



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Renata Isa Santoro De Pieri

Fatores associados ao aumento do Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo em Crianças e Adolescentes com Doença Renal Crônica Classes III, IV e V causada por Má Formação do Trato Urinário

CAMPINAS

2017

Renata Isa Santoro De Pieri

Fatores associados ao aumento do Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo em Crianças e Adolescentes com Doença Renal Crônica Classes III, IV e V causada por Má Formação do Trato Urinário

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de concentração em Pediatria.

ORIENTADOR: PROF(A). DR(A). VERA MARIA SANTORO BELANGERO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO RENATA ISA SANTORO DE PIERI, E ORIENTADO PELA
PROF^a. DR^a. VERA MARIA SANTORO BELANGERO.

CAMPINAS

2017

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

Sa59f Santoro De Pieri, Renata Isa, 1977-
Fatores associados ao aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo em crianças e adolescentes com doença renal crônica classes III, IV e V causada por má formação do trato urinário / Renata Isa Santoro De Pieri. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Vera Maria Santoro Belangero.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Hipertrofia ventricular esquerda. 3. Sistema urinário - Anormalidades. I. Belangero, Vera Maria Santoro, 1952-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Factors associated with increased left ventricular mass index in children and adolescents with chronic kidney disease in stages III, IV and V caused by congenital abnormalities of kidney urinary tract

Palavras-chave em inglês:

Renal insufficiency, Chronic

Hypertrophy, Left ventricular

Urinary tract, Abnormalities

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Vera Maria Santoro Belangero [Orientador]

Paulo César Koch Nogueira

Thiago Quinaglia Araújo Costa e Silva

Data de defesa: 27-11-2017

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

RENATA ISA SANTORO DE PIERI

Orientador (a) PROF(A). DR(A). VERA MARIA SANTORO BELANGERO

MEMBROS:

- 1. PROF(A). DR(A). VERA MARIA SANTORO BELANGERO**
- 2. PROF(A). DR(A). PAULO CÉSAR KOCH NOGUEIRA**
- 3. PROF(A). DR(A). THIAGO QUINAGLIA ARAÚJO COSTA SILVA**

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 27 de novembro de 2017

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à Fortunato Santoro, por ter me dado a oportunidade do conhecimento em medicina e pelo excelente exemplo profissional.

AGRADECIMENTOS

Especialmente e com muito carinho agradeço à minha orientadora, Dra. Vera Maria Santoro Belangero, pela disponibilidade, atenção, carinho e principalmente paciência a mim dedicada neste trabalho. Obrigada Dra. Vera.

À minha mãe, Elisabetta Renzo, por ter cuidado dos meus filhos, Francisco e Laura, para que eu pudesse estudar os artigos e escrever a dissertação com atenção. Ao meu marido, José Vicente De Pieri, por me ensinar a otimizar o pouco tempo que tenho para os estudos e por sempre valorizar meu desejo em aprender.

À toda equipe médica da nefrologia pediátrica, pelo entusiasmo e carinho.

RESUMO

INTRODUÇÃO – Alterações cardiovasculares são sequelas frequentes em portadores de doença renal crônica (DRC). As complicações são acompanhadas de modificações cardíacas estruturais, sendo o aumento da massa ventricular esquerda uma das mais precoces. **OBJETIVOS** – analisar o índice da massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e seus fatores associados com dados clínicos e laboratoriais em crianças e adolescentes com diagnóstico de DRC secundária a má formação do trato urinário (MFTU). **SUJEITOS E MÉTODOS** – Estudo transversal, com inclusão de dados retrospectivos em pacientes entre 5 e 18 anos com DRC classes III, IV, e V. Ecodopplercardiograma, Ultrassom de Carótidas e revisão dos prontuários foram realizados para informações clínicas e laboratoriais. **RESULTADOS** - Avaliados 53 pacientes, 28 (52,8%) meninos. Idade média 10,66 anos ($\pm 3,6$). O aumento do IMVE ocorreu em 17 pacientes (32%) e foi significativamente associado à classe V ($p=0,006$;OR=6,53;IC=1,59-26,8), à anemia ($p=0,02$;OR=3,93;IC=1,14-13,53) e com aumento de LDL-colesterol ($p=0,04$;OR=4,36;IC=1,03-18,39). A análise de regressão logística mostrou que somente a classe V associou-se significativamente ao aumento do IMVE. Hipertensão arterial, oligúria, hipoalbuminemia, ritmo de perda da função renal e medida da espessura da íntima-média da carótida não apresentaram associação estatisticamente significativa. **CONCLUSÃO** – Nas crianças e adolescentes com diagnóstico de DRC secundária a MFTU, estar na classe V, a vigência de anemia e o aumento de LDL-colesterol aumentam significativamente o risco de aumento do IMVE.

Palavras-chave: doença renal crônica, hipertrofia ventricular esquerda, má formação do trato urinário.

ABSTRACT

INTRODUCTION - Cardiovascular disorders are frequent sequelae in patients with chronic kidney disease (CKD). Structural heart changes and increased left ventricular mass accompany complications. **OBJECTIVES** - To analyze the left ventricular mass index (LVMI) and its relationship with clinical and laboratory data in children and adolescents diagnosed with CKD secondary to malformation of the urinary tract (MFTU). **SUBJECTS AND METHODS** - A retrospective study was cross-sectional in patients between 5 and 18 years with CKD stages III, IV, and V. Doppler echocardiogram, Carotid Ultrasound and reviewing medical records were performed for clinical and laboratory information. **RESULTS** - Evaluated 53 patients, 28 (52.8%) boys. Average age 10.66 years (± 3.6). The increase of LVMI occurred in 17 patients (32%) and was significantly associated with stage V ($p = 0.006$; OR = 6.53, CI = 1.59 to 26.8), anemia ($p = 0.02$; OR = 3.93, CI = 1.14 to 13.53) and increased LDL-cholesterol ($p = 0.04$, OR = 4.36, CI = 1.03 to 18.39). The logistic regression analysis showed that only the stage V was significantly associated with increased LVMI. Hypertension, oliguria, hypoalbuminemia, a slowing of kidney function and measure the thickness of the carotid intima-media showed no statistically significant association. **CONCLUSION** - In children and adolescents diagnosed with CKD secondary to MFTU, be in the stage V, duration of anemia and increased LDL-cholesterol significantly increase the risk of increased LVMI.

Keywords: chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, malformation of the urinary tract.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da amostra em consulta clínica.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, ao escore z de estatura/idade e classes da Doença Renal Crônica. Significância se $p < 0,05$.

Tabela 3. Apresentação dos valores laboratoriais em média, desvio padrão (DP), número de casos com valores dentro da normalidade (n) e número de casos com valores alterados para a variável (n) na casuística estudada.

Tabela 4. Resultados Ecocardiográficos.

Tabela 5. A apresentação das variáveis laboratoriais e clínicas foram descritas da seguinte forma: na primeira linha em valores de média e desvio padrão (SD). Para o cálculo do p, foram utilizados os elementos da segunda linha com os valores de normalidade e %; na terceira linha com os valores em que apresentaram alteração e; nas colunas ao IMVE normal ou aumentado. Significância estatística se $p < 0,05$.

Tabela 6. Análise de regressão logística com variáveis significantes ao qui-quadrado.

LISTA DE SIGLAS , SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

MFTU – Má Formação do Trato Urinário

DCV – Doença Cardiovascular

DRC – Doença Renal Crônica

DMO – Doença Mineral-Óssea

PCR – Proteína C Reativa

LDL – lipoproteína de baixa densidade

HDL – lipoproteína de alta densidade

HVE – Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

MVE – Massa do Ventrículo Esquerdo

FGF-23 – Fator de Crescimento de Fibroblasto 23

IMVE – Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo

PTH – Paratormônio intacto

TSH – Hormônio Tireotrófico

FG – Filtração Glomerular

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
OBJETIVOS	17
SUJEITOS E MÉTODOS	17
RESULTADOS	21
DISCUSSÃO	27
LIMITAÇÕES	29
CONCLUSÃO	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	37
ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	38

INTRODUÇÃO

A má formação do aparelho urinário (MFTU) é o terceiro sistema mais afetado por alterações congênitas, precedido pelos sistemas nervoso central e cardiovascular. A grande maioria das anormalidades do trato urinário tem pouco efeito no feto, mesmo as mais letais, uma vez que a placenta administra a função homeostática renal, porém, após o nascimento essas anormalidades são de principal importância pois acarretam em disfunção do órgão e muitas vezes ao óbito⁽¹⁾. A MFTU ocorre em 1 a cada 500 nascidos vivos e constitui aproximadamente 30% de todas as anomalias identificadas no período pré-natal. Anomalias congênitas do rim e do trato urinário são causas comuns de insuficiência renal crônica em crianças e as evidências demonstram que, estas anormalidades, predispõem ao desenvolvimento de hipertensão arterial e doenças cardiovasculares⁽²⁾.

Os fatores de risco para maior mortalidade no grupo de pacientes com MFTU são suas comorbidades e o longo tempo de hipertensão arterial. As duas maiores causas de mortalidade em crianças com MFTU e que estão em terapia dialítica são as doenças cardiovasculares e as infecções, sendo 30 a 40% e 20 a 50% respectivamente⁽³⁾.

A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morte na população em geral e a principal causa de incapacidade no Brasil e no mundo, determinando um impacto médico, social e econômico de grande magnitude⁽⁴⁻⁵⁾. Alguns estudos dedicaram-se à avaliação e à prevenção dos fatores de risco cardiovasculares na infância e adolescência, sendo o principal deles o de Bogalusa, realizado nos Estados Unidos, que explora os fatores predisponentes que se iniciam na infância para o desenvolvimento da DCV e avalia os fatores genéticos e ambientais que podem contribuir para a doença cardíaca estabelecida na fase adulta⁽⁶⁾. Em grupos de alto risco, como pacientes com doença renal crônica (DRC), a DCV é a maior causa de mortalidade e morbidade⁽⁷⁾. Adultos jovens, que desenvolvem insuficiência renal crônica durante a infância, têm significativa diminuição da expectativa de vida, porém, melhorias nas modalidades terapêuticas propiciaram maior sobrevida e conseqüentemente possibilidade de maior atenção às complicações secundárias não renais, como a cardiovascular e, assim, tratá-las precocemente.

O aparecimento precoce da DCV em pacientes com DRC é atribuído a uma combinação de alguns processos que levam a disfunção endotelial como a arteriosclerose, a aterosclerose, alterações hematológicas, distúrbios minerais, hipertensão arterial e outros⁽⁸⁾. A arteriosclerose é um espessamento ou enrijecimento difuso de grandes e médias artérias que ocorre em ambas as camadas: média e íntima, observada em diferentes condições. A aterosclerose é a forma de arteriosclerose que causa lesões focais características na íntima de artérias de grande e médio calibre⁽⁹⁾. Os dois processos ocorrem juntos e estão relacionados ao progressivo enrijecimento do

tronco arterial, estreitamento de alguns sítios específicos e risco de aterotrombose⁽¹⁰⁾. A arterioesclerose em pacientes com DRC pode se apresentar ainda de outra forma, a arterioesclerose de Moenckeberg, sendo esta uma arteriopatia que cursa com alterações metabólicas como uremia e distúrbio do cálcio e fósforo, caracterizando excessiva calcificação vascular (depósitos de cálcio ao longo da túnica média) e formação de cristais de hidroxapatita em placas ateroscleróticas intimaes⁽¹¹⁻¹²⁾. Dentro dessa idéia, as anormalidades do metabolismo mineral, na DRC, podem potencializar o encontro de arterioesclerose.

Em crianças com DRC o balanço mineral e endócrino necessários ao bom desenvolvimento é alterado e uma constelação de fatores convergem para o surgimento do distúrbio mineral e ósseo (DMO). Além das alterações no tecido ósseo (expressada como deformidades e retardo de crescimento), o distúrbio mineral pode favorecer a calcificação no sistema cardiovascular, representando um dos principais fatores de risco para a doença cardíaca, a principal causa de mortalidade na DRC da criança e do adulto. A prevalência do DMO em crianças e adolescentes é muito elevada, ocorrendo em 22% em crianças com DRC estágio 2 e 3, em 38% no estágio 3 e na maioria das crianças em diálise⁽¹³⁾. A acidose metabólica crônica, presente nas fase iniciais da DRC por tubulopatias ou mais tardiamente por perda de massa renal, aumenta a perda óssea de cálcio, inibe a atividade osteoblástica, aumenta a osteoclástica, diminui a incorporação de hidroxapatita e causa resistência ao hormônio de crescimento, favorecendo a DCV⁽¹⁴⁾.

Além do DMO, a anemia é a principal anormalidade hematológica em crianças com DRC e está associada ao aumento da morbidade, mortalidade, comprometimento cardiovascular e redução na qualidade de vida. Sua prevalência é de 35 a 40% dos pacientes. A anemia apresenta-se do tipo normocrômica e normocítica, e é definida como nível de hemoglobina reduzido, de ocorrência precoce (classe III da DRC), sendo sua principal causa a deficiência da eritropoetina e, em menor grau, a hemólise, a presença de inibidores urêmicos, as perdas, o hiperparatireoidismo e as deficiências de ferro, folato ou vitamina B12⁽¹⁵⁾. A anemia na DRC determina consequências como a redução da capacidade aeróbica, na função cognitiva, é um fator de risco para a ocorrência da hipertrofia do ventrículo esquerdo e fator precipitante da insuficiência cardíaca congestiva. A anemia possui uma relação com o aumento da massa ventricular cardíaca e é responsável pelo aumento crônico do volume cardíaco. Essa relação é explicada pela diminuição da massa dos eritrócitos e da viscosidade sanguínea levando à diminuição da resistência periférica, o que resulta no aumento do retorno venoso e assim, do volume intracardíaco. Outra causa é a redução da oferta de oxigênio levando ao recrutamento de novos vasos, angiogênese, em condições crônicas resultando em aumento da frequência cardíaca e do volume ventricular. O tratamento da anemia é um importante fator de melhora do estado funcional cardíaco e resulta em redução da hipertrofia ventricular esquerda⁽¹⁶⁾.

Outro fator conhecido a elevar o de risco cardiovascular é o aumento da uricemia. O ácido úrico possui sua excreção 2/3 por via renal e 1/3 por via gastrointestinal. A redução da filtração glomerular em indivíduos com DRC resulta em hiperuricemia, causando aumento do estresse oxidativo das células, inflamação endotelial e aceleração do processo de arteriosclerose⁽¹⁷⁾. A literatura tem consistentemente demonstrado forte associação entre nível de ácido úrico como fator independente de mortalidade cardiovascular. A associação é mais forte em mulheres e predominante em indivíduos da raça negra⁽¹⁸⁾.

Em 1982 foi observada a ligação entre a Proteína C Reativa (PCR), a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e seu aumento da atividade inflamatória e aterosclerótica. A PCR é uma das proteínas de fase aguda, sua concentração sérica aumenta ou diminui em estados inflamatórios e, atualmente, é considerada como indicador independente de doença cardíaca coronária⁽¹⁹⁾.

A medida da espessura da íntima-média das artérias carótidas representa um excelente marcador de aterosclerose subclínica⁽²⁰⁾. O aumento da espessura da íntima-média das artérias, independentemente, contribui para uma alta mortalidade em pacientes em diálise acima de 40 anos de idade e, em crianças na classe II a IV da DRC, o aumento da íntima-média está associado a hipertensão e dislipidemia. Em pacientes pré-dialíticos, o metabolismo anormal do fósforo, cálcio e paratormônio (PTH) tem sido o maior marcador de alteração vascular, assim como o aumento da espessura da íntima-média⁽²¹⁾. No entanto, em pesquisas que se dispuseram a estabelecer valores de normalidade para a medida da íntima-média em crianças, os resultados observados encontraram diferenças durante o crescimento infantil, questionando-se se as variações dos valores representam uma adaptação vascular normal ou se devem ser consideradas como resultado de um processo patológico⁽²²⁻²⁵⁾.

Alterações da estrutura e da função cardíaca são comuns em pacientes com DRC e predizem um pior prognóstico em relação à qualidade e expectativa de vida⁽²⁶⁾. Nos pacientes com DRC a anomalia cardíaca mais comum é a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), que tem sido observada em aproximadamente 75% dos pacientes que irão iniciar o tratamento dialítico⁽²⁷⁾.

A prevalência de HVE em indivíduos adultos com DRC está relacionada ao estágio em que se encontra da insuficiência renal e, sua importância está no aumento da morbidade e mortalidade por ser um fator de risco para arritmias, morte súbita, insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica. A HVE é um importante determinante de sobrevida, sugerindo que, se a hipertrofia ventricular puder ser reduzida nos pacientes com DRC, isso resultará no aumento da sobrevida⁽²⁸⁾.

A HVE é um mecanismo adaptativo do coração em resposta a um aumento de sua atividade ou sobrecarga. As causas da hipertrofia apresentam-se de três formas: 1- por aumento da necessidade metabólica levando ao aumento do débito cardíaco como nos exercícios físicos, indução hormonal, anemia e fístulas arteriovenosas; 2- por aumento da carga pressórica e do

volume como na hipertensão arterial, doença renal, estenose aórtica, coarctação de aorta, lesões orovalvares, doenças cardíacas congênitas que levam ao hiperfluxo e; 3- por causa genética intrínseca como nas hipertrofias idiopáticas^(29,30).

O aumento do trabalho cardíaco gera aumento da massa cardíaca devido ao crescimento dos miócitos e estroma conjuntivo. Quando relacionado à hipertensão arterial, a hipertrofia ventricular assume importância devido à associação com o aumento do risco de mortalidade, morte súbita, arritmia ventricular, isquemia miocárdica, disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo⁽³¹⁾.

O aumento da massa ventricular esquerda, causado pela hipertrofia, pode ser classificada de duas formas, hipertrofia excêntrica e hipertrofia concêntrica. Na hipertrofia excêntrica existe um aumento da massa secundário ao aumento do comprimento do miócito e do volume ventricular, ocorrendo na presença de sobrecarga de volume, retenção hidrossalina, anemia e fístula arteriovenosa. Na hipertrofia concêntrica existe o aumento da massa ventricular e a redução dos diâmetros cavitários secundária ao aumento da espessura do miócito, sem modificação no volume ventricular e é observada na decorrência de sobrecarga pressórica resultante da hipertensão arterial e arterioesclerose⁽³²⁾. Sem as intervenções que reduzam a sobrecarga do ventrículo esquerdo, ocorre uma dificuldade do ventrículo em se adaptar e conseqüente morte celular e fibrose miocárdica, levando à disfunção, arritmias, dilatação, alteração diastólica e mais hipertrofia compensatória⁽³³⁾.

A HVE pode ser detectada pelo eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma e ressonância nuclear magnética. Na prática clínica, o eletrocardiograma e o ecocardiograma são os mais utilizados, por razões de disponibilidade e, sobretudo, pela relação prognóstica comprovada que prevê o risco cardiovascular aumentado quando a HVE é observada^(34,35).

Uma das formas mais utilizadas de avaliar a repercussão da hipertrofia e medir a massa do ventrículo esquerdo é por meio do ecocardiograma transtorácico, um exame de imagem que realiza medidas como diâmetro do ventrículo esquerdo, espessura do septo interventricular e parede posterior ventricular, medidas estas necessárias para o cálculo e quantificação da massa. O valor da massa do ventrículo esquerdo é o mais utilizada para o diagnóstico de HVE e pode ser indexado para melhor avaliação diagnóstica e prognóstica de crianças com tamanhos diversos. O indexador escore z, que reflete o número de desvios-padrão que a medida obtida está em relação à média, tem sido recomendado como uma das formas mais adequadas para o estudo da massa do ventrículo esquerdo⁽³⁶⁾. A utilização de métodos de investigação complementar, tecnicamente simples, de baixo custo relativo e com boa reprodutibilidade, como o ecocardiograma, traz uma importante contribuição na evolução do conhecimento da doença cardíaca em crianças e adolescentes com DRC e na avaliação de potenciais estratégias de tratamento⁽³⁷⁾.

Em estudos sobre a causa da hipertrofia ventricular em pacientes renais crônicos encontrou-se uma relação com uma proteína nomeada Klotho. A proteína Klotho é produzida no rim e possui implicação em diversos processos biológicos, sendo o mais estudado a sua relação com a longevidade humana. Suas funções incluem regulação do metabolismo energético celular, efeitos antiinflamatórios, anti-oxidativos, modulação no transporte de íons e regulação no metabolismo mineral. Muitos desses efeitos estão relacionados à manutenção da saúde vascular atuando no bloqueio dos fatores de crescimento do endotélio. A Klotho atua em efeito combinado com um hormônio, o fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23), este hormônio é produzido no osso e regula o fosfato e a vitamina D pelos rins⁽³⁸⁾. Em estágios precoces da DRC, onde já existe perda da massa renal, a proteína Klotho encontra-se em baixos níveis séricos e o FGF-23 encontra-se elevado, este quadro resulta em redução da fosfatemia, aumento da fosfatúria, estímulo do sistema renina-angiotensina e produção de marcadores inflamatórios que, em conjunto podem acarretar hipertrofia cardíaca e lesão endotelial vascular⁽³⁹⁾.

Crianças com DRC são pacientes de alto risco para complicações cardiovasculares como hipertensão, HVE, acidentes cerebrovasculares, arteriosclerose e aceleração da doença arterial coronariana. A complicação cardiovascular é uma das principais causas de mortalidade em crianças com DRC em fase terminal⁽⁴⁰⁾. Dados do North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies indicam que, a mortalidade de crianças que entram em terapia de reposição substitutiva é inversamente proporcional à idade que iniciam, sendo apontada a causa cardíaca como a mais frequente⁽⁴¹⁾. A mortalidade por etiologia cardiovascular na população pediátrica com DRC é de cerca de 40%, o que comparativamente, demonstra um aumento de 700% em relação à população geral de crianças saudáveis na mesma faixa etária^(42,43).

Elevada prevalência de HVE tem sido descrita em crianças com DRC e tem considerada importância prognóstica. A HVE desenvolve-se enquanto a insuficiência renal em crianças é leve a moderada e progride com a deterioração da função renal. Cerca de um terço das crianças com insuficiência renal leve a moderada tem o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) aumentada⁽⁴⁴⁾.

Em um estudo prospectivo de dois anos em 31 crianças com DRC nos estágios II, III e IV, Mitsnefes et al mostraram que, uma substancial proporção de crianças apresentou aumento no IMVE quando encontrava-se em fase de indicação do tratamento dialítico⁽⁴⁵⁾. No início da diálise de manutenção, 69 a 82% dos pacientes pediátricos têm evidência de hipertrofia ventricular⁽⁴⁶⁾. A HVE persiste (40 a 75%) durante a manutenção da diálise⁽⁴⁷⁾. Estudos pós-mortem confirmam alta taxa (mais de 50%) de HVE em crianças com DRC terminal⁽⁴⁸⁾. Em outro estudo de Mitsnefes et al descreveu-se a prevalência de HVE em grupo de 49 crianças com DRC e o resultado foi: 19% dos pacientes com HVE no início do estudo e um aumento para 32% após dois anos de acompanhamento⁽⁴⁹⁾.

Uma pesquisa realizada por Schoenmaker et al em 2013 demonstrou implicações importantes afirmando que, a partir do momento da detecção das anormalidades do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma, pode-se diminuir o risco de morte cardíaca precoce através de ajustes na terapêutica, adequação na prescrição dialítica ou medidas dietéticas⁽⁵⁰⁾. Ainda que, o ecocardiograma convencional transtorácico possa subnotificar a presença da HVE, principalmente pelo número reduzido de estudos em crianças e adolescentes, em relação aos estudos em adultos, este deve ser solicitado rotineiramente nas crianças com DRC para fins de reduzir a morbidade e mortalidade frente ao diagnóstico cardíaco⁽⁵¹⁾.

Considerando a necessidade de cuidados específicos em crianças com DRC, o objetivo do presente estudo é identificar fatores (clínicos, laboratoriais e/ou de imagem) associados ao aumento do índice da massa do ventrículo esquerdo, em crianças e adolescentes com diagnóstico de DRC causada por má formação do trato urinário.

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo do presente estudo é identificar fatores associados ao aumento do Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo em Crianças e Adolescentes com Doença Renal Crônica em Classes III, IV e V causada por MFTU.

Objetivos específicos

Analisar o índice de massa do ventrículo esquerdo em função de:

- dados clínicos: pressão arterial.
- dados laboratoriais: hemoglobina, lipidograma, glicemia, albumina, cálcio, fósforo, paratormônio intacto, hormônio estimulador da tireóide, ácido úrico, gasometria venosa para avaliação do bicarbonato e urina 24h.

SUJEITOS E MÉTODO

Estudo transversal, com inclusão de dados retrospectivos.

Foram avaliadas todas as crianças e adolescentes, com idade de 5 a 18 anos, que faziam acompanhamento clínico por pelo menos um ano no ambulatório de Renais Crônicos, do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas, com diagnóstico de DRC estágio III, IV ou V causada por MFTU, no período de outubro de 2010 a outubro de 2013.

Foram excluídos pacientes com outras etiologias de insuficiência renal, presença de quadro agudo da insuficiência renal e pacientes com cardiopatia congênita.

Todos os pacientes em seguimento no ambulatório de Renais Crônicos do Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas são orientados, por meio de medidas terapêuticas específicas e nutricionais de acordo com as Recomendações do KDOQI de acompanhamento de crianças com DRC em tratamento conservador ou dialítico.

O projeto teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com protocolo número 363/2010 e os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dados do prontuário médico - peso (Kg), estatura (cm), a superfície corpórea (m^2) foi calculada pela fórmula de Haycock ($BSA (m^2) = 0.024265 \times Height(cm)^{0.3964} \times Weight(kg)^{0.5378}$) e medida da pressão arterial. Foi obtido o escore z de estatura/idade para determinar o déficit de crescimento, sendo os pacientes classificados como tendo déficit de crescimento quando escore z $\leq -2,0$. Os dados laboratoriais foram coletados na rotina do acompanhamento ambulatorial: hemoglobina, lipidograma, glicemia, albumina, cálcio, fósforo, paratormônio intacto, hormônio estimulador da tireóide, ácido úrico, gasometria venosa para avaliação do bicarbonato e urina 24h.

Classificação da insuficiência renal crônica - seguiu a normatização referendada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia proposta pela American Kidney Foundation, em que se baseiam nos critérios de lesão do parênquima renal por um período igual ou superior a 3 meses e, a classificação dos estágios segundo a Filtração Glomerular (FG). A Classe III refere-se à lesão renal com FG moderadamente reduzida (30-59ml/min/1,73m²), a Classe IV à lesão renal com FG severamente reduzida (15-29ml/min/1,73m²) e a Classe V à falência funcional estando ou não em terapia renal de substituição (menor de 15ml/min/1,73m²) (39). A FG foi estimada pela fórmula de Schwartz: $FG = 0,413 \times estatura (cm) / creatinina sérica (mg\%)^{(52)}$.

Presença de hipertensão arterial - As normas do Task Force 2004 foram utilizadas para a medida da pressão arterial e para a sua interpretação⁽⁵³⁾. Nesse estudo, consideramos que o paciente era hipertenso desde que em uso de hipotensor ou quando a medida da pressão arterial, na consulta de referência, estava acima do recomendado. Chamamos de consulta de referência aquela em que realizamos a coleta de dados laboratoriais e que foi a mais próxima da realização dos exames de imagem aqui analisados. O tempo entre as avaliações das consultas de referência nunca excedeu três meses.

Acidose metabólica - foi definida quando havia uso de alcalinizantes ou a avaliação da consulta de referência demonstrava o distúrbio.

Avaliação do Volume urinário residual - definido em mililitros de diurese em 24 horas e dividido pelo peso do paciente em Kilogramas (mL/Kg/dia) e considerado reduzido quando valor menor ou igual a 20mL/Kg/dia e normal quando maior de 20mL/Kg/dia.

Exames laboratoriais

- Hemoglobina: o diagnóstico de anemia, na população pediátrica com DRC, seguiu os critérios recomendados pela National Kidney Foundation, sendo definido como níveis de hemoglobina menor que 11,5g/dL em crianças e adolescentes em qualquer estágio da DRC⁽⁵⁴⁾.

- Lipidograma: foram considerados os valores de normalidade em indivíduos de 2 a 19 anos de idade, segundo a Diretriz de Prevenção da Aterosclerose em Crianças e Adolescentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2005: Colesterol total menor que 170mg/dL, LDL menor que 130mg/dl, HDL maior que 45mg/dL e Triglicérides menor que 130mg/dL⁽⁵⁵⁾.

- Glicemia jejum: considerou-se elevado os valores maior ou igual 99 mg/dl.

- Proteína C Reativa (PCR): Foram estabelecidos para baixo risco de doença cardíaca valores menores de 0,1mg/dl e alto risco valores acima de 0,3mg/dl.

- Cálcio, Fósforo e Paratormônio intacto (PTH): O cálcio foi considerado normal com valores de 9,4 a 10,2 mg/dL para as classes III e IV e, 8,8 a 9,7mg/dL para a classe V. O nível normal de fósforo foi considerado de 4,5 a 6,5 em crianças até 5 anos; 3,6 a 5,8mg/dl em pacientes de 6 a 12 anos e 2,3 a 4,5mg/dL de 13 a 18 anos de idade. O PTH foi avaliado segundo a classe da DRC sendo valores normais: classe III de 35 a 70pg/mL, classe IV de 70 a 100pg/mL e classe V de 200 a 300pg/mL. O produto Cálcio x Fósforo foi considerado normal até 55mg/dL⁽⁵⁶⁾.

- Ácido Úrico: o valor de normalidade para o sexo feminino foi < 5,8mg/dl e para o sexo masculino < 6,8 mg/dL.

- Gasometria venosa: foi considerado acidose metabólica quando bicarbonato menor de 18mmol/L, sendo somente este dado extraído da gasometria.

- Proteinúria: o valor de normalidade foi considerado em urina de 24hs quando menor que 150mg/dia ou relação proteína/creatinina em amostra de urina menor que 0,2. Considerado proteinúria de nível nefrótico quando maior que 50mg/kg/dia ou relação proteína/creatinina maior que 2,0.

- TSH: valor de normalidade- 0,41 a 4,20uUI/mL.

Tratamento das variáveis - Para a análise estatísticas as variáveis dependentes foram dicotomizadas em normal e anormal. Para o volume urinário o valor de corte foi de 20 mL/kg/dia.

As situações de acidose metabólica e hipertensão arterial foram também dicotomizadas como presente ou ausente.

Avaliação ecocardiográfica e medida da espessura da carótida:

O estudo de imagem pelo Ecodopplercardiograma foi realizado por especialista cardiologista pediátrico, com o paciente em posições de decúbito dorsal e lateral esquerda. Foi utilizado aparelho Vivid 3 Pro (General Electric, Milwaukee, WI, USA), equipado com transdutores de 2,5 a 5 MHz com funções bidimensionais, modo M e Doppler. O estudo incluiu medidas (em mm) do ventrículo esquerdo e sua função como diâmetros diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) na diástole final (maior área) e sístole final (menor área), espessura do septo interventricular (S), espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (PP), como recomendado. A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada pela fórmula: $MVE (g) = 0,8 \times (1,04(DDVE + PP + S)^3 - (DDVE)^3 + 0,6$. O índice de massa ventricular esquerda (IMVE) foi calculado na divisão da MVE pela altura em metros elevada a 2,7: $IMVE (g/m^{2,7}) = MVE (g) / Altura^{2,7} (m)$. Posteriormente, o valor calculado foi avaliado em curva de escore z onde, um estudo multicêntrico avaliou o IMVE em 440 crianças saudáveis e 251 crianças com risco de desenvolver aumento da massa ventricular esquerda, de 0 a 21 anos, considerando o índice aumentado quando maior que o 95th⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

As medidas ultrassonográficas do estudo das carótidas foram pesquisadas no mesmo aparelho de imagem (Vivid 3 Pro – GE), com transdutor linear de 10 MHz. Os exames foram realizados com o paciente em posição supina com a cabeça lateralizada a 45 graus contralateral ao lado a ser avaliado. A espessura da íntima média (EIM) foi medida em imagem bidimensional, na parede posterior da artéria carótida comum, a 10mm do bulbo carotídeo e sua bifurcação, durante a fase diastólica. Realizadas cinco medidas e calculada sua média aritmética em milímetros (mm). Como não há um valor de corte, de normalidade, para a medida da EIM em crianças, estabeleceu-se um valor calculado da média, do desvio padrão máximo, de valores publicados em estudos diferentes que, apesar de número reduzido em suas amostras, foram realizados em crianças normais^(60-63,22). A média encontrada foi 0,499mm, portanto, valores acima de 0,499mm foram considerados aumentados.

Análise estatística – considerou-se como variável independente o IMVE. Essa variável foi analisada em relação às variáveis dependentes, inicialmente pelo teste do qui-quadrado de Yates, utilizando-se o programa SPSS versão 20. As variáveis com distribuição significativamente diferentes ($p \leq 0,05$), foram incluídas na análise de regressão logística.

RESULTADOS

A - Caracterização da casuística

Participaram da pesquisa 53 pacientes com idade de 5 a 18 anos, média de $10,66 \pm 3,62$ anos, sendo 28 (52,8%) do sexo masculino. A tabela 1 demonstra as características da casuística na consulta clínica considerada como referência do estudo transversal. A distribuição dos pacientes quanto à classe da DRC e a adequação ao escore z de altura/idade são apresentadas na tabela 2.

Tabela 1. Características da amostra em consulta clínica.

Variáveis	Média (mín-máx)	Desvio padrão
Idade (anos)	10,7 (5-18)	3,6
Peso (Kg)	31,3 (11-87)	15,1
Estatura (cm)	129,7 (88-185)	21,1
Escore z estatura/idade	-1,9 (-5,7-2,0)	1,5
Tempo de acompanhamento (anos)	6,2 (1,0 – 16,0)	4,0

Tabela 2. Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, escore z de estatura/idade e classes da Doença Renal Crônica.

	Masc n(%)	Fem n(%)	p	Escore z Adequado	Escore z Reduzido	p
III	07 (13,2)	07 (13,2)		11(20,7)	03 (5,7)	
IV	06 (11,3)	04 (7,5)	0,8	07 (13,2)	03 (5,7)	0,02
V	15 (28,3)	14 (26,4)		13 (24,5)	16 (30,2)	
T	28 (52,8)	25 (47,1)		31 (58,5)	22 (41,5)	

Houve detecção de aumento da pressão arterial em apenas dois indivíduos, porém, 27 (50,9%), pouco mais da metade dos pacientes, estavam em tratamento medicamentoso para a hipertensão arterial. Nenhum paciente apresentou acidemia na avaliação transversal, mas dezessete (32%) estavam em uso de alcalinizantes.

Dos pacientes em classe V (n=29), 27 encontravam-se em diálise peritoneal contínua assistida por cicladora ou diálise peritoneal ambulatorial contínua e dois em hemodiálise.

A adequação da casuística em relação aos parâmetros laboratoriais é apresentada na tabela 3.

Tabela 3. Apresentação dos valores laboratoriais em média, desvio padrão (DP), número de casos com valores dentro da normalidade (n) e número de casos com valores alterados para cada variável.

Variáveis	Média	DP	Normal	anormal
Laboratoriais			n (%)	n (%)
Hemoglobina (g/dL)	11,78	1,77	36 (67,9)	17 (32,1)
PTH (pg/mL)	237,19	311,64	40 (75,5)	13 (24,5)
Ca x P (mg/dL)	47,69	10,12	39 (73,6)	14 (26,4)
Glicemia jejum (mg/dL)	82,13	7,15	53 (100)	0 (0)
Ácido úrico sérico (mg/dL)	5,94	1,58	37 (69,8)	16 (30,2)
Albumina (g/dL)	3,72	0,53	49 (92,4)	4 (7,6)
TSH (microUI/mL)	3,15	1,70	40 (75,5)	13 (24,5)
PCR (mg/dL)	0,14	0,17	29 (58)	21 (42)
Colesterol total (mg/dL)	173,9	41,83	24 (45,3)	29 (54,7)
HDL (mg/dL)	49	13,52	27 (50,9)	26 (49,1)
LDL (mg/dL)	101,38	33,86	43 (81,1)	10 (18,9)
Triglicérides (mg/dL)	125,40	69,41	35 (66)	18 (34)
Volume urinário (ml/Kg/dia)	56,02	56,40	40 (75,5)	13 (24,5)
Proteinúria (g/24h)	0,95	2,45	47 (88,6)	6 (11,3)

PTH = paratormônio; Ca = cálcio; P = fósforo; TSH = hormônio estimulante tireoidiano; PCR = proteína C reativa; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade

A média do volume urinário entre as classes foi: classe V com volume urinário médio de $42,28 \pm 49,44$ mL/Kg/dia, sendo que 13 pacientes tinham oligoanúria e, a média das classes III e IV, consideradas conjuntamente, foi de $72,63 \pm 60,7$ mL/Kg/dia. 69% dos pacientes considerados oligúricos estavam na classe V.

Na avaliação das variáveis em função da classe da DRC, foi observado que anemia ($p=0,006$), que o aumento do produto cálcio x fósforo ($p=0,007$) foram significativamente mais prevalentes na doença renal classe V em relação à DRC classe III+IV. A uricemia esteve próximo

da normalidade nos três estágios avaliados, sem significância entre as classes. O uso de alcalinizantes foi mais prevalente na classe V, porém sem significado estatístico ($p=0,24$).

B- Resultados da avaliação ecocardiográfica.

Ao estudo ecodopplercardiográfico foi encontrado anormalidade cardíaca em 49,1% dos pacientes, sendo os diagnósticos concluídos apresentados na tabela 4. Dos 53 indivíduos do presente estudo, evidenciou-se o aumento da massa do ventrículo esquerdo em 17 pacientes (32%).

Tabela 4. Resultados Ecocardiográficos

Ecocardiograma	N = 53 (%)
Normal	27 (50,9)
Insuficiência aórtica	6 (11,3)
Dilatação de câmaras esquerdas	7 (13,2)
Insuficiência mitral	4 (7,5)
Aumento da massa do VE	17 (32)
Disfunção sistólica do VE	1 (1,9)

VE = ventrículo esquerdo

C – Estudo da associação de IMVE elevado com dados clínicos e laboratoriais.

O aumento do IMVE foi detectado em 17 indivíduos (32% do total de pacientes). O grau de associação do aumento do IMVE em função de dados clínicos e laboratoriais é apresentado na tabela 5.

Tabela 5. A apresentação das variáveis laboratoriais e clínicas foram descritas da seguinte forma: na primeira linha em valores de média e desvio padrão (DP). Para o cálculo do p, foram utilizados os elementos da segunda linha com os valores de normalidade e %; na terceira linha com os valores em que apresentaram alteração e; nas colunas ao IMVE normal ou aumentado.

Significância estatística se $p < 0,05$.

	IMVE		P
	Normal	Aumentado	
Hb média (DP)	12,2 (1,4)	11,4 (1,9)	
Hb normal (%)	28 (52,8)	8 (15,1)	0,02
Hb reduzida (%)	8 (15,1)	9 (17)	
PTH média (DP)	186,11 (255,1)	360,41 (409,9)	
PTH normal (%)	30 (56,6)	10 (18,9)	0,06
PTH aumentado (%)	6 (11,3)	7 (13,2)	
Ca x P média (DP)	49,56 (10,3)	43,79 (9,1)	
Ca x P normal (%)	24 (45,3)	15 (28,3)	0,08
Ca x P aumentado (%)	12 (22,6)	2 (3,8)	
Glicemia média (DP)	82,74 (7,1)	85,01 (6,1)	
Glicemia normal (%)	36 (67,9)	17 (32,1)	-
Glicemia alterada (%)	-	-	
Ácido úrico média (DP)	5,96 (1,6)	5,73 (1,5)	
Ácido úrico normal (%)	18 (34)	10 (18,9)	0,38
Ácido úrico aument. (%)	18 (34)	7 (13,1)	
Albumina média (DP)	3,76 (0,54)	3,59 (0,53)	
Albumina normal (%)	33 (62,2)	16 (30,2)	0,61
Albumina reduzida (%)	3 (5,7)	1 (1,9)	
TSH média (DP)	3,24 (1,7)	3,12 (1,8)	
TSH normal (%)	28 (52,8)	12 (22,6)	0,40
TSH alterado (%)	8 (15,1)	5 (9,5)	
PCR média (DP)	0,12 (0,16)	0,18 (0,18)	
PCR normal (%)	21 (39,6)	8 (15,1)	0,31
PCR aumentado (%)	15 (28,3)	9 (17)	
Colesterol média (DP)	174,32 (39,3)	177,44 (49,4)	
Colesterol normal (%)	17 (32)	7 (13,2)	0,45
Colesterol aumentado (%)	19 (35,8)	10 (18,8)	

Continuação -Tabela 5. A apresentação das variáveis laboratoriais e clínicas foram descritas da seguinte forma: na primeira linha em valores de média e desvio padrão (DP). Para o cálculo do p, foram utilizados os elementos da segunda linha com os valores de normalidade e %; na terceira linha com os valores em que apresentaram alteração e; nas colunas ao IMVE normal ou aumentado. Significância estatística se $p < 0,05$.

	IMVE		p
	Normal	Aumentado	
HDL média (DP)	48,88 (11,5)	51,69 (17,2)	
HDL normal (%)	17 (32)	9 (17)	0,46
HDL reduzida (%)	19 (35,8)	8 (15,1)	
LDL média (DP)	99,62 (30,8)	106,50 (41,6)	
LDL normal (%)	32 (60,3)	11 (20,7)	0,04
LDL aumentada (%)	4 (7,5)	6 (11,3)	
Triglic. média (DP)	136,03 (79,8)	106,31 (43,6)	
Triglic. Normal (%)	22 (41,5)	13 (24,6)	0,21
Triglic. Aumentado (%)	14 (26,4)	4 (7,5)	
Volume ur. Média (DP)	52,95 (48,8)	65,50 (73,4)	
Volume ur. Normal (%)	27 (50,9)	13 (24,6)	0,59
Volume ur. Reduzido (%)	9 (17)	4 (7,5)	
EIM média (DP)	0,49 (0,03)	0,50 (0,05)	
EIM normal (%)	26 (49,1)	12 (22,6)	0,57
EIM aumentada (%)	10 (18,9)	5 (9,4)	
Proteinúria média (DP)	1,18 (2,9)	0,47 (0,7)	
Proteinúria normal (%)	31 (58,5)	16 (30,2)	0,36
Proteinúria alterada (%)	5 (9,4)	1 (1,9)	
Classe III e IV (%) vs	21 (39,6)	3 (5,7)	0,02
Classe V	15 (28,3)	14 (26,4)	
Hipertensão arterial (%)	17 (32)	10 (18,9)	0,31
Pressão art. Normal (%)	19 (35,8)	7 (13,2)	
Acidose metabólica (%)	9 (17)	8 (15,1)	0,09
Gasometria normal (%)	27 (50,9)	9 (17)	

Da tabela acima pode-se observar que somente as seguintes variáveis tiveram associação estatisticamente significativa: a presença de anemia, a presença de LDL elevado e pertencer à classe V (em relação às classes III e IV). Os valores do *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) para essas variáveis em relação ao IMVE foram respectivamente: 3,93 (1,14-13,53); 4,36 (1,03-18,39); 6,53 (1,59-26,80).

A análise de Regressão logística foi realizado com as variáveis onde foi encontrado significância em análise qui-quadrado incluindo, a presença de anemia, aumento do LDL e a classe V da DRC. Nesta análise evidenciou-se que somente a classe V da DRC eleva a chance do aparecimento do aumento do IMVE. A tabela 6 demonstra estes resultados.

Tabela 6. Análise da regressão logística com variáveis significantes ao qui-quadrado.

Variáveis na equação	Exp(B)	Significância	Intervalo Confiança
Classe V	6,532	0,003	1,59 – 26,81
Anemia	2,448	0,211	0,60 – 9,94
Aumento LDL	4,015	0,090	0,80 – 20,01
Constante	0,000	0,004	-

D- Estudo da progressão da DRC e o IMVE.

O clearance de creatinina tomado como referência, realizado próximo à realização do Ecocardiograma foi comparado com o primeiro clearance, quando da primeira consulta do paciente. Dos 53 pacientes, 45 tiveram progressão da DRC, com valor médio de $4,95 \pm 7,47$ mL/min/1,73m²/ano e não houve relação significativa entre ter ou não perda de função renal e IMVE aumentado ou normal ($p=0,25$), porém, dos 17 pacientes com IMVE aumentado 14 apresentaram queda do ritmo de filtração glomerular. Não se encontrou também associação entre ter progressão maior ou menor que 8mL/min/1,73m² por ano (valor da mediana) e aumento ou não do IMVE ($p=0,24$).

O estudo da progressão da DRC em função da proteinúria foi prejudicado pela não coleta dos valores da proteinúria inicial dos pacientes. Considerando a proteinúria final, não se encontrou associação entre a presença de proteinúria de valor nefrótico ou não e a perda mais intensa ($p=0,25$) ou mais precoce do ritmo de filtração glomerular ($p=0,31$).

Não se detectou distribuição anormal do IMVE considerando-se as classes da DRC na fase inicial do acompanhamento, que foram dicotomizadas em classes 1, 2 e 3 versus classes 4 e 5 em ($p=0,25$).

DISCUSSÃO

Mudanças na geometria, massa e na função do ventrículo esquerdo têm sido documentadas em adultos, crianças e adolescentes com DRC⁽⁶¹⁾. A DRC é reconhecida como um fator de risco independente para a progressão da DCV. Muitos estudos sobre a estrutura cardíaca de crianças com insuficiência renal vêm de centros únicos, com limitadas amostras e reportam o aumento da massa do ventrículo esquerdo em 45 a 70% dos pacientes. No entanto, a HVE tem sido detectada em aproximadamente um terço (1/3) das crianças em classes II a IV da DRC, sendo a hipertensão arterial diretamente ligada a esse encontro⁽⁶²⁾. O único estudo multicêntrico publicado é o ESCAPE trial group onde 156 pacientes, em idade de 3 a 18 anos, em classes II a IV da DRC foram submetidos ao ecocardiograma, sendo observada a HVE em 17% dos pacientes e seu ponto de corte para hipertrofia foi definido como o percentil 95 para crianças saudáveis, porém, quando esse valor foi utilizado em outros grupos notou-se que havia uma superestimativa da HVE⁽⁶³⁾. No presente estudo a MVE aumentada foi encontrada em 32% dos indivíduos, valor que poderia ser considerado menor que o esperado, visto que a grande maioria dos pacientes se encontrava na classe V da DRC, onde a hipertrofia é mais prevalente. Essa menor prevalência pode estar relacionada ao fato de terem sido incluídos somente pacientes com MFTU, por manterem volume residual urinário por mais tempo.

Dentre os vários fatores contribuintes para o desenvolvimento da HVE na DRC, a sobrecarga crônica de volume e a hipertensão arterial são citadas pela maioria dos autores⁽⁶⁴⁾. Não observamos associação entre a presença de hipertensão arterial e aumento do IMVE, provavelmente devido ao controle adequado da hipertensão, visto já ser conhecido o fato de que, a manutenção da pressão arterial dentro de níveis normais pode impedir ou regredir a HVE⁽⁶⁵⁾. Esse fator pode ter contribuído para a menor prevalência da HVE neste grupo onde, dos 53 indivíduos, 2 encontravam-se com hipertensão arterial no período dos exames (em uso de antihipertensivos) e 27 pacientes estavam com pressão arterial dentro dos limites da normalidade para seu gênero, idade e altura, porém também em uso de medicação antihipertensiva. Na presente casuística, DRC secundária à MFTU, a maioria dos pacientes apresentava volume urinário residual. O melhor controle da PA pode estar associado à melhor preservação do volume urinário residual (75% dos pacientes no presente estudo tinham volume urinário residual > 20ml/Kg/dia), provavelmente minimizando o encontro ominioso da hipervolemia crônica,

frequentemente presente na DRC classe V causada por glomerulopatias. Um estudo que avaliou a velocidade de queda do volume urinário residual revelou que pacientes com queda rápida do volume urinário, após iniciar diálise peritoneal apresentavam um pior prognóstico clínico⁽⁶⁶⁾. Não foi possível, na literatura disponível, comparar a prevalência de aumento do IMVE de acordo com a etiologia da DRC, ou com a presença de volume urinário residual.

Como fator de risco cardiovascular há uma ligação entre a PCR, LDL e o aumento da atividade inflamatória e aterosclerótica⁽⁶⁷⁾. A PCR é uma das proteínas de fase aguda, com concentração sérica indicativa de estados inflamatórios e é considerada preditor independente de doença cardíaca⁽⁶⁸⁾. No presente estudo, os valores da PCR eram aumentados em quase metade dos casos, mas em valores bem pouco acima da normalidade, sugerindo que o processo inflamatório era discreto.

Embora a maioria dos pacientes (73%) tivesse o produto cálcio-fósforo normal, a associação entre o produto anormal e o IMVE alterado foi de $p=0,08$, mostrando uma tendência desta relação, assim como o aumento do PTH ($p=0,06$). Esse resultado merece destaque visto que a prevalência do distúrbio mineral ósseo tende a ser muito mais frequente e intenso em crianças. A não associação do distúrbio mineral e ósseo pode-se atribuir no presente resultado à aderência e supervisão do tratamento da doença metabólica óssea. A maioria dos pacientes não tinha apresentado acidose metabólica e, dos 32% que usavam alcalinizantes, todos tinham avaliação ácido-base normal na avaliação transversal. Assim, este encontro pode ter também minimizado os efeitos deletérios da manutenção da acidemia sobre o metabolismo mineral e a função cardiovascular⁽⁶⁹⁾.

No presente estudo não houve correlação significativa entre o aumento do ácido úrico e o aumento do IMVE, podendo-se admitir justificativa semelhante à apresentada para a PCR. Isto é, embora a literatura tenha consistentemente demonstrado forte associação entre nível de ácido úrico como fator independente para mortalidade cardiovascular, o nível de aumento na presente casuística era discreta em termos de intensidade. Os processos bioquímicos relacionando a elevação da uricemia com os eventos cardiovasculares ainda continuam obscuros⁽⁷⁰⁾.

Estudos sobre a anemia e a HVE mostram que a hemoglobina menor de 11g/dL promove aumento da massa ventricular, sendo fator de risco independente para a progressão da insuficiência cardíaca congestiva. Por outro lado, pacientes que são submetidos ao tratamento de reposição apresentam melhora da função ventricular sistólica, diastólica, redução dos diâmetros das câmaras cardíacas e redução da MVE⁽⁷¹⁾. Nesta pesquisa 32% dos pacientes encontravam-se com anemia, e destes, em 52,9%, o IMVE estava aumentado ($p=0,02$). Assim como em outros estudos, foi encontrado maior redução da hemoglobina no grupo em estágio avançado da DRC. A

anemia é um fator de risco para a DCV, sendo passível de correção. Isso implica que medidas terapêuticas devam ser otimizadas para melhor controle da anemia nesse grupo de pacientes.

Crianças em estágio final da DRC podem apresentar taxas anormais de lípidos em aproximadamente 29%, com aumento do colesterol total, do LDL e algumas vezes com diminuição do HDL. A porcentagem de acometimento aumenta com a diminuição da filtração glomerular e intensidade da proteinúria⁽⁷²⁾. Dos pacientes estudados, 10 (18,86%) apresentaram aumento do nível de LDL, e destes, 6 com aumento do IMVE. A baixa frequência de dislipidemia encontrada, deve-se, provavelmente ao fato da casuística incluir somente pacientes com MFTU, que não apresentavam síndrome nefrótica e nunca haviam utilizado imunossuppressores que, em pacientes com DRC, potencializam o distúrbio lipídico.

A aceleração da progressão da aterosclerose tem sido afirmada como a causa do aumento do risco cardiovascular em crianças com DRC e é um preditor cardiovascular independente de morbidade e mortalidade sendo, o aumento da espessura da íntima-média (EIM) um indicador de aterosclerose assintomática^(75,76). Neste estudo não houve diferença significativa na medida da EIM e não houve relação com classe da doença renal. Também não apresentou significância quando estudado junto às variáveis laboratoriais. A heterogeneidade de protocolos, com valores diferenciados da EIM em pacientes jovens poderia levar a grande variabilidade de análise dos valores medidos. Neste estudo não houve diferença significativa na medida da EIM com o aumento do IMVE.

A maioria das pesquisas realizadas em pacientes com DRC indica que a HVE se torna pior com a progressão da doença renal^(76,77). Corroborando com este encontro, em 41,6% dos pacientes em uso da diálise, o IMVE estava aumentado. Consideramos que, o resultado da análise multivariada indicando somente a classe V como fator de risco para o aumento do IMVE reflete, exatamente, o fato de, a DRC classe V incluir a somatória de todos os fatores deletérios para a DCV. Estar na classe V da DRC corresponde ao risco de apresentar volume urinário reduzido, hipervolemia, hipertensão arterial, alterações do metabolismo cálcio-fósforo e anemia que, corroboram como um todo, para o aparecimento das alterações cardiológicas e para o aumento da mortalidade e morbidade.

LIMITAÇÕES

Este estudo possui limitações.

O tamanho da amostra poderia ser considerado insuficiente para o número de variáveis estudadas, porém, na literatura, não encontramos estudos com objetivos semelhantes com casuísticas mais representativas, avaliando os fatores envolvidos na prevalência da doença cardiovascular em crianças e adolescentes com DRC e MFTU. Poucas variáveis tiveram associação significativa e esse resultado, de certa forma, minimiza o efeito do tamanho da amostra.

Outra dificuldade encontrada foi na determinação do valor de corte para o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e para a espessura da íntima-média (EIM) em crianças, pois o valor se modifica dependendo de características fisiológicas (idade e gênero), dependendo das fórmulas utilizadas para a determinação da superfície corpórea e mais importante, tem diferentes critérios na determinação dos valores de corte entre diferentes autores. Foi assumido no presente estudo o valor da media mais dois desvios-padrão (obtido de diferentes estudos da literatura) para esse fim.

Também deve ser incluído entre as limitações, o caráter retrospectivo na coleta de dados. Como atenuante a esse fato, cabe afirmar que o acompanhamento dos pacientes com doença renal crônica classe III, IV e V é feita em nosso serviço, sob rigoroso protocolo de acompanhamento, minimizando perda ou falha de dados.

CONCLUSÃO

Neste estudo, em crianças e adolescentes com DRC classe III, IV, e V de etiologia por MFTU encontrou-se prevalência de 32% de IMVE elevado. Essa frequência foi considerada, teoricamente, menor do que a esperada e foi justificada por haver maior frequência de pacientes com volume urinário residual preservado, melhor controle da hipertensão arterial e do distúrbio mineral ósseo. O aumento do IMVE apresentou fatores associados como: a presença de anemia, o aumento do LDL-colesterol e o fato de estar na classe V da DRC. A classe V da DRC aumentou em 6,5 a chance de aparecimento do IMVE aumentado. Os fatores que causam complicação cardiovascular em pacientes com DRC são variados e, na maioria das vezes, coexistem.

BIBLIOGRAFIA

1. Noronha LD, Reichert A, Martins VDM, Sampaio GA, Cat I, Serapião MJ. Estudo das Malformações congênitas do aparelho urinário: análise de 6.245 necrópsias pediátricas. *J Bras Patol e Med Lab* 2003;39(3):237-243.
2. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nature Reviews* 2007;8:791-802.
3. Harambat J, Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:363-373.
4. Mc Tighe K, Kuller L. Cardiovascular risk factors, mortality, and overweight. *JAMA*. 2008;299(11):1260-71.
5. Berenson GS, Srinivisan SR, Bao W. Precursors of cardiovascular risk in Young adults from a biracial (black-white) population: The Bogalusa Heart Study. *Ann N Y Acad Sci* 1996;189-98.
6. Berenson GS, Srinivisan SR, Bao W, Newman III WP, for the Bogalusa Heart Study. Association Between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and Young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-56.
7. McCullough PA, Vassalotti JA, Collins AJ, Chen SC, Bakris GL. National kidney foundation's kidney early evaluation program (keep); Annual data report 2009. *AM J Kidney Dis*. 2010;55(3):2(s1-s3).
8. Mc Donald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2654-62.
9. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):541-2.
10. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ et al. V diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;(101):s1.
11. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *N engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
12. Schwartz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(2):218-23.
13. Lima EM, Bandeira F, Gesteira F. Brazilian guidelines for bone and mineral disorders in CKD children. *J Bras Nefrol* 2008;30(2):31-42.
14. K/DOQI-Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2):1-246.

15. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC, Mafra D, Costa DMN, Gonçalves JA, Oliveira LA, Santos FR, Paula RB. Doença Renal Crônica: Problemas e soluções. *J Bras Nefrol.* 2004;26(4):202-215.
16. Kausz AT, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2000;(36):s3:39-51.
17. Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease. *Nephro Urol Mon.* 2015;7(3):27-33.
18. Guimarães J, Devesa N, Reis R, Parente F, Alexandrino B, Moura JJ. Ácido úrico e doença cardiovascular. *Medicina Interna* 2004;11(3):155-160.
19. Park SH, Stenvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition.* 2012;22(1):120-27.
20. Davis PH, Jeffrey DD, Riley WA, Lauer RM,. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-819.
21. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL et al, endorsed by the American Academy of Pediatrics. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. *Circulation* 2006;114:2710-738.
22. AHA Scientific Statement, Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents. *Hypertension*, 2009;54:919-50.
23. Groothoff J, Mariken P, Offringa M, Groot E, Stok W, Bos W, Davin J, Lillien M, Van de Kar N, Wolff E, Heymans H. Increase arterial stiffness in Young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2953-961.
24. Mitsnefes MM, Thomas R, Witt S, Glascock BJ, Koury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation.* 2004;110:97-101.
25. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency causes vascular calcification on chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:124-36.
26. Barberato SH, Filho RP. Echocardiographic alterations in patients with chronic kidney failure undergoing hemodialysis. *Arq. Bras. Cardiol* 2010;94(1):140-46.
27. Dikow R, Adamczak M, Henriquez E, Ritz E. Strategies to decrease cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002;61:5-10.
28. Silberberg J, Racine N, Sniderman AD. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoetin. *Can J Cardiol.* 1990;(6):1:1-4.
29. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-865.

30. Rapp JP. Genetic analysis of inherited hypertension in the rat. *Circulation* 2000;80:135-72.
31. Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia Cardíaca. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(1):63-75.
32. Ritz E, Rambašek M, Mall G, Ruffmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(1):93-7.
33. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN. Heart failure and ischemic disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1995;4:105-10.
34. Costa FA, Póvoa RM, Silva MM, Rivera IR, Filho AD, Lima VC. Left ventricular mass and cardiothoracic index in patients with chronic renal disease on hemodialysis. *J Bras Nefrol* 2014;36(2):171-75.
35. Chinali M, Simone G, Matteucci MC, Picca S, Mastrostefano A et al. For the ESCAPE Trial group. Reduced systolic myocardial function in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:593-98.
36. Napoli PC, Saqueti E, Silva CMC, Trigueiro C, Oporto V, Diógenes M, Campos O, Scavarda VT, Moises VA. Influência dos critérios de indexação da massa do ventrículo esquerdo no diagnóstico de hipertrofia ao ecocardiograma em crianças com insuficiência renal crônica. *Arq Bras Cardiol.: Imagem Cardiovasc*. 2016;29(2):42-6.
37. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):578-85.
38. Kovesdy CP, Quarles LD. The Role of fibroblast growth factor-23 in cardiorenal syndrome. *Nephron Clin Pract*. 2013;123:194-201.
39. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C, Muros-de-Fuentes M, Pérez-Delgado N, Navarro González J. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem*. 2015;26;6(4):351-357.
40. Mitsnefes MM. Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: lessons from the USRDS and NAPRTCS databases. *Perit Dial Int*. 2005;25(3):S120-22.
41. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies Annual Report. 2007;Disponível em agosto de 2010 em <https://web.emmes.com/study/ped/annl-rept/annlrept2007.pdf>.
42. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:229-35.
43. Tavares MS. Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):113-14.
44. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR. Left ventricular abnormalities in children, adolescent and young adults with renal disease. *Kidney Int*, 1996, 50:998-1006.

45. Mitsnefes MM, Barletta GM, Dresner I, Chand DD, Geary D, Lin JJ, Patel H. Severe left ventricular hypertrophy in long-term dialysis: The Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatric Nephrol.* 2006, 21:1167-170.
46. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2001, 16:318-23.
47. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF Mitsnefes MM. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:892-98
48. Litwin M, Grenda R, Prokurat S, Abuaba M, Latoszynska J, Jobs K, Boguszewska-Baczowska A, Wawer ZT. Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis-single-center study. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:996-1001.
49. Mitsnefes MM, KimballnTR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Koury PR, Daniels SR. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *The J of Pediatrics.* 2006;671-75.
50. Schoenmarker NJ, Van Der Lee JH, Groothoff JW, Van GG, Frohn-Mulder IM, Tanke RB, Ottekamp J. Assessment between cardiologists diagnosing left ventricular hypertrophy in children with end-stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2013;14:170-174.
51. Arnold R, Schwedinger D, Jung S, Pohl M, Jung B, Geiger J, Gimpel C. Left ventricular mass and systolic function in children with chronic kidney disease-comparing echocardiography with cardiac magnetic resonance imaging. *Pediatric Nephrol.* 2016;31(2):255-65.
52. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2321-326.
53. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th report):555-76.
54. Riyuzo MC, Macedo CS, Assao AE, Fekete SM, Trindade AA, Bastos HD. Chronic renal failure in children: clinical features, laboratory findings and outcome. *J Bras Nephrol.* 2003;25(4):200-8.
55. Giuliano IC, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. First Guideline of atherosclerosis prevention in infants and youngs. 2005;85:sVI.
56. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J of Kidney Dis.* 2005;46;(4):S8-S11.
57. Lopez L et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of The American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:465-95.

58. Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, Ali H, Steven SM. A Novel Method of expressing Left Ventricular Mass Relative to Body Size in Children. *Circulation*. 2008;117:2769-775.
59. Lang RM et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J of the Am Soc of Echocardiog*. 2005;18(12):1440-459.
60. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk J, Grenda R, Mehls O, Troger J, Schaefer F. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *Journal of Hypertension*. 2005;23(9):1707-715.
61. Saygili A, et al Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with end-stage renal disease. *Transp Procceeding*. 2002;34:2073-075.
62. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Saland J, Kimball T, Furth S, Warady B. For the CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:137-44.
63. Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, Rizzoni G, Mehls O, de Simone G, Schaefer F, ESCAPE Trial Group: Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Nephrol*. 2006;17:218-26.
64. Goutham Rao, MD. Diagnosis, Epidemiology and Management of Hypertension in Children. *Pediatrics*. 2016;138(2):1-13.
65. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective. *Dialysis and Transplantation*. 2004;13:591-600.
66. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69:1726-732.
67. Tullus K. Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins? *Pediatric Nephrology* 2012 27;(3):357-362.
68. Danesh J et al. Collaborative pooled analysis of data on C-reactive protein gene variants and coronary disease: judging by Mendelian Randomisation. *Eur J. Epidemiol* April. 2008 23:531-40.
69. Wesseling-Perry K. Bone disease in pediatric chronic kidney disease. *Ped Nephrol*. 2013; 28(4):569-76.
70. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsnefes MM, Weaver DJ, Warady BA, Schwartz GJ. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney*. 2015; jul 21.

71. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio-renal anemia syndrome: The need for cooperation between cardiologist and nephrologists. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:295-310.
72. Kannel WB, Feinleib M, Mc Namara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am Epidemiol*. 1979 110:281-90.
73. Rinat C, Cohen RB, Nir A, Feinstein S, Shemesh D, Algur N, Shalom EB, Farber B, Frishberg Y. A comprehensive study of cardiovascular risk factors, cardiac function and vascular disease in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:785-93.
74. Ziolkowska H, Brezewski M, Blaim M. Determinants of the intima-media thickness in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:805-11.
75. Hakan M, Ruhan D, Ali Y, Narin N, Anarat R, Gunduz Z, Coskun A, Ahmet O. Carotid artery thickness in children and Young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:109-16.
76. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barret B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(1):125-34.
77. Mitsnefes MM, Thomas R, Witt S, Glascock B, Khoury P, Daniels S. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation*. 2003;107:864-68.

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Projeto: Fatores associados ao aumento do Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo em Crianças e Adolescentes com Doença Renal Crônica classe III, IV e V causada por Má Formação do Trato Urinário.

Pesquisadora: Renata Isa Santoro

Eu, Renata Isa Santoro, Cardiologista Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, gostaria de solicitar sua autorização para realizar alguns exames de imagem e de sangue em seu filho(a) para um projeto de pesquisa. Serão exames para saber se seu filho(a) possui algum risco de ter uma doença no coração devido ao problema renal já sabido. Esses exames são realizados rotineiramente em crianças com doença renal. Se necessário irei encaminhar seu filho(a) a um especialista em cardiologia para que faça acompanhamento e tratamento o mais rápido possível.

Os exames de imagem serão de ultrassom que levam de 30 a 40 minutos e não causam dor. Seu filho(a) irá ficar deitado numa maca, não sendo necessário sedação. Utiliza-se um gel (que não é tóxico) no tórax e no pescoço para obter as imagens. Os exames de sangue já são solicitados no acompanhamento ambulatorial de rotina que seu filho faz no ambulatório de nefrologia pediátrica, portanto, se no prontuário eu observar que esses exames já foram pedidos não haverá a necessidade de coletar novamente.

É importante que o(a) senhor(a) saiba que tem todo o direito de aceitar ou não que eu faça esses exames, e que isso não muda em nada no tratamento que ele está recebendo. Caso o(a) senhor(a) aceite, quero que saiba que seja qual for o resultado do exame, lhe darei o laudo por escrito, com as devidas orientações, e que se esse resultado for publicado em algum trabalho ou revista médica, não haverá o nome de seu filho(a). Fico à disposição para qualquer esclarecimento em relação a esta pesquisa e, declaro que estão livres para interromper o estudo e retirar este consentimento a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo aos cuidados de seu filho(a).

Nome e assinatura do responsável : _____

Telefone : 19 35217791

Comitê de ética e pesquisa : 35218936

Data : _____

ANEXO 2 - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de maio de 2010.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br