

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Hipertensão Arterial em Receptores de Transplante Renal na Infância:  
Prevalência e Fatores de Risco

JERÔNIMO SPERB ANTONELLO

PORTO ALEGRE, 2010

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEFROLOGIA**

**HIPERTENSÃO ARTERIAL EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL NA  
INFÂNCIA: PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO**

**Jerônimo Sperb Antonello**

**Dissertação para postular título de mestre sob orientação:**

**Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello**

**Dr<sup>a</sup> Clotilde Druck Garcia**

**Porto Alegre, RS Brasil**

**Janeiro de 2010**

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

A634h Antonello, Jerônimo Sperb

Hipertensão arterial em receptores de transplante renal na infância: prevalência e fatores de risco / Jerônimo Sperb Antonello. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

87 p.: gráf. tab.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello.  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Clotilde Druck Garcia.

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

1. HIPERTENSÃO ARTERIAL/epidemiologia. 2. PRESSÃO ARTERIAL. 3. TRANSPLANTE DE RIM. 4. FATORES DE RISCO. 5. CRIANÇA. 6. ESTUDOS DE COORTES. I. Antonello, Ivan Carlos Ferreira. II. Garcia, Clotilde Druck. III. Título.

C.D.D. 616.61  
C.D.U. 616.61:616.12-008.33 (043.3)  
N.L.M. WJ 368

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia  
Bibliotecária CRB 10/196

Dedico este trabalho à minha filha, Luiza, que me faz conseguir qualquer coisa com o seu sorriso, e à minha querida esposa, Tatiana, que está sempre comigo, apoiando minhas jornadas.

Ao meu querido pai, Ivan, e à minha querida mãe, Hilda, que me ensinaram tudo que eu sempre precisei e dedicaram todo o amor e carinho possível.

Ao meu irmão, Vicente, que é um amigo e um exemplo a ser seguido.

A vocês dedico toda minha gratidão

## AGRADECIMENTOS

Ninguém realiza nada sozinho, fazemos todos parte de um belo conjunto, por isso não podemos nos esquecer daqueles que nos dedicam seu tempo, seu carinho e estendem sua mão. Gostaria então de agradecer:

Novamente à minha filha e minha esposa, participantes diretos deste trabalho.

Ao meu pai e minha mãe, que sempre estão do meu lado.

Ao meu grande e melhor amigo, o meu irmão.

Aos meus amigos que sempre tiveram tempo e paciência para ouvir e rir junto comigo – Marcelo, Alexandre, Márcio R, Márcio S, Marcus, Felipe, Paulo, Alessandro, Antônio, Charlie, Jacson e Caroline.

Às minhas queridas avós, Baba Helena, Vó Wilma e Tia Pelághia, que tem sempre um abraço e um beijo para esse neto mais velho.

Aos meus sogros, Nilson e Sandramara, e à minha cunhada Daniela, que sempre acreditaram em mim.

À minha madrinha, Rosilan e minha afilhada Bibiana, queridas e sempre presentes.

À minha querida madrinha, Tety,

Aos meus tios, com quem cresci e aprendi a sonhar, ouvir e contar histórias.

A todos os meus primos a quem eu admiro e com quem eu gostaria de ter crescido junto.

À minha “chefe”, orientadora e amiga, Dra. Clotilde, que sempre me incentivou e me ajudou em tudo que eu precisei e a minha “chefe”, Dra Viviane, que riu comigo várias vezes, ainda que relutantemente.

À Paula, que eu conheci pequena e agora, grande, me ajudou com a coleta de dados.

A todos os meus professores, sem exceção, do primário à pós-graduação, pois tiveram papel determinante em minha formação, mesmo que, muitas vezes, eu demorasse a perceber.

A todos aqueles que tiveram tempo para me ouvir e tentar responder às dúvidas que eu sempre carrego comigo.

