pelo mesmo pesquisador (autora do trabalho), no momento da consulta de rotina dos pacientes do Ambulatório de Transplante Renal do HUSM.

Os exames de ecografia de carótidas foram realizados sempre pelo mesmo operador, no aparelho (ecocardiógrafo) Esaote, série my lab, banda frequencial de 7,5 a 10 MHz.

### **3.9 Registro dos dados**

Para a coleta dos dados foi utilizado um formulário padrão de coleta de dados (Anexo 9.1), preenchido sempre pela mesma pessoa (autora do trabalho).

### **3.10 Processamento dos dados**

As variáveis foram codificadas para tratamento estatístico.

### **3.11 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada com auxílio do software Statistic versão 9.1. As variáveis categóricas (qualitativas) foram representadas por porcentagens e analisadas pelo teste de qui-quadrado. As variáveis contínuas (quantitativas) foram representadas pelas médias  $\pm$  desvios padrões ou medianas e tiveram a normalidade das suas distribuições verificadas pelo teste de Shapiro Wilk com nível de significância de 5%. Para as variáveis contínuas de distribuição normal, foi realizado o teste paramétrico T de Student e para as variáveis contínuas de distribuição anormal, foi realizado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney para comparação das mesmas. Realizou-se o teste de correlação de Spearman para avaliar a correlação entre o grau de Framingham e a gravidade da placa carotídea e análise de regressão logística para fatores associados a presença/ausência de placa carotídea. Foram considerados significativos resultados de  $p < 0,05$ .

### **3.12 Aspectos éticos**

Este projeto possui autorização para sua realização pela Direção de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Santa Maria e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 0375.0.243.000-11, aprovado em dezembro de 2011. Todos os pacientes que optaram por participar deste estudo prestaram seu consentimento verbal e escrito, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 9.3).

Os dados foram coletados exclusivamente para a finalidade da pesquisa e ficarão armazenados no arquivo do ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário de Santa Maria, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade da pesquisadora. Após este período, os dados serão destruídos, conforme consta no Termo de Confidencialidade.

## 4<sup>1</sup>ARTIGO:

# INVESTIGAÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS E EM LISTA DE ESPERA EM ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL POR MEIO DE ECOGRAFIA DE ARTÉRIAS CARÓTIDAS

## 4.1 Resumo

**Fundamentos:** O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica terminal. Atualmente, vem aumentando a proporção de óbitos relacionados às doenças cardiovasculares nestes pacientes, as quais são as principais manifestações da doença aterosclerótica.

**Objetivos:** Avaliar a prevalência de aterosclerose carotídea em pacientes transplantados renais e em lista de espera para o procedimento no Hospital Universitário de Santa Maria por meio de ecografia de artérias carótidas e correlacionar sua presença com o escore de Framingham.

**Métodos:** Estudo transversal, prospectivo, avaliou 59 pacientes transplantados renais e não transplantados que aguardavam em lista de espera para transplante renal do ambulatório de Transplante Renal do Hospital Universitário de Santa Maria entre janeiro de 2012 a março de 2013. Realizou-se ecografia de artérias carótidas para diagnóstico e quantificação de aterosclerose carotídea, bem como cálculo do escore de Framingham por meio das variáveis coletadas.

**Resultados:** A prevalência de placas carotídeas foi de 59,38% nos pacientes submetidos ao transplante renal e de 70,37% naqueles em lista de espera. Não houve associação significativa entre os grupos quanto a presença de placas carotídeas ( $p=0,379$ ) ou de sua gravidade ( $p=0,704$ ). O grupo submetido ao transplante renal esteve maior tempo em terapia dialítica ( $55,25 \pm 44,16$  meses vs.  $28,15 \pm 36,50$  meses,  $p=0,00079$ ), tinha menor média de idade ( $45,09 \pm 13,04$  vs  $52,48 \pm 14,18$  anos,  $p=0,042$ ), menor número de pacientes diabéticos (9% vs 52%,  $p=0,00033$ ) e menor escore de Framingham ( $8,72\% \pm 7,5$  vs.  $16,51\% \pm 11,97$ ,  $p=0,002$ ). Não houve diferença significativa entre a presença de placa carotídea e o tempo de transplante renal ( $p=0,399$ ) ou tipo de esquema imunossupressor ( $p=0,939$ ). Encontrou-se correlação intermediária (coef. Spearman =0,47,  $p=0,0065$ ) entre o grau de Framingham e a gravidade da placa carotídea nos pacientes submetidos ao transplante renal. Na análise de regressão logística para fatores associados a presença/ausência de placa carotídea, encontrou-se associação entre o Escore de Framingham e chance de placa carotídea (OR=1,104 [1,008-1,210, IC OR 95%],  $p=0,033$ ).

**Conclusão:** A doença aterosclerótica carotídea apresenta prevalência elevada na população estudada. Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, utilizados no escore de Framingham têm um papel importante no desenvolvimento das placas carotídeas.

**Palavras-Chave:** Transplante Renal, Aterosclerose, Artérias carótidas.

---

<sup>1</sup> Artigo com plano de envio ao Jornal Brasileiro de Transplantes.

## 4.2 Abstract

### INVESTIGATION OF ATHEROSCLEROTIC DISEASE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS AND IN WAITING LIST IN AMBULATORY MONITORING THROUGH ULTRASOUND OF CAROTID ARTERY

**Background:** Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease. It is currently increasing proportion of deaths related to cardiovascular diseases in these patients, which are the main manifestations of atherosclerotic disease.

**Objective:** Assess the prevalence of carotid atherosclerosis in renal transplant patients and the waiting list for the procedure at the University Hospital of Santa Maria by ultrasound of carotid arteries and determine its correlation with the Framingham score.

**Methods:** Cross-sectional, prospective study evaluated 59 renal transplant patients awaiting transplant and not on the waiting list for kidney transplant outpatient Renal Transplantation, University Hospital of Santa Maria from January 2012 to March 2013. Was performed carotid ultrasound for diagnosis and quantification of carotid artery atherosclerosis, as well as calculation of the Framingham score using the variables collected.

**Results:** The prevalence of carotid plaques was 59,38% in patients undergoing renal transplantation, and 70,37% of those on the waiting list. No significant association was found between the groups regarding the presence of carotid plaques ( $p = 0,379$ ) or severity ( $p = 0,704$ ). The group undergoing kidney transplantation compared to patients on the waiting list was longer on dialysis ( $55,25 \pm 44,16$  months vs.  $28,15 \pm 36,50$  months,  $p = 0,00079$ ), had lower mean age ( $45,09 \pm 13,04$  vs.  $52,48 \pm 14,18$  years,  $p = 0,042$ ), fewer diabetic patients (9% vs. 52%,  $p = 0,00033$ ) and lower Framingham risk score ( $8,72\% \pm 7,5$  vs.  $16,51\% \pm 11,97$ ,  $p = 0,002$ ). There was no significant difference between the presence of carotid plaque and the time of renal transplantation ( $p = 0,399$ ) or type of immunosuppressive regimen ( $p = 0,939$ ). Intermediate correlation was found (Spearman coeff = 0,47,  $p = 0,0065$ ) between the degree of Framingham and severity of carotid plaque in patients undergoing renal transplantation and lack of correlation (Spearman coeff = 0,28,  $p = 0,152$ ) in the group on the waiting list. In logistic regression analysis for factors associated with the presence / absence of carotid plaque, an association was found between the Framingham score and chance of carotid plaque (OR = 1,104 [1,008 to 1,210, CI OR 95%],  $p = 0,033$ ).

**Conclusion:** The carotid atherosclerotic disease has a high prevalence in both patients group, on the waiting list, and in patients already undergoing renal transplant. The selection of patients able to perform renal transplantation is very strict and the ability to realize it is lower in patients with older age and with diabetes. The traditional cardiovascular risk factors used in the Framingham score plays an important role in the development of carotid plaques, but it appears the possibility of other factors nontraditional cardiovascular risk present in this population involved in the development of atherosclerosis.

**Keywords:** Renal Transplantation, Atherosclerosis, Carotid arteries.

### 4.3 Introdução

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica terminal, trazendo sobrevida e qualidade de vida superiores à terapia dialítica.<sup>1</sup>

Durante o ano de 2012, o número absoluto de transplantes renais no Brasil foi de 5385, sendo 1488 de doadores vivos e 3897 de doadores falecidos. Estes dados equivalem em por milhão da população (pmp) a 28, 2 transplantes renais, sendo 7,8 pmp de doadores vivos e 20,4 pmp de doadores falecidos. O Rio Grande do Sul foi o primeiro estado em número de transplantes renais por milhão da população durante o ano de 2012, perfazendo um total de 51,2 transplantes por milhão da população.<sup>2</sup>

Receptores de transplante renal apresentam uma elevada prevalência de doença aterosclerótica. Os fatores de risco cardiovasculares nesta população são múltiplos e inter-relacionados, sendo as complicações cardiovasculares a principal causa de óbito a longo prazo em pacientes com o funcionamento adequado do enxerto.<sup>3</sup> Estudos prévios indicam uma elevada prevalência de placas ateroscleróticas carotídeas e um aumento da espessura médio-intimal em receptores de transplante renal, alterações que parecem ser fatores de risco independentes de óbito a longo prazo.<sup>4,5</sup>

É fundamental no transplante de órgãos a prevenção da rejeição ao órgão recebido. Assim, o uso de drogas imunossupressoras é a chave do sucesso na manutenção da função do enxerto.<sup>6</sup> Porém, algumas medicações desta terapia imunossupressora, exacerbam fatores de risco tradicionais para aterosclerose como a dislipidemia, a hipertensão, a hiperglicemia e a hiperhomocisteinemia.<sup>7</sup>

O Estudo Cardíaco de Framingham demonstrou que certos fatores de risco estão intimamente relacionados ao desenvolvimento de doença arterial coronariana.<sup>8</sup> Deste estudo, originou-se o escore de risco de Framingham, que estima o risco de homens e mulheres sem diagnóstico prévio de aterosclerose sofrerem eventos cardiovasculares do tipo infarto do miocárdio ou óbito em 10 anos. Assim, este escore auxilia a identificar adultos de alto risco para doença arterial coronariana, os quais se beneficiam de determinada estratégia preventiva terapêutica.<sup>9,10</sup>

A presença de doença aterosclerótica em qualquer território vascular é reconhecida como um significativo aumento na probabilidade de doença cardiovascular em outros territórios vasculares. A presença de doença vascular aterosclerótica não coronariana é considerada como um equivalente de risco para evento cardiovascular futuro.<sup>11</sup>

A ultrassonografia de alta resolução modo-B é um método útil e não invasivo para o diagnóstico de aterosclerose carotídea.<sup>12</sup> Esse método é seguro e com custo acessível, possui sensibilidade entre 86-90% e especificidade de 87-94% em detectar estenose significativa (maior ou igual a 70%) na artéria carótida interna.<sup>13</sup>

Apesar da redução da mortalidade nos pacientes submetidos ao transplante renal nos últimos anos, está aumentando a proporção de óbitos relacionados às doenças cardiovasculares nestes pacientes, as quais são as principais manifestações da doença aterosclerótica.<sup>5</sup> Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de aterosclerose carotídea em pacientes transplantados renais e em lista de espera para o procedimento em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário de Santa Maria por meio de ecografia de artérias carótidas e correlacionar sua presença com o escore de Framingham.

#### **4.4 Pacientes e métodos**

Este estudo de delineamento transversal foi realizado durante os meses de janeiro de 2012 a março de 2013. Foram convidados a participar do estudo pacientes com mais de 18 anos, com diagnóstico de doença renal crônica terminal (a doença renal crônica tratada com diálise ou com transplante renal)<sup>14</sup>, transplantados renais e não transplantados que aguardavam em lista de espera para transplante renal que frequentaram o ambulatório de Transplante Renal do Hospital Universitário de Santa Maria, localizado na cidade de Santa Maria, no estado do Rio Grande do Sul. A amostragem foi realizada por conveniência, onde os pacientes que atendiam aos critérios de elegibilidade eram convidados a participar da pesquisa, conforme sua disponibilidade. Foram excluídos do estudo pacientes com evidência de doença cardiovascular (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular e doença arterial periférica). A coleta dos dados foi realizada sempre pelo mesmo pesquisador.

A pesquisa foi realizada conforme as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre pesquisa com seres humanos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria. Todos os pacientes incluídos receberam e prestaram consentimento escrito através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes foram submetidos a um questionário específico direcionado às seguintes variáveis demográficas: sexo, idade, tipo de terapia dialítica e tempo, medicamentos em uso, patologias prévias e atuais em tratamento. Enfatizou-se sintomas e diagnósticos cardiovasculares, tabagismo atual, realização de transplante renal, tempo e tipo de doador. Coletou-se durante a consulta o valor da pressão arterial, o peso, a estatura, bem como os resultados dos exames laboratoriais de colesterol total e frações, triglicérides e glicemia de jejum. Realizou-se estudo ultrassonográfico arterial carotídeo, empregando-se transdutor linear de 7,5 a 10 MHz, no aparelho Esaote no setor de métodos gráficos do Hospital Universitário de Santa Maria. Empregou-se técnicas ecográficas de modo bidimensional, doppler pulsado, doppler com mapeamento de fluxo a cores e power doppler. A estratificação do grau de estenose da artéria carótida interna é realizada com base na escala de cinza e ecografia por doppler e os resultados são expressos nas seguintes faixas: normal (sem estenose), estenose menor do que 50%, estenose entre 50-69% e estenose maior ou igual do que 70%, próximo a oclusão e oclusão total.<sup>15</sup>

A artéria carótida interna é considerada normal quando o pico sistólico de velocidade é menor do que 125 cm/s e nenhuma placa ou espessamento intimal é visível a ecografia. A estenose menor do que 50% é diagnosticada por um pico de velocidade sistólico menor do que 125 cm/s e placa ou espessamento intimal é visível. A estenose entre 50-69% é diagnosticada quando a velocidade de pico sistólico está entre 125-230 cm/s e a placa é visível. A estenose maior do que 70%, porém menor do que próximo a oclusão é diagnosticada quando a velocidade de pico sistólico é maior do que 230 cm/s, a placa é visualizada e também há um estreitamento luminal visto em escala de cinza e à ecografia por doppler colorida. Nos casos de estenose próxima da oclusão, os parâmetros de velocidade não podem ser aplicados, pois esta pode ser elevada, baixa ou indetectável, assim, o diagnóstico é estabelecido primariamente por um lúmen arterial marcadamente diminuído no doppler colorido. A oclusão total da artéria carótida interna, deve ser suspeitada quando não há lúmen patente detectável na escala de cinza da ecografia e também não é detectado fluxo com doppler potente, colorido e espectral.<sup>15</sup>

Todas as ecografias carotídeas foram realizadas pelo mesmo operador. Consultou-se no prontuário o resultado do exame e registrou-se no protocolo de coleta de dados. A presença de placa carotídea foi definida como um espessamento da camada médio-intimal maior do que 1,5 mm.<sup>12</sup>

Foram considerados portadores de hipertensão, os pacientes que utilizavam medicações anti-hipertensivas<sup>10</sup> e/ou que tinham pressão arterial maior ou igual do que 140/90mmHg na consulta da coleta de dados e em algum outro registro do prontuário.<sup>16</sup> O diagnóstico de diabetes foi considerado nos pacientes que estavam em uso de medicação específica (hipoglicemiantes orais ou insulina) e/ou que tinham glicemia de jejum maior ou igual do que 126 mg/dl<sup>10</sup> na consulta da coleta dos dados e em algum outro registro de exame prévio do prontuário. Foram definidos dislipidêmicos os pacientes em uso de estatinas ou fibratos, ou com um ou mais dos valores alterados: CT>200mg/dL; LDL  $\geq$ 160mg/dL, TG  $\geq$  150mg/dL, HDL <40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres.<sup>9</sup> O critério para tabagismo, foi ter fumado pelo menos 1 cigarro no último mês conforme auto relato pelo paciente.<sup>10</sup>

A análise estatística foi realizada com auxílio do software Statistic versão 9.1. As variáveis qualitativas foram representadas por porcentagens e analisadas pelo teste de qui-quadrado. As variáveis quantitativas foram representadas pelas médias  $\pm$  desvios padrões ou medianas e tiveram a normalidade das suas distribuições verificadas pelo teste de Shapiro Wilk com nível de significância de 5%. Para as variáveis contínuas de distribuição normal, foi realizado o teste paramétrico T de Student e para as variáveis contínuas de distribuição anormal, foi realizado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney, para comparação das mesmas. Realizou-se o teste de correlação de Spearman para avaliar correlação entre o grau de Framingham e a gravidade da placa carotídea e análise de regressão logística para fatores associados a presença/ausência de placa carotídea. Foram considerados significativos resultados de  $p < 0,05$ .

#### **4.5 Resultados**

Um total de 59 pacientes portadores de doença renal crônica terminal foi incluído no estudo, sendo 32 já submetidos ao transplante renal. Suas características clínicas e demográficas estão sumarizadas na Tabela 1. A média de idade do grupo que realizou o transplante renal foi de  $45,09 \pm 13,04$  anos e do grupo que não realizou o transplante foi de  $52,48 \pm 14,18$  anos. O grupo dos não transplantados tem maior média de idade do que o grupo dos pacientes submetidos ao transplante renal ( $p=0,042$ ).

O tempo médio de diálise foi de  $55,25 \pm 44,16$  meses no grupo do transplante renal e de  $28,15 \pm 36,50$  meses no outro grupo. O grupo submetido ao transplante renal esteve maior tempo em terapia dialítica ( $p=0,00079$ ).

O grupo que recebeu o transplante renal possui maiores valores de HDL colesterol ( $53,90 \pm 20,41$ ,  $p=0,045$ ) e menores valores de glicemia de jejum ( $95,03 \pm 16,80$ ,  $p=0,00036$ ). Nenhum paciente estava fumando no último mês durante a coleta dos dados.

Houve associação significativa entre os grupos em relação a presença de diabetes ( $p=0,00033$ ). O grupo dos pacientes não submetidos ao transplante renal tem maior número de diabéticos (52%) e maiores valores de glicemias de jejum ( $149,92 \pm 109,62$   $p=0,00036$ ).

Não há associação significativa entre os grupos quanto ao sexo ( $p=0,922$ ), hipertensão arterial sistêmica ( $p=0,522$ ) e dislipidemia ( $p=0,321$ ). A média dos índices de massa corporal ( $p=0,406$ ), dos valores de colesterol total ( $p=0,153$ ), da fração LDL de colesterol ( $p=0,0525$ ) e de triglicerídeos ( $p=0,0714$ ) não diferem entre os grupos.

A comparação entre os grupos em relação ao escore de Framingham e quanto a presença e gravidade da placa carotídea estão apresentados na tabela 2. O Escore de Framingham médio dos pacientes transplantados foi de  $8,72 \pm 7,50$  e dos em lista de espera foi de  $16,51 \pm 11,97$ , diferindo significativamente ( $p=0,002$ ). Houve associação significativa entre os grupos em relação ao grau de risco pelo escore de Framingham ( $p=0,012$ ). Assim, o grupo dos pacientes em lista de espera para o transplante renal tem maior número de pacientes com alto risco no escore de Framingham.

No grupo de pacientes submetidos ao transplante renal, encontrou-se uma prevalência de 59,38% de placas carotídeas. Entre os pacientes em lista de espera, encontrou-se uma prevalência de 70,37% de placas carotídeas. Não há associação significativa entre os grupos quanto a presença de placas carotídeas ( $p=0,379$ ) ou de sua gravidade ( $p=0,704$ ).

Realizou-se uma análise do subgrupo dos pacientes submetidos ao transplante renal em relação a presença de placa carotídea, a qual está representada na tabela 3. O tempo médio após o transplante renal foi de  $53,34 \pm 59,59$  meses. Não houve diferença significativa entre o tempo de transplante renal e a presença de placa carotídea ( $p=0,399$ ).

Em relação ao tipo de doador, 34% de nossa amostra recebeu rim de doador vivo e 66% de doador cadáver. Não houve associação significativa entre o tipo de doador e placa carotídea ( $p=0,722$ ).

Os pacientes transplantados renais receberam três tipos de combinações de fármacos imunossupressores de manutenção. O esquema constituído por corticóide, tacrolimus e

micofenolato foi utilizado por 14 pacientes (43,7%); o esquema composto por corticóide, ciclosporina e azatioprina foi utilizado por 7 pacientes (21,8%) e o esquema de corticóide, ciclosporina e micofenolato foi utilizado por 11 pacientes (34,3%). Quatro pacientes (13%) necessitaram troca do esquema. Não houve associação significativa entre presença de placas carotídeas e tipo de esquema imunossupressor ( $p=0,939$ ).

Realizou-se o teste de correlação de Spearman para avaliar correlação entre o grau de Framingham e a gravidade da placa carotídea, encontrando-se um coeficiente de 0,47 no grupo dos pacientes submetidos ao transplante renal ( $p=0,0065$ ), o que indica uma correlação intermediária. No grupo dos pacientes em lista de espera para o transplante encontrou-se um coeficiente de 0,28 ( $p=0,152$ ), ou seja, ausência de correlação. Assim, realizou-se uma análise de regressão logística para fatores associados a presença/ausência de placa carotídea, a qual está representada na tabela 4. Encontrou-se que a cada um ponto de aumento no Escore de Framingham, temos 0,8% de chance de aumento de placa carotídea, portanto existe associação. Não encontramos diferença em relação a presença de placa carotídea quanto ao grupo, diabetes e tempo de diálise.

#### 4.6 Discussão

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade entre pacientes em terapia dialítica e também entre os submetidos ao transplante renal. Uma explicação para tal fato, seria a progressão da doença cardiovascular presente desde o momento do transplante renal e novos fatores de risco após o transplante como a terapêutica imunossupressora e o tempo de diálise prolongado previamente.<sup>17,18</sup> Em nosso estudo, o grupo submetido ao transplante renal esteve maior tempo em terapia dialítica.

Observamos em nossos resultados, que tanto os pacientes em lista de espera, quanto os já submetidos ao transplante renal tinham placas carotídeas, com prevalência respectivamente de 70,37% e de 59,38%. Conforme Freitas *et al* (2008), a frequência de placas carotídeas em indivíduos com idade média de 63 anos foi de 52%, a qual é considerada uma frequência elevada e semelhante à da população adulta mundial. Também relata uma associação da aterosclerose carotídea com idade, obesidade, acidente vascular cerebral e tabagismo.<sup>19</sup>

Em nosso estudo não encontramos diferença entre os grupos de pacientes quanto a presença de placas carotídeas, porém, o grupo de pacientes que aguardava na lista de espera tinha maior idade, maior prevalência de diabetes, maior escore médio de Framingham e menor tempo em terapia dialítica. Como idade e diabetes, conforme Cofan *et al* (2007), estão associados a presença de placas carotídeas<sup>5</sup>, estes podem ter sido fatores confundidores em nosso estudo, contribuindo para não encontrarmos em nossa amostra diferença significativa quanto a presença e gravidade das placas carotídeas.

Akolekar *et al* (2013), realizou estudo prospectivo com 1480 pacientes atendidos em ambulatório de avaliação pré-transplante renal, destes, 872 permaneceram ativos na lista para receber o transplante. Concluiu que a probabilidade de ativação na lista de espera de transplante renal foi menor em pacientes com idade maior ou igual a 65 anos ( $p=0,21$ ), tabagistas ( $p<0,0001$ ) e diabéticos ( $p=0,004$ ). Assim, as características e comorbidades dos pacientes estão associadas com a probabilidade de ativação na lista de espera, bem como da realização do transplante renal.<sup>20</sup> Logo, nosso achado de diferença entre os grupos estudados em relação a idade e a presença de diabetes podem ser explicados pelo fato dos pacientes que aguardam em lista de espera com este perfil transplantarem menos.

Pádua Netto *et al* (2012), em estudo que incluiu 126 pacientes transplantados renais sobre estimativa do risco cardiovascular com o escore de Framingham encontrou 59% de pacientes com baixo risco de Framingham, 30% com risco moderado e 11% com risco elevado<sup>17</sup>. Observa-se pequena proporção de pacientes com elevado risco cardiovascular por Framingham. Concluiu que o risco cardiovascular nos pacientes submetidos ao transplante renal não é completamente explicado pelos fatores de risco tradicionais, assim, o escore de Framingham não quantifica o real risco cardiovascular nesta população. Possivelmente existam outros fatores de risco para aterosclerose específicos para esta população.<sup>17</sup> Encontramos resultados semelhantes em nosso estudo, pois a maior parte de nossa amostra de pacientes transplantados renais encontra-se distribuída entre as classificações de risco cardiovascular baixo e moderado pelo escore de Framingham. Também constatamos pequena proporção de pacientes com elevado risco cardiovascular.

Ducloux, Kazory e Chalopin (2004), avaliaram fatores de risco tradicionais e não tradicionais entre 344 pacientes submetidos a transplante renal sem doença vascular. Framingham demonstrou excelente valor preditivo entre sujeitos de baixo risco, porém subestimou o risco cardiovascular real entre os pacientes de alto risco.<sup>21</sup> Em nosso estudo, entre os pacientes submetidos ao transplante renal, encontramos uma correlação intermediária

entre Framingham e gravidade da placa carotídea. Já dentre o grupo em lista de espera, não encontramos correlação.

Polak *et al* (2013), avaliaram os fatores de risco e as medidas por ecografia de artérias carótidas de população de 6562 membros do Estudo Multi-étnico de Aterosclerose (MESA). Encontraram que com um seguimento médio de 7,8 anos, todas as placas carótidas significativas predizem eventos cardiovasculares quando adicionadas aos fatores tradicionais do escore de Framingham. Assim, a aterosclerose carotídea é um marcador de risco cardiovascular na população geral.<sup>22</sup> Schwaiger *et al* (2006), realizou estudo de uma década de seguimento de pacientes candidatos ao transplante renal e demonstrou que a presença de placas carótidas tem elevado valor preditivo para doença cardiovascular e todas as causas de mortalidade entre os pacientes em hemodiálise.<sup>23</sup>

Em estudo prospectivo com seguimento médio de  $9,7 \pm 2,5$  anos, Cofan *et al* (2007), avaliou o impacto da aterosclerose carotídea em 70 pacientes submetidos ao transplante renal por meio de ecodoppler de carótidas. Placas de ateroma foram detectadas em 74% dos pacientes (n=52). A presença de placas estava associada a idade, hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia. As lesões carótidas foram um fator de risco independente para o óbito do paciente a longo prazo. Assim, este autor sugere que o ecodoppler de carótidas seja incluído na avaliação de rotina de receptores de transplante renal para identificar pacientes de alto risco cardiovascular.<sup>5</sup> Em nosso estudo, encontramos placas carótidas em 59,38% dos pacientes, porém nosso estudo foi transversal e nosso tempo médio após transplante foi de 4,44 anos, ou seja, poderíamos ter encontrado neste estudo uma prevalência maior de placas carótidas se tivéssemos maior tempo médio após o transplante, semelhante ao encontrado no estudo acima citado.

Segundo Boots *et al* (2004), muitos dos fatores de risco para a doença aterosclerótica em pacientes submetidos ao transplante renal são exacerbados pela terapia imunossupressora, necessária para prevenir a rejeição ao enxerto.<sup>7</sup> Não encontramos associação significativa entre presença de placas carótidas e tipo de esquema imunossupressor, porém, segundo Salvador *et al* (2011), em estudo observacional, o impacto dos imunossupressores na presença de eventos cardiovasculares não está bem estabelecido.<sup>24</sup> Talvez essa avaliação não possa ser efetuada por meio de estudos observacionais e necessita ser realizada por meio de ensaios clínicos.

#### **4.7 Conclusão:**

A doença aterosclerótica carotídea apresenta prevalência elevada tanto nos pacientes em lista de espera, quanto nos pacientes já submetidos ao transplante renal. Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, utilizados no escore de Framingham têm um papel importante no desenvolvimento das placas carotídeas, mas infere-se a possibilidade de outros fatores não tradicionais de risco cardiovascular presentes nesta população envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose.

A seleção dos pacientes aptos para realizar o transplante renal é bastante rigorosa e a possibilidade de realiza-lo é menor em pacientes com maior idade e com diabetes. Não houve associação significativa entre a presença de placas carotídeas e o tipo de esquema imunossupressor, apesar de estudos na literatura comprovando a exacerbação de fatores de risco cardiovascular com o uso dos mesmos.

Sugerimos a implementação no ambulatório de transplante renal de nosso hospital, a realização da ecografia de artérias carótidas para todos os pacientes em acompanhamento. Este contribuiria para auxílio da estimativa do risco cardiovascular, bem como da determinação da agressividade terapêutica para aterosclerose neste grupo de pacientes.

**Tabela 1-** Características da amostra por grupo:

	Grupo Tx (n=32)	Grupo não Tx(n=27)	p valor
Sexo <sup>1</sup> feminino	15 (47 %)	13 (48 %)	0,922 <sup>6</sup>
masculino	17 (53 %)	14 (52 %)	
Idade <sup>2</sup> (anos)	45,09 ± 13,04	52,48± 14,18	0,042 <sup>4</sup>
HAS <sup>1</sup>	28 (88%)	22 (81%)	0,522 <sup>6</sup>
DM <sup>1</sup>	3 (9 %)	14 (52%)	0,00033 <sup>6</sup>
Tabagismo <sup>1</sup>	0 (0 %)	0 (0%)	
Dislipidemia <sup>1</sup>	28 (87 %)	21 (78%)	0,321 <sup>6</sup>
Tempo de diálise <sup>1</sup> (meses)	55,25 ±44,16	28,15 ±36,50	0,00079 <sup>5</sup>
IMC <sup>2</sup>	41,00 <sup>3</sup> 25,90 ±4,27	11,00 <sup>3</sup> 26,86±4,54	0,406 <sup>4</sup>
CT (mg/dL) <sup>2</sup>	181,81 ±40,34	199,00 ±52,87	0,153 <sup>5</sup>
HDL (mg/dL) <sup>2</sup>	175,00 <sup>3</sup> 53,90±20,41	190,00 <sup>3</sup> 43,18±11,86	0,045 <sup>5</sup>
LDL(mg/dL) <sup>2</sup>	48,50 <sup>3</sup> 98,09 ±31,05	43,19 <sup>3</sup> 119,33 ±45,20	0,0525 <sup>5</sup>
TG (mg/dL) <sup>2</sup>	88,50 <sup>3</sup> 149,62 ±64,80	106,00 <sup>3</sup> 197,77±109,82	0,0714 <sup>5</sup>
GJ (mg/dL) <sup>2</sup>	132,00 <sup>3</sup> 95,03±16,80	177,00 <sup>3</sup> 149,92 ±109,62	0,00036 <sup>5</sup>
	89,50 <sup>3</sup>	113,00 <sup>3</sup>	

Tx=Transplante renal / IMC- Índice de massa corporal→ calculado pelo peso (em kilogramas), dividido pela estatura (em metros) ao quadrado /CT- Colesterol Total/HDL- Lipoproteína de alta densidade  
LDL- Lipoproteína de baixa densidade /GJ- Glicemia de jejum/ HAS- hipertensão arterial sistêmica/ DM- diabetes

<sup>1</sup>Os dados são apresentados como número de indivíduos = n (%), exceto quando descrito o contrário.

<sup>2</sup>Dados expressos em média ± desvio padrão

<sup>3</sup>Mediana- representada nas variáveis não paramétricas

<sup>4</sup> Significância estatística estabelecida por meio do teste T de student

<sup>5</sup> Significância estatística estabelecida por meio do Teste U de Mann-Withney

<sup>6</sup> Significância estatística estabelecida pelo teste do qui-quadrado

**Tabela 2** - Escore de Framingham, presença e gravidade da placa carotídea por grupo:

	Grupo Tx (n=32)	Grupo não Tx (n=27)	p valor
Framingham (%) <sup>2</sup>	8,72 ±7,50	16,51±11,97	0,002 <sup>4</sup>
Risco de Framingham <sup>1</sup>	5,25 <sup>3</sup>	14,90 <sup>3</sup>	0,012 <sup>5</sup>
Baixo	19 (59,3%)	9 (33,3%)	
Moderado	12 (37,5%)	10 (37%)	
Alto	1 (3,1%)	8 (29,6%)	
Presença de placa carotídea <sup>1</sup>	19 (59,38%)	19 (70,37%)	0,379 <sup>5</sup>
Estenose carotídea <sup>1</sup>			0,704 <sup>5</sup>
Leve (<50%)	15 (78,95%)	14 (73,68%)	
Moderada (50-69%)	4 (21,05%)	5 (26,32%)	
Grave (≥70%)	0	0	

Tx=Transplante renal

<sup>1</sup> Os dados são apresentados como número de indivíduos = n (%), exceto quando descrito o contrário

<sup>2</sup> Dados expressos em média ± desvio padrão

<sup>3</sup> Mediana- representada nas variáveis não paramétricas

<sup>4</sup> Significância estatística estabelecida por meio do Teste U de Mann-Withney

<sup>5</sup> Significância estatística estabelecida pelo teste do Qui-quadrado

**Tabela 3 - Características presentes no subgrupo dos transplantados renais e presença ou ausência de placas carotídeas**

	Transplante renal (n=32)	Presença de placa carotídea	Ausência de placa carotídea	p valor
Tempo após transplante <sup>2</sup> (meses)	53,34 ±59,59	57,79 ± 59,90	46,85±60,94	0,399 <sup>3</sup>
Doador <sup>1</sup>				
vivo	11 (34%)	7 (63,64%)	4(36,36%)	0,722 <sup>4</sup>
cadaver	21 (66%)	12 (57,14%)	9 (42,86%)	
Esquema imunossupressor <sup>1</sup>				0,939 <sup>4</sup>
1- CORT+ TACRO + MF	14 (43,7%)	8 (57,14%)	6 (42,86%)	
2- CORT+CP + AZA	7 (21,8%)	4 (57,14%)	3(42,86%)	
3- CORT + CP + MF	11 (34,3%)	7 (63,64%)	4 (36,36%)	
Troca de esquema imunossupressor <sup>1</sup>	4 (13%)			

1- CORT+ TACRO + MF- corticoide + tacrolimus + micofenolato

2- CORT+CP + AZA- corticoide + ciclosporina + azatioprina

3- CORT + CP + MF – corticoide + ciclosporina + micofenolato

<sup>1</sup> Os dados são apresentados como número de indivíduos = n (%), exceto quando descrito o contrário

<sup>2</sup>Dados expressos em média ± desvio padrão

<sup>3</sup> Significância estatística estabelecida por meio do Teste U de Mann-Withney

<sup>4</sup> Significância estatística estabelecida pelo teste do Qui-quadrado

**Tabela 4 - Modelo de regressão logística para fatores associados a presença/ausência de placa carotídea**

	p valor	OR	IC OR 95%	
			Mínimo	Máximo
Grupo	0,271	0,415	0,087	1,988
Framingham	0,033	1,104	1,008	1,210
Tempo de diálise	0,874	1,001	0,986	1,017
Diabetes	0,076	0,222	0,042	1,171

Qui- quadrado= 16,686 / OR-Odds Ratio/ IC- Intervalo de confiança

## 4.8 Referências bibliográficas

- 1 Suthanthiran M, Strom, TB. Renal transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331: 365-76.
- 2 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). Registro Brasileiro de transplantes, veículo oficial da associação brasileira do transplante de órgãos, Ano XVIII, número 4. Disponível em: <[http:// www. abto.org.br. htm](http://www.abto.org.br.htm)> Acesso em 5 de dezembro de 2012
- 3 Ojo, AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006;82:603-11.
- 4 Cofan F, Nuñez I, Gilabert R, Zambon D, Ros E, Cofan M, et al. Increased prevalence of carotid and femoral atherosclerosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001;33:1254-6.
- 5 Cofan F, Arias M, Nuñez I, Cofan M, Corbella E, Rosich E, et al. Impact of carotid atherosclerosis as assessed by B-mode ultrasonography on the evolution of kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:2236-8.
- 6 Halloran, PF. Imunosuppre drugs for kidey transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29.
- 7 Boots, JMM, Christiaans, MH, VAN HOOFF, JP. Effect of Immunosuppressive Agents on Long-Term Survival of Renal Transplant Recipients - Focus on the Cardiovascular Risk. *Drugs.* 2004;64:2047-2073.
- 8 Dawber, TR, Kannel, WB. The Framingham Study: an epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation.* 1966;34: 553-5.
- 9 Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2007; 88 (Supl. I):2-19.
- 10 D'Agostinho, RBSr, Vasan, RS, Pencina, MJ, Wolf, PA, Cobain M, Massaro, JM. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care- The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53.

11 Campos, BAG, Filho, WCP. Estenose de Carótida Extracraniana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;83:528-32.

12 Polak, JF, Pencina, MJ, Pencina, KM, O'Donnell, CJ, Wolf, PA, D'Agostino, R BSr. Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *N engl j med*. 2011;365:213-21.

13 Jahromi, AS, Cinà, CS, Liu Y, Clase, CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2005;41:962-972.

14 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

15 Grant, EG, Benson, CB, Moneta, GL, Alexandrov, AV, Baker, JD, Bluth, EI, et al. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229:340-6.

16 Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1): 1-51.

17 De Pádua Netto, MV, Bonfim, TC, Costa, EN, De Lima, HV, Netto, LC. Cardiovascular Risk Estimated in Renal Transplant Recipients with the Framingham Score. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44:2337-40.

18 Rakhit, DJ, Armstrong, KA, Beller E, Isbel, NM, Marwick, TH. Risk stratification of patients with chronic kidney disease: results of screening strategies incorporating clinical risk scoring and dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J*. 2006;152:363-70.

19 De Freitas P, Piccinato, CE, Martins, PW, Filho, FM. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *J Vasc Bras*. 2008; 7:298-307.

20 Akolekar D, Forsythe, JLR, Oniscu, GC. Impact of patient characteristics and comorbidity profile on activation of patients on the kidney transplantation waiting list. *Transplantation Proceedings*. 2013; 45:2115-22.

21 Ducloux D, Kazory A, Chalopin, JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.* 2004; 66:441-7.

22 Polak, JF, Szklo M, Kronmal, RA, Burke, GL, Shea S, Zavodni, AE, et al. The value of Carotid Artery Plaque and Íntima-Média Thickness for Incident Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2013;2:1-10

23 Schwaiger, JP, Lamina C, Neyer U, König P, Kathrein H, Sturm W, et al. Carotid Plaques and Their Predictive Value for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients Considering Renal Transplantation: A Decade Follow-Up. *American Journal of Kidney Diseases.* 2006;47:888-97.

24 Salvador, PF, Pértega-díaz S, Valdés-cañedo F, Seijo-bestilleiro R, Seoane-pillado T, Fernández-rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC cardiovascular Disorders.* 2011;11:2.

## 4 CONCLUSÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica terminal, porém receptores de transplante renal apresentam uma elevada prevalência de doença aterosclerótica. Os fatores de risco cardiovasculares nesta população são múltiplos e inter-relacionados, sendo as complicações cardiovasculares a principal causa de óbito a longo prazo em pacientes com o funcionamento adequado do enxerto. Encontramos uma prevalência elevada de placas ateroscleróticas carotídeas em nossa amostra semelhante à da população mundial, tanto nos pacientes em lista de espera para o transplante renal, quanto naqueles já submetidos ao procedimento.

Considerávamos que poderíamos ter como diferença entre nossos grupos de estudo três pontos: a terapêutica imunossupressora, o transplante renal e o tempo de diálise prolongado nos pacientes que realizam transplante renal, porém observamos que os pacientes em lista de espera para o transplante renal tem maior média de idade e maior prevalência de diabetes em relação aos transplantados. Assim, os pacientes que realizam o transplante renal tem menor morbidade. Isto sugere mais um aspecto a ser considerado entre os grupos de nossa amostra que pode ter contribuído para não encontrarmos diferença quanto a presença e gravidade de aterosclerose carotídea entre eles.

O escore de risco de Framingham, utilizado para identificar adultos de elevado risco para doença arterial coronariana conforme estudos prévios, subestima o risco na população de nosso estudo. A presença de placa carotídea como demonstrado em estudos de população geral pode ser adicionada a este escore para selecionar os pacientes que se beneficiam de determinada estratégia terapêutica. Encontramos associação entre os fatores de risco tradicionais para aterosclerose avaliados pelo escore de Framingham e a presença de placa carotídea, porém sugerimos que devem existir outros fatores de risco não tradicionais nesta população, os quais não foram possíveis de determinação em estudo de delineamento transversal.

Conforme estudos revisados da literatura, apesar da terapêutica imunossupressora de manutenção exacerbar fatores de risco cardiovasculares tradicionais para aterosclerose, não encontramos associação significativa entre a presença de placas carotídeas e o tipo de esquema imunossupressor. Porém, todos os estudos da literatura consultada foram observacionais, o que pode não ter sido suficiente para esta avaliação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBUD-FILHO, M. et al. **A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient.** Transplantation, v. 83. Suppl. 8, p. 1-22. April. 2007

ABECASSIS, M. et al. **Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference.** Clin J Am Soc Nephrol, v.3, n. 2, p.471-80, March. 2008.

ABEDINI, S. et al. **Inflammation in renal transplantation.** Clin J Am Soc Nephrol, v.4, n. 7 p. 1246-54, July. 2009

ADAMS, H.P.J. et al. **Stroke in renal transplant recipients.** Arch Neurol, v.43, n.2, p.113-5, Feb. 1986.

AKOLEKAR, D.; FORSYTHE, J. L. R.; ONISCU, G. C. **Impact of patient characteristics and comorbidity profile on activation of patients on the kidney transplantation waiting list.** Transplantation Proceedings, v.45, n.6, p.2115-22, Jul-Aug. 2013

AMINBAKHSI, A.; MANCINI, G. B. **Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review.** Clin Invest Med, v.22, n.4, p.149-57, Aug. 1999.

AREND, S. M. et al. **Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up.** Nephrol Dial Transplant, v.12, n.8, p. 1672-9, Aug. 1997.

ARNADOTTIR, M. et al. **Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation.** Kidney Int, v.54, n.4, p. 1380-4, Oct. 1998.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012).** Registro Brasileiro de transplantes, veículo oficial da associação brasileira do transplante de órgãos, Ano XVIII, número 4. Disponível em: <[http:// www. abto.org.br. htm](http://www.abto.org.br.htm)> Acesso em 5 de dezembro de 2012.

BALDASSARRE, D. et al. **Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors.** Stroke, v.31, n.10, p. 2426-30, Oct. 2000.

BERG, A. L.; NILSSON-EHLE, P. **ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease.** *Kidney Int*, v.50, n.2, p. 538-42, Aug. 1996.

BOOTS, J. M. M. et al. **Effect of Immunosuppressive Agents on Long-Term Survival of Renal Transplant Recipients - Focus on the Cardiovascular Risk.** *Drugs*, v. 64, n.18, p. 2047-2073, 2004.

BUNNAPRADIST, S.; DANOVIATCH, G. M. **Evaluation of adult kidney transplant candidates.** *Am J Kidney Dis*, v. 50, n. 5, p. 890-8, Nov. 2007.

CAMPOS, B. A. G.; FILHO, W. C. P. **Estenose de Carótida Extracraniana.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 83, n. 6, p. 528-32, Dez. 2004.

COFAN, F. et al. **Impact of carotid atherosclerosis as assessed by B-mode ultrasonography on the evolution of kidney transplantation.** *Transplant Proc*, v. 39, n.7, p.2236-8, Sep. 2007.

COFAN, F. et al. **Increased prevalence of carotid and femoral atherosclerosis in renal transplant recipients.** *Transplant Proc*, v. 33, n. 1-2, p. 1254-6, Feb-Mar. 2001.

COLLINS, A. J. et al. **Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report:** atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, v. 42, n. 6, Suppl. 5, p. 1-230, Dec. 2003

D'AGOSTINHO, R. B. et al. **General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care-** The Framingham Heart Study. *Circulation*, v. 117, n. 6, p. 743-53, Feb. 2008.

DANOVIATCH, G. M. **Evaluation of potential renal transplantation.** In: *Handbook of Kidney Transplantation*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

DE MATTOS, A. M. et al. **Cardiovascular events following renal transplantation:** role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int*, v. 70, n. 4, p. 757- 64 , Aug. 2006.

DE PÁDUA NETTO, M. V. et al. **Cardiovascular Risk Estimated in Renal Transplant Recipients with the Framingham Score.** *Transplantation Proceedings*, v. 44, n.8, p. 2337-40, Oct. 2012.

DRACHENBERG, C. B. et al. **Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine:** morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*, v. 68, n. 3, p. 396 - 402, Aug. 1999.

DAWBER, T. R.; KANNEL, W. B. **The Framingham Study:** an epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation*, v. 34, n. 4, p. 553-5, Oct. 1966.

DUCLOUX, D.; KAZORY, A.; CHALOPIN, J. M. **Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients:** a prospective study. *Kidney Int*, v. 66, n. 1, p. 441-7, Jul. 2004.

FINK, J. C. et al. **Chronic kidney disease as an underrecognized threat to patient safety.** *Am J Kidney Dis*, v.53, n. 4, p. 681-8, Apr. 2009.

FREITAS, P. et al. **Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler:** associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *J Vasc Bras*, v. 7, n. 4, p. 298-307, Dez. 2008.

GASTON, R. S. et al. **Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease:** a task force report. *Am J Kidney Dis*, v. 44, n. 3, p. 529-42, Sep. 2004.

GRANT, E. G. et al. **Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis—**Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, v. 229, n.2, p. 340-6, Nov. 2003.

HAILEPERN, S. M. et al. **Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age:** Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*, v. 18, n.7, p. 2205- 13, Jul. 2007.

HALLORAN, P. F. **Imunossuppre drugs for kidney transplantation.** *N Engl J Med*, v. 351, n. 26, p. 2715- 29, Dec.2004.

HALLORAN, P. F. et al. **Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients:** a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplant*, v. 63, n.1, p.39-47, Jan. 1997.

JAHROMI, A. S. et al. **Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis:** a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*, v. 41, n. 6, p. 962-972, Jun. 2005.

JAMES, M. T. et al. **Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study.** *Lancet*, v. 376, n. 9758, p. 2096-103, Dec. 2010.

KASISKE, B. L. **Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients.** *Am J Med*, v. 84, n. 6, p. 985-92, Jun. 1988.

KASISKE, B. L. et al. **Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.** *Am J Transplant*, v. 4, Suppl. 7, p.13-53, March. 2004.

KASISKE, B.L. et al. **The evaluation of renal transplant candidates - Clinical Practice Guidelines.** *Am J Transplant*, v. 1, Suppl 2, Mar. 2002.

KASISKE, B.L. et al. **Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.** *Am J Transplant*, v. 3, n.2, p. 178-85, Feb. 2003.

KAZATCHKINE, M. D.; BELLON, B.; KAVERI, S. V. **Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin (IVIG).** *Mult Scler*, v.6, Suppl. 2, p. 24-26, Oct. 2000.

KNOLL, G. et al. **Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation.** *CMAJ*, v. 173, n. 10, p. 1181-4, Nov. 2005.

KUSTER, G. M. et al. **Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins.** *Transplantation*, v. 57, n. 10, p.1479-83, May. 1994.

LA ROSA, J. C.; HE, J.; VUPPUTURI, S. **Effect of Statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *JAMA*, v. 282, n. 24, p. 2340-6, Dec. 1999.

LENTINE, K. L.; BRENNAN, D.C.; SCHNITZLER, M.A. **Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation.** *J Am Soc Nephrol*, v. 16, n. 2, p. 496-506, Feb. 2005.

LEVEY, A. S. et al. **National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.** *Ann Intern Med*, v. 139, n. 2, p. 137-47, Jul. 2003.

LEVEY, A.; CORESH, J. **Chronic kidney disease**. *Lancet*, v. 379, n. 9811, p. 165-80, Jan. 2012.

LOCATELLI, F.; POZZONI, P.; DEL VECCHIO, L. **Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease**. *J Am Soc Nephrol*, v. 15, Suppl. 1, p. 25-9, Jan. 2004.

LORENZ, M.W. et al. **Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range; prospective data from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS)**. *Stroke*, v. 37, n. 1, p.87-92, Jan. 2006.

MAHONEY, J. et al. **Coronary artery disease is the major late complication of successful transplantation**. *Clin Transplant* 1990; v. 4, p. 129-35.

MANGE, K. C.; JOFFE, M.M.; FELDMAN, H.I. **Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors**. *N Engl J Med*, v. 344, n. 10, p. 726-31, Mar. 2001.

MEIER-KRIESCHE, H. U.; BALIGA, R.; KAPLAN, B. **Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation**. *Transplantation*, v. 75, n. 8, p. 1291-5, Apr. 2003.

MERLO, I.; BRITO, C. J.; SILVA, R. M. **Lesões obstrutivas das carótidas extracranianas**. In: Brito CJ, Duque A, Merlo I, Silva RM, et al. *Cirurgia vascular*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report**. *Circulation*, v. 106, n. 25, p. 3143-421, Dec. 2002

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification**. *Am J Kidney Dis*, 39(2 Suppl 1):S1-266, Feb 2002; 39:S1.

OJO, A. O. **Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention**. *Transplantation*, v. 82, n. 5, p. 603-11, Sep. 2006

PEDERSEN, T. R. et al. **Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** *Circulation*, v. 97, n. 15, p.1453-60, Apr. 1998.

PILMORE, H. **Cardiac assessment for renal transplantation.** *Am J Transplant*, v. 6, n. 4, p. 659-65, Apr. 2006.

PITA-FERNÁNDEZ, S. et al. **Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol.** *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 11, n. 2, Jan. 2011.

PLETCHER, M. J. et al. **Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering.** *Ann Intern Med*, v. 150, n. 4, p. 243–54, Feb. 2009.

POLAK, J. F. et al. **Carotid-Wall Intima–Media Thickness and Cardiovascular Events.** *N Engl. J Med*, v. 365, n. 3, p. 213-21, Jul. 2011.

POLAK, J. F. et al. **The value of Carotid Artery Plaque and Íntima-Média Thickness for Incident Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.** *J. Am. Heart Assoc*, v. 2, n. 2, Apr. 2013.

RAKHIT, D. J. et al. **Risk stratification of patients with chronic kidney disease: results of screening strategies incorporating clinical risk scoring and dobutamine stress echocardiography.** *Am. Heart J*, v. 152, n. 2, p. 363-70, Aug. 2006.

ROSS, R. **Atherosclerosis: an inflammatory disease.** *N Engl. J Med*, v. 340, n. 2, p. 115-26, Jan. 1999

ROSTAND, S.; RUTSKY, E. **Coronary artery disease in end-stage renal disease.** In: *Principles and Practice of Dialysis*, Henrich, WL (Ed), Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

SABETI, S. et al. **Quantification of internal carotid artery stenosis with duplex US: comparative analysis of different flow velocity criteria.** *Radiology*, v. 232, n. 2, p. 431-9, Aug. 2004.

SALVADOR, P. F. et al. **Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol.** *BMC cardiovascular Disorders*, v.11, p.2, Jan. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.** Arq. Bras. Cardiol. 95 (1 supl.1): 1-51, 2010.

SPOSITO, A. C. et al. **IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 88, Supl. I, p. 2-19, Abril. 2007.

STEVENS, L. A. et al. **Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate.** N Engl J Med, v. 354, n. 23, p. 2473-83, Jun. 2006.

SUTHANTHIRAN, M.; STROM, T. B. **Renal transplantation.** N Engl J Med, v. 331, n. 6, p. 365-76, Aug, 1994.

STOCK, P. G. et al. **Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients.** N Engl J Med 2010; 363:2004.

SCHWAIGER, J. P. et al. **Carotid Plaques and Their Predictive Value for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients Considering Renal Transplantation: A Decade Follow-Up.** American Journal of Kidney Diseases, v. 47, n. 5, p. 888-97, May. 2006.

TEXTOR, S. C. et al. **Cyclosporine-induced hypertension after transplantation.** Mayo Clin Proc, v. 69, n. 12, p. 1182-93, Dec. 1994.

WILSON, P. W. F. et al. **Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.** Circulation, v. 97, n. 18, p. 1837-47, May. 1998.

WOODLE, E.S. et al. **A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy.** Ann Surg, v. 248, n. 4, p. 564-77, Oct. 2008.

WU, C. et al. **Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival.** J Am Soc Nephrol, v. 16, n. 11, p. 3437-44, Nov. 2005.

XUE, J. L. et al. **Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010.** J Am Soc Nephrol, v. 12, n. 12, p. 2753-8, Dec. 2001.

YUSUF, S. et al. **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study):** case-control study. *Lancet*, v. 364, n. 9438, p. 937-52, Sep. 2004.

## ANEXOS

### Anexo 9.1- Ficha para coleta de dados

Nome:  
SAME: Idade/Data de Nascimento: Sexo:  
Telefone: Data:

Patologias e Tratamento:

Fármacos utilizados pré-transplante:

Causa da Insuficiência Renal:

Fatores de Risco Cardiovasculares:

HAS  Tabagismo Atual  Dislipidemia  IMC  $\geq$  30  HF + para DCV  DM

Laboratório Pré- Transplante:

CT: HDL: LDL: TG: GJ: Cr: Ur:

Pré-Transplante: Peso: Altura: IMC: PA:

Tipo e Tempo de terapia dialítica (meses):

Manifestações de Aterosclerose:

Angina  IAM  AIT/AVC  Claudicação Intermitente  Nenhuma

Exames positivos para Aterosclerose ou DCV:

Cintilografia Miocárdica  Arteriografia  Eco-stress  Cateterismo cardíaco  
 Eco de carótidas  Nenhum

Procedimentos de Revascularização já realizados:

CRM  angioplastia  Bypass  Endarterectomia  Nenhum

Realizou Transplante Renal ( ) DATA:

Doador ( ) Cadáver ( ) Vivo

Fármacos Imunossupressores:

Azatioprina- tempo de uso-

Ciclosporina- tempo de uso-

Corticosteróides- tempo de uso-

Tacrolimus- tempo de uso-

Micofenolato- tempo de uso-

Rapamicina- tempo de uso-

Outro → tempo de uso-

Se trocado esquema imunossupressor, por qual foi substituído, motivo da substituição e data:

Medicamentos em uso pós- transplante:

Dados após Transplante:

PA:                                  Peso:                                  IMC:

CT:                  HDL:                  LDL:                  TG:                  GJ:                  Cr:                  Ur:

Fatores de Risco após o Transplante:

HAS  Tabagismo Atual  Dislipidemia  IMC  $\geq$  30  HF + para DCV  DM

Manifestações de Aterosclerose após Transplante:

Angina  IAM  AIT/AVC  Claudicação Intermitente  Nenhuma

Exames positivos para Aterosclerose ou DCV após o Transplante:

Cintilografia Miocárdica  Arteriografia  Eco-stress  Cateterismo cardíaco

Eco de carótidas  Nenhum

Procedimentos de Revascularização já realizados após o Transplante:

CRM  angioplastia  Bypass  Endarterectomia  Nenhum

SCORE DE FRAMINGHAM: \_\_\_\_\_%                                  RISCO:

DATA E RESULTADO DO ECO-DOPPLER DE CARÓTIDAS:

Anexo 9.2 - <sup>2</sup>Escore de risco de Framingham

	<b>HOMENS</b>	<b>MULHERES</b>
<b>Idade (anos)</b>		
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>		
< 160	-3	-2
160-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	1
≥280	3	3
<b>HDL colesterol (mg/dl)</b>		
<35	2	5
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
≥60	-1	-3
<b>PAS      PAD</b> (mm/Hg)		
< 120      <80	0	-3
120-129      80-84	0	0
130-139      85-89	1	0
140-159      90-99	2	2
≥160      ≥100	3	3
<b>Diabetes</b>		
Não	0	0
Sim	2	4
<b>Tabagismo</b>		
Não	0	0
Sim	2	2

<sup>2</sup> Adaptado da IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

ESCORE EM PONTOS (Homens)	RISCO EM 10 ANOS	GRAU DO RISCO
-1	2%	BAIXO
0	3%	BAIXO
1	3%	BAIXO
2	4%	BAIXO
3	5%	BAIXO
4	7%	BAIXO
5	8%	BAIXO
6	10%	MODERADO
7	13%	MODERADO
8	16%	MODERADO
9	20%	MODERADO
10	25%	ALTO
11	31%	ALTO
12	37%	ALTO
13	45%	ALTO
$\geq 14$	$\geq 53\%$	ALTO
ESCORE EM PONTOS (Mulheres)	RISCO EM 10 ANOS	GRAU DO RISCO
-2	1%	BAIXO
-1	2%	BAIXO
0	2%	BAIXO
1	2%	BAIXO
2	3%	BAIXO
3	3%	BAIXO
4	4%	BAIXO
5	4%	BAIXO
6	5%	BAIXO
7	6%	BAIXO
8	7%	BAIXO
9	8%	BAIXO
10	10%	MODERADO
11	11%	MODERADO
12	13%	MODERADO
13	15%	MODERADO
14	18%	MODERADO
15	20%	MODERADO
16	24%	ALTO
$\geq 17$	$\geq 27\%$	ALTO

### **Anexo 9.3 – Termo de consentimento livre e esclarecido**

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar como voluntário(a) de uma pesquisa. Este termo lhe trará informações sobre o estudo a ser realizado e caso você compreenda todas as informações e aceite participar, preencha os dados do final deste termo. Caso você não aceite participar não será penalizado(a), nem perderá o acompanhamento no Hospital Universitário de Santa Maria.

Este documento é composto por duas vias: uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título: Investigação da Doença Aterosclerótica nos pacientes transplantados renais e na lista de espera em acompanhamento ambulatorial

Pesquisador responsável: Paulo Fernando Dotto Bau

Telefone para contato: 55 99471847

Pesquisadores participantes: Ângela Quatrin Campagnolo, Felipe da Silva Souza, Alexandre Antônio Naujorks, Mateus Diniz Marques e Henry M. Pansard.

A pesquisa busca determinar a presença e a gravidade da doença aterosclerótica em pacientes com doença renal. A doença aterosclerótica é a responsável por algumas doenças que são causa importante de adoecimento e também de morte como o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a doença arterial periférica. Nosso objetivo nesta pesquisa é investigar se os pacientes submetidos ao transplante renal apresentam maior gravidade da doença aterosclerótica quando comparados aos indivíduos com doença renal crônica em tratamento conservador.

Você está sendo convidado(a) a realizar uma entrevista no dia de sua consulta no ambulatório de transplante renal do Hospital Universitário de Santa Maria, respondendo a algumas perguntas e fornecendo alguns dados para sua identificação. Após, você receberá um pedido de ecografia com doppler (ultrassonografia) de artérias carótidas (vasos que se encontram na região do pescoço). A ecografia com doppler de artérias carótidas será feita no setor de métodos gráficos do Hospital Universitário de Santa Maria por profissional capacitado. É um exame indolor, baseado em ecografia (um tipo de ultrassom) e sem riscos

para sua saúde. O tempo de duração previsto para a sua participação na pesquisa é aquele necessário para a realização da entrevista e da ecografia.

Caso seja constatada alguma alteração em seu exame, você será informado(a) e encaminhado(a) para um serviço de referência.

Como voluntário(a), você tem o direito de não participar ou de se retirar do estudo a qualquer momento sem qualquer punição.

Os dados coletados serão utilizados em conjunto com o das outras pessoas que realizaram a pesquisa para avaliação do estudo e para publicações científicas. Sua identidade será mantida em sigilo. Você tem direito de acesso a seus dados e pode retirá-los da pesquisa caso seja a sua vontade. Você não precisará pagar pela ecografia com doppler e também não receberá nenhuma recompensa ou valor financeiro pela sua participação na pesquisa.

**DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO**

Eu,....., RG..... e CPF....., após ter as informações sobre a pesquisa e esclarecer minhas dúvidas, concordo em participar do estudo “Investigação da doença aterosclerótica nos pacientes transplantados renais e na lista de espera em acompanhamento ambulatorial”

Santa Maria,.....de.....de.....

-----

Assinatura do participante

-----

Professor Responsável: Paulo Fernando Dotto Bau

-----

Pesquisador que obteve o consentimento

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa- UFSM- Cidade Universitária- Bairro Camobi, Av. Roraima, nº 1000- CEP: 97.105.900 Santa Maria-RS. Telefone: (55) 3220-9362- Fax: (55) 3220-8009. Email: comiteeticapesquisa@smail.ufsm.br. Web: www.ufsm.br/cep.

## Anexo 9.4 – Carta de Aprovação do CEP

	<p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243</p>	
--	--	---	--

### CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

**Título:** Investigação da Doença Aterosclerótica nos Pacientes Transplantados Renais em Acompanhamento Ambulatorial no HUSM.

**Número do processo:** 23081.017155/2011-47

**CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética):** 0375.0.243.000-11

**Pesquisador Responsável:** Paulo Fernando Dotto Bau

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê.

O pesquisador deve apresentar ao CEP:

**Janeiro/2013 - Relatório parcial**

**Agosto/2013 - Relatório final**

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

**DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO:** 13/12/2011

Santa Maria, 15 de Dezembro de 2011.

Félix A. Antunes Soares

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-UFSM  
Registro CONEP N. 243.