A todos eu agradeço e se precisarem de mim estarei lá, sempre pronto para ajudar.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO-----	14
1.1 Pressão Arterial -----	14
1.2 Hipertensão Arterial -----	15
1.3 Transplante Renal Pediátrico e Hipertensão Arterial Sistêmica -----	16
1.4 Fatores de Risco para o aparecimento de HAS -----	18
1.5 Consequências da HAS em pacientes transplantados -----	20
2. RELEVÂNCIA -----	22
3. HIPÓTESE -----	23
4. OBJETIVOS	
4.1 Objetivo Geral -----	24
4.2 Objetivos Específicos -----	24
5. PACIENTES E MÉTODOS	
5.1 Delineamento -----	25
5.2 Fator em estudo e variáveis avaliadas -----	25
5.3 Definições para o estudo -----	25
5.4 População e amostra -----	27
5.5 Critério geral de inclusão -----	28

5.6 Critérios de exclusão ou censura após a inclusão -----	28
5.7 Procedimento e observações -----	28
5.8 Análise estatística -----	30
6. ASPECTOS ÉTICOS	
6.1 Aprovações -----	31
6.2 Consentimento -----	31
7. RESULTADOS -----	32
8. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS -----	46
9. CONCLUSÕES -----	52
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	54
ANEXO 1 -----	61
ANEXO2 -----	63
ANEXO3 -----	64
ANEXO 4 -----	66
ARTIGO SUBMETIDO PARA REVISTA <i>PEDIATRIC TRANSPLANTATION</i> -----	67

## LISTA DE ABREVIATURAS

DCV	Doença Cardiovascular
DPA	Diálise Peritoneal Automática
DPAC	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
DRC	Doença Renal Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRC	Insuficiência Renal Crônica
ISCMPA	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Kg	Quilograma
m	Metros
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
OR	Odds Ratio
PA	Pressão Arterial
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TGF	Taxa de Filtração Glomerular
VE	Ventrículo Esquerdo

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -----36

FIGURA 2 -----38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	34
Tabela 2	35
Tabela 3	37
Tabela 4	39
Tabela 5	41
Tabela 6	42
Tabela 7	43
Tabela 8	44
Tabela 9	45

## RESUMO

Hipertensão Arterial Sistêmica é fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular, afetando 1 bilhão de indivíduos no mundo inteiro. Em crianças transplantadas de rim a prevalência aumenta significativamente sendo essencial conhecer as associações dos diferentes fatores de risco e hipertensão arterial.

Este estudo consistiu de uma coorte retrospectiva e foram analisados prontuários de 171 pacientes transplantados de rim, entre 1981 e 2008. Após excluídos 21 pacientes pelos critérios estabelecidos, foram registradas variáveis demográficas e relacionadas ao transplante de cada paciente e relacionadas com a presença ou não de hipertensão arterial. Foram registrados para análise os dados dos meses 1, 2, 3, 6, 12 e 24 após o transplante.

No início do estudo, 90 pacientes eram hipertensos (60%). A média de idade foi  $9,91 \pm 4,29$  anos. A prevalência de hipertensão arterial durante os 24 meses diminuiu progressivamente.

Há uma associação positiva (risco) entre doença glomerular e negativa (proteção) entre doença urológica como etiologia da Insuficiência renal crônica prévia ao enxerto e hipertensão arterial em todos os meses avaliados. Houve associação positiva e isolada entre tratamento dialítico ou hipertrofia do ventrículo esquerdo prévios ao transplante e hipertensão arterial nos meses 1º, 2º e 3º e entre uso de prednisona e HAS no 12º e 24º mês.

## **ABSTRACT**

Systemic arterial hypertension is a known risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, affecting 1 billion individuals worldwide. In pediatric patients submitted to kidney transplantation the prevalence increases significantly and knowing the association between hypertension and its different risk factors is essential.

This study is a retrospective cohort and we analyzed medical records of 171 kidney transplant recipients, between 1981 and 2008. After excluding 21 patients by pre established criteria, demographical and transplant related data were registered and related with presence or absence of hypertension in the months 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup>, 12<sup>o</sup> and 24<sup>o</sup> post transplantation.

Ninety patients were hypertensives (60%) at the beginning of the study. Mean age of renal transplant recipients was  $9,91 \pm 4,29$  years. The prevalence of hypertension during the 24 months decreased.

There is a positive association (risk) between glomerular disease and negative association (protection) between urologic disease as etiology of renal insufficiency previously to the transplant and hypertension at all months evaluated. There were positive association between dialytic treatment or left ventricle hypertrophy previously to the transplant and hypertension at the months 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup> and 3<sup>o</sup> and between usage of prednisone and hypertension at the 12<sup>o</sup> and 24<sup>o</sup> month after transplantation.

## Exército de um Homem Só

Não importa se só tocam  
O primeiro verso da canção  
A gente escreve o resto sem muita pressa  
Com muita precisão  
Nos interessa o que não foi impresso  
E continua sendo escrito à mão  
Escrito à luz de velas quase na escuridão  
Longe da multidão  
Somos um exército, o exército de um homem só

Exército de um homem só

Engenheiros do Hawaii

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Pressão Arterial

A pressão arterial (PA) é a pressão exercida pelo sangue contra a superfície interna das artérias. A força original vem do batimento cardíaco. Varia a cada instante, seguindo um comportamento cíclico. São vários os ciclos que se superpõem, mas o mais evidente é o determinado pelos batimentos cardíacos.

A pressão arterial foi verificada pela primeira vez em 1773 pelo reverendo Stephen Hales, quando mediu o aumento de uma coluna sanguínea em um tubo de vidro ligado a uma artéria de um cavalo. O reverendo Hales também descreveu a importância do volume sanguíneo na regulação da pressão. Foi Richard Bright, médico na primeira metade do século 19, quem primeiro observou as mudanças causadas pela hipertensão arterial no sistema cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. Mas somente Frederick Mahomed na segunda metade do século 19 quem incorporou sistematicamente a medida da pressão arterial como parte da avaliação clínica de rotina (LEWIS, 1997). Após a invenção do esfigmomanômetro por Karl Samuel Ritter Von Basch em 1881 (SOTO-PEREZ-DE-CELIS, 2007), Scipione Riva-Rocci introduziu, em 1896, uma versão mais fácil de manusear, ainda utilizando a medida com mercúrio, e, em 1901, Harvey Cushing descobriu este aparato e o popularizou. Finalmente, em 1905, Nikolai Korotkoff foi o primeiro a observar que a ausência de sons provinha da constrição arterial e assim determinou a pressão diastólica (ROGUIN, 2006).

Desde então, tem se estudado as várias causas e consequências da Hipertensão Arterial, para preveni-las, diagnosticá-las e buscar o melhor meio de controlá-las.

## 1.2. Hipertensão Arterial

Como não há linha absoluta e divisória entre a PA normal e aumentada, foram estabelecidos níveis arbitrários para definir pessoas que apresentam maior risco de desenvolvimento de evento cardiovascular mórbido e se beneficiarão nitidamente da terapia clínica. Essas definições devem levar em conta níveis de PA diastólica e sistólica. Em adultos consideramos hipertensão quando a PA diastólica encontra-se igual ou maior que 90mmHg e a PA sistólica igual ou maior que 140mmHg (HARRISON, 1998). Em crianças a avaliação da PA depende do sexo, da idade e do percentil da altura para então verificarmos a normalidade ou não de cada faixa de pressão arterial (The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um fator de risco conhecido para morbidade e mortalidade cardiovascular, afetando aproximadamente 1 bilhão de indivíduos no mundo inteiro. A HAS é uma situação comum em adultos, e é fator de risco para diminuição da qualidade de vida, aumento da morbidade e mortalidade da população (RIED *et al*, 2008).

Em crianças, como não há na prática pediátrica o costume de aferir a Pressão Arterial, é desconhecida a real prevalência de HAS, por isso não há noção do risco representado pelo aumento da pressão arterial nesta população. Estima-se que em crianças em idade escolar a prevalência de HAS seja aproximadamente de 4,5% (SOROF *et al*, 2004).

### 1.3. Transplante Renal Pediátrico e Hipertensão Arterial Sistêmica

O transplante renal é uma opção efetiva para o tratamento da insuficiência renal crônica (IRC) em adultos e crianças. Estudos publicados em adultos com a análise de grande número de pacientes indicam que a sobrevida do transplantado renal é superior à sobrevida do paciente em diálise e, provavelmente, o mesmo se aplica às crianças. Acrescente-se a isto a melhora na qualidade de vida e também fatores específicos da população pediátrica como desenvolvimento neuro-psicomotor e gonadal, que melhoram após o transplante. Tais fatores colocam-no como a melhor forma de tratamento para a IRC em crianças (WOLFE *et al*, 1999; NAPRTCS, 2004).

Em transplantados renais, a HAS é muito mais frequente, até porque a medida de pressão arterial nesses pacientes é uma prática comum. A prevalência de HAS em dois estudos sobre adultos transplantados renais foi 71% (CHEW-WONG, 2005) e 82% (DUCLOUX, 2002) no primeiro ano de transplante. Outro estudo observou uma taxa de normotensos de apenas 12,4% em pacientes transplantados renais há mais de um ano (KASISKE, 2004). Estima-se em 58-89% a prevalência de HAS em crianças transplantadas renais (SEEMAN *et al*, 2007).

A HAS é uma causa comum de complicações em pacientes pediátricos pós-transplante renal, sendo um fator de risco importante para morbidade e mortalidade cardiovascular. Além disso, contribui para diminuição da sobrevida do enxerto. Nos últimos anos, houve um aumento de interesse no manejo da HAS pós-transplante como um importante fator implicado no aumento da sobrevida de enxerto e paciente.

A etiologia da IRC é particular para cada faixa etária de pacientes e assim alguns pacientes apresentam HAS previamente ao transplante, enquanto outros

não. Isso torna diferente a prevalência de HAS no período pré-transplante e pós-transplante. Em um estudo realizado em São Paulo por Nagasako e col, 82,5% dos pacientes previamente hipertensos apresentaram HAS pós-transplante contra somente 44,3% do grupo de pacientes sem HAS pré-transplante (NAGASAKO *et al*, 2007). Um estudo de 1994 observou que: 60% das crianças eram hipertensas com 6 meses pós transplante, 56.6% com 1 ano e 46.4% com 3 anos (FONTANA *et al*, 1994).

Um estudo publicado em 2007 evidenciou que, entre crianças transplantadas de rim, 57% eram hipertensas. No entanto este estudo não levou em conta o tempo decorrido desde o transplante renal (GARCIA *et al*, 2007).

As causas de HAS pós-transplante são multifatoriais, incluindo perda de função renal, rejeição do enxerto, terapia imunossupressora e distúrbios vasculares renais (NAPRTCS, 2004; BROYER *et al*, 1987). Controle agressivo da HAS nessa situação é essencial para proteger a função do enxerto a longo prazo, bem como para prevenir o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) sintomática (MITSNEFES *et al*, 2001; BUSCHER *et al*, 2004). Eventos cardiovasculares estão entre as principais causas de morbimortalidade, a longo prazo, entre crianças transplantadas renais, sendo HAS e hipertrofia ventricular esquerda os eventos mais comumente observados. Contudo, há evidências de que o uso de medicamentos anti-hipertensivos esteja associado com piora funcional do aloenxerto (NAGASAKO *et al*, 2007).

A criança transplantada renal que faz uso de imunossupressão contínua tem maior facilidade para ganhar peso, outro fator que se acredita ser importante para o aparecimento de HAS. Crianças transplantadas obesas entre 6 e 12 anos

apresentam um risco maior de morte que as não obesas (REES, 2009). Associam-se a estes fatores de risco para o aparecimento de HAS, estenose da artéria renal e doença glomerular como etiologia da insuficiência renal.

Crianças transplantadas constituem um grupo especial porque têm um maior potencial para morbidade e mortalidade tardiamente como jovens adultos em razão das causas cardiovasculares (BUSCHER *et al*, 2004). Assim sendo, o conhecimento dos fatores de risco para HAS pós-transplante neste grupo é de grande importância.

#### 1.4. Fatores de Risco para o aparecimento de HAS

Além dos fatores de risco habituais a que estão expostos as crianças e adolescentes para desenvolverem HAS como obesidade (MCCRINDLE, 2010) e alta ingestão de sal (EBERHARD, 2009), os pacientes pediátricos estão ainda expostos a causas não usuais para o desenvolvimento de HAS como imobilizações, queimaduras, drogas lícitas e ilícitas, suplementos alimentares, doenças genéticas e tumores (MATTHEW *et al*, 2009).

Pacientes hipertensos previamente ao transplante apresentam maior chance de permanecerem hipertensos (SEEMAN *et al*, 2007; NAGASAKO *et al*, 2007). Existem ainda diferenças significativas entre a Função Glomerular Estimada e a Glomerulopatia como etiologia de Doença Renal entre transplantados hipertensos e normotensos (NAGASAKO *et al*, 2007). À medida que passa o tempo pós-transplante a chance de o paciente tornar-se hipertenso é menor (NAGASAKO *et al*, 2007).

O uso de corticoesteróides e inibidores da calcineurina, como ciclosporina, foram considerados em alguns estudos, os principais responsáveis pelo

aparecimento de HAS pós-transplante renal (MORALES *et al*, 2001; SILVERSTEIN *et al*, 2005). O nível sérico de ciclosporina também parece ser significativamente diferente entre transplantados normotensos e hipertensos (BALUARTE *et al*, 1994; FERRARIS *et al*, 2006.).

O uso de corticoesteróide se mostrou como um fator importante relacionado com a pressão arterial. Quando pacientes em uso desta classe de medicações passavam a usá-la em dias alternados, era notável a diminuição dos índices pressóricos, antes elevados (BALUARTE *et al*, 1994; BROYER *et al*, 1987; SEEMAN *et al*, 2007; NAGSAKO *et al*, 2007). No entanto, existe um aumento da taxa de rejeição crônica quando não se faz uso de esteróides como componente das medicações imunossupressoras.

Em relação aos diferentes esquemas imunossupressores, quando comparados, por exemplo, dois inibidores da calcineurina – tacrolimus e ciclosporina – os níveis pressóricos são menores no grupo que fez uso de tacrolimus, assim como há evidências de uma melhor função nesse grupo quando realizado um acompanhamento de até 5 anos após o transplante (ELLIS *et al*, 1994; SOROF *et al*, 2000; EL-AGROUDY *et al*, 2004).

Estenose da artéria renal foi encontrada em estudos retrospectivos de centros de transplante pediátricos em cerca de 6 % das crianças transplantadas renais. Ultrassonografia com doppler e Angiografia por ressonância magnética são técnicas que podem facilmente diagnosticar esta causa de HAS. O tratamento de escolha é a angioplastia percutânea transluminal, sendo tratamento cirúrgico reservado para casos de falha deste primeiro procedimento.

A retirada dos rins nativos, a nefrectomia pré-tranplante, é considerada fator protetor para o aparecimento de HAS por alguns autores (LUKE *et al*, 1985; BALUARTE *et al*, 1994; MIDTVEDT, *et al*, 2000; MITSNEFES *et al*, 2003; BUSCHER *et al*, 2004). O tipo de doador, vivo ou falecido, pode também ser fator importante no aparecimento de HAS (EL-HUSSEINI *et al*, 2005).

### 1.5. Consequências da HAS em pacientes transplantados

Assim como na população em geral, o aumento da PA está associado à maior morbidade cardiovascular em pacientes transplantados pediátricos (BÉRBER *et al*, 2005). Hipertrofia ventricular esquerda é frequentemente encontrada em crianças hipertensas pós transplante renal ocorrendo em 50 a 82% desta população (GROOTHOFF *et al*, 2002; MITSNEFES *et al*, 2003, KITZMUELLER *et al*, 2004). Apesar disto, o índice de massa ventricular esquerda não se mostrou relacionado aos níveis pressóricos encontrados em alguns trabalhos. Esses trabalhos dão suporte à hipótese que o nível pressórico não é o principal fator de risco para hipertrofia ventricular esquerda em pacientes pediátricos transplantados, mas muitos outros fatores como o tipo de terapia imunossupressora e antihipertensiva, as anomalias cardíacas pré-transplante, anemia, obesidade ou atividade física, podem também ter um papel determinante na etiologia das doenças cardíacas depois do transplante (MITSNEFES *et al*, 2003).

Em uma coorte holandesa (GROOTHOFF *et al*, 2002) foi demonstrado que HAS é o mais poderoso fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes pediátricos após transplante renal. Neste estudo, eventos cardiovasculares foram a causa mais comum de morte, tendo as crianças hipertensas um risco três vezes maior de mortalidade que as crianças normotensas.

Ainda, a presença de HAS é importantemente associada à perda do enxerto. Apesar de alguns estudos mostrarem clara ligação da sobrevida do enxerto com a pressão arterial, ainda é matéria de debate se a HAS é uma causa de disfunção do enxerto ou se é uma consequência desta última. A presença de HAS é um fator preditivo significativo e independente para uma pobre função renal a longo prazo, não obstante o número de rejeições em um ano pós transplante (REES, 2009).

O fato de ter feito minha formação em pediatria e após em Nefrologia, em Serviço de referência em transplante renal - e de interessar-me por situação prevalente na população como HAS -, fez com que passasse a desenvolver a idéia de investigar HAS na população de crianças submetidas ao transplante renal, redundando no projeto que originou a pesquisa que passo a descrever.

## 2. RELEVÂNCIA

A Hipertensão Arterial Sistêmica é comum em crianças submetidas a transplante renal, com uma prevalência inicial estimada de mais de 80%. Representa um importante fator de risco para doença cardiovascular e diminuição da sobrevida do enxerto renal e apresenta etiologia multifatorial, sendo difícil precisar a contribuição de cada fator. Fatores relacionados incluem rejeição do enxerto, estenose da artéria renal, obesidade, manutenção de rins nativos, recorrência da doença de base, uso de corticóides e de inibidor da calcineurina. Estudos recentes demonstram uma maior frequência de HAS até o terceiro mês pós-transplante, diminuindo até o final do primeiro ano. A partir desse período não existem evidências de que a prevalência seja modificada neste grupo de pacientes.

Desta forma torna-se imprescindível a determinação dos fatores associados à HAS, e o conhecimento de sua força e influência na evolução de pacientes pediátricos transplantados renais.

### **3. HIPÓTESE**

A prevalência Hipertensão Arterial em crianças transplantadas de rim é diferente em diferentes momentos do acompanhamento e a HAS se associa a características demográficas, clínicas e laboratoriais do paciente, características relacionadas à origem e condições do enxerto e drogas utilizadas no acompanhamento.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo Geral:

- Avaliar a prevalência de HAS em crianças submetidas a transplante renal e sua associação com variáveis clínicas e laboratoriais.

### 4.2. Objetivos Específicos:

- Verificar a prevalência de HAS em pacientes que se submetem ao transplante renal;
- Verificar a prevalência de HAS em crianças após o transplante renal;
- Comparar a prevalência verificada de HAS em 1, 2, 3, 6, 12 e 24 meses de acompanhamento;
- Avaliar a associação existente entre presença de HAS e características demográficas, clínicas e laboratoriais do paciente, características relacionadas à origem e condições do enxerto e drogas utilizadas no acompanhamento.

## 5. PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1. Delineamento

Estudo de Coorte histórica ou retrospectiva

### 5.2. Fator em estudo e variáveis avaliadas

Foram estudados pacientes submetidos a transplante renal na infância, e avaliadas as seguintes variáveis: idade, gênero, raça, índice de massa corpórea, etiologia da insuficiência renal, modalidade de diálise do paciente ou se estava em tratamento conservador, tipo de doador (vivo ou cadáver e, se cadáver, adulto ou pediátrico), perda anterior do enxerto, presença de hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular calculada, hemoglobina, presença de proteinúria, uso de tacrolimus e uso de prednisona.

### 5.3. Definições para o estudo

Definiu-se hipertensão arterial sistêmica nas crianças transplantadas utilizando-se um de dois critérios. O primeiro foi a constatação do uso de medicações anti-hipertensivas prescritas, quando da consulta nos momentos estabelecidos para o estudo. O segundo foi a medida da PA anotada por ocasião da consulta e a consideração das tabelas do “The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents,

2004” (Anexo 1), onde o diagnóstico de HAS depende do gênero, da idade e do percentil da altura. Definiu-se como hipertensão medidas de PA acima do percentil 95 para pressão diastólica ou pressão sistólica.

A possibilidade diagnóstica de *hipertrofia de ventrículo esquerdo* é verificada de rotina através da realização de ecocardiografia dos pacientes que estão em lista de transplante no Serviço de Nefrologia Pediátrica da ISCMPA. Utilizou-se este critério para estimar-se a possibilidade de HAS previamente ao transplante renal.

O *índice de massa corpórea* (IMC – EKNOYAN, 2008) é calculado pela fórmula  $IMC = \text{kg} / \text{m}^2$  (peso em kilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros).

A taxa de *filtração glomerular* (TFG - mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) anotada foi calculada pela fórmula original de Schwartz (SCHWARTZ *et al*, 1984; SCHWARTZ *et al*, 1987) onde  $TFR = k(\text{constante de Schwartz}) \times \text{cm} / \text{creatinina sérica}$  (constante vezes altura em centímetros divididos pela creatinina sérica em mg/dL).

k = Constante de Schwartz
K = 0.33 para recém nascidos prematuros
K = para recém-nascidos prematuros e crianças até um ano de idade
K = 0.55 para crianças com mais de 2 anos e até 13 anos (meninos) e até 18 anos (meninas)
K = 0.70 para meninos adolescentes com mais de 13 anos (em meninas a constante segue=0,55)

#### 5.4. População e amostra

Pacientes pediátricos, transplantados de rim no Serviço de Nefrologia Pediátrica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), no período compreendido entre 1981 e 2008.

### 5.5. Critério geral de inclusão

Pacientes pediátricos transplantados de rim na ISCMPA, entre 1981 e 2008, com idade entre zero e 18 anos no momento do transplante.

### 5.6. Critérios de exclusão ou censura após a inclusão

Insuficiência de dados no prontuário para o diagnóstico de HAS, perda do seguimento do paciente antes dos 3 meses após o transplante e evidências de infecção ou rejeição do enxerto por ocasião da consulta utilizada para anotar-se a PA e os demais dados do paciente incluído no estudo.

### 5.7. Procedimento e observações

A análise dos prontuários e organização do banco de dados foi realizada pelo mestrando, auxiliado por acadêmica de graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS. Utilizou-se as anotações de prontuários e banco de dados de pacientes pediátricos, transplantados de rim no Serviço de Nefrologia da ISCMPA para a organização deste estudo.

Calculou-se o  $n$  para a amostra necessária com base em trabalhos anteriores (SOROF *et al*, 2004, NAGASAKO *et al*, 2007), estimando-se a necessidade de 96 pacientes para o estudo. No entanto, decidiu-se por utilizar os dados de todos os pacientes com prontuário nos arquivos do Serviço de Nefrologia que preenchessem

os critérios e pudessem ser revisados até o limite de tempo estabelecido no cronograma do estudo para coleta de dados.

Os dados foram anotados a partir do registro ao final do primeiro mês, segundo, terceiro, sexto, décimo segundo e vigésimo quarto meses após o transplante renal.

O registro de dados em prontuário e a confecção de banco de dados no Serviço de Nefrologia Pediátrica do ISCMPA são rotineiramente realizados por médicos nefrologistas ou pediatras em treinamento. A medida de PA é realizada utilizando esfigmomanômetro do tipo aneróide, aferido regularmente com selo de comprovação do INMETRO. Verifica-se com o paciente em posição sentada, com o braço apoiado à altura do coração, auscultando-se com o estetoscópio na fossa cubital e anotando-se como PA sistólica o início da audição dos sons de Korotkoff e diastólica quando do desaparecimento dos mesmos sons.

Em acordo com o objetivo do estudo, após a coleta de dados foi organizado um banco de dados no programa *Excel for Windows*. O conjunto foi examinado para a ocorrência do diagnóstico de Hipertensão Arterial, foi avaliada a prevalência desta situação nos diferentes momentos, além de examinada a associação deste diagnóstico com as variáveis já citadas.

## 5.8. Análise estatística

O banco de dados do programa *Microsoft Excel for Windows* foi posteriormente exportado para o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 16 para análise estatística dos dados. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão quando tinham distribuição simétrica e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. As variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram apresentadas por mediana e intervalo interquartil, sendo comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Foram descritas as variáveis categóricas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual e comparadas pelo teste de Qui-quadrado. Avaliou-se ainda a prevalência para Hipertensão Arterial Sistêmica em 1, 2, 3, 6, 12 e 24 meses e, como medida de associação, empregou-se o *odds ratio (OR)*, que avalia no grupo exposto a associação do desfecho HAS com as variáveis definidas como de interesse. Considerou-se um nível de significância de 5%.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

### 6.1 Aprovações

Este estudo teve início somente após ter sido aprovado pela Comissão Científica da PUCRS (Anexo 2) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMPA (sendo então liberado automaticamente da aprovação do Comitê de Ética da PUCRS, conforme consulta do aluno diretamente ao mesmo - Anexo 3).

### 6.2 Consentimento

Foi utilizada uma Justificativa de não apresentação do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, conforme modelo da PUCRS em página da internet e aceita pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital Santa Casa de Misericórdia.

**MODELO DA PUCRS** (Anexo 4)

<http://www3.pucrs.br/pucrs/files/uni/inst/igg/geronbio/justifica.doc>

## 7. RESULTADOS

Na análise da coorte histórica, foram revisados os dados de 171 pacientes no primeiro momento, estabelecido como a consulta de um mês após o transplante. Vinte e um pacientes foram excluídos por perda do seguimento antes dos três meses, presença de infecção no momento da observação ou dados incompletos no prontuário do diagnóstico de HAS para o estudo.

Após as exclusões, o grupo em estudo foi de 150 pacientes. Como assinalado na Tabela 1, não se obteve todos os dados dos pacientes para IMC (n=135), doador pediátrico (n=118) e avaliação de hipertrofia do ventrículo esquerdo por ecocardiografia (n=92). As variáveis consideradas foram avaliadas no primeiro, segundo e terceiro mês. No sexto mês haviam 142 pacientes, visto que oito pacientes do grupo inicial tinham mais de três meses e menos do que seis meses de acompanhamento. Aos 12 meses, o grupo em estudo foi de 127 pacientes, pois não havia dados de 15 pacientes transplantados há mais de seis meses e menos de um ano. Finalmente, chegou-se à revisão dos 24 meses com 104 pacientes, pois 23 pacientes tinham mais de 1 ano de transplante, porém menos de 2 anos. Desta forma, dos 150 pacientes inicialmente avaliados para o estudo, 104 chegaram à marca de 24 meses de acompanhamento.

A Tabela 1 descreve as características do grupo de pacientes em estudo no momento inicial escolhido, ao fim de um mês após o transplante. Variáveis categóricas como gênero masculino, raça branca, doador vivo, perda anterior de transplante, uso de tacrolimus e uso de prednisona permitiam duas possibilidades de respostas, a positiva ou negativa. Decidiu-se pela descrição do número e porcentagem da resposta positiva. Quando havia mais de duas possibilidades para

resposta, como ocorreu em doença de base/etiologia da IRC e tratamento, descreveu-se o número e porcentagem de todas. Ao se referir ao tratamento por diálise peritoneal, foram incluídas as duas modalidades de diálise peritoneal: diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e diálise peritoneal automática (DPA).

**Tabela 1- Características gerais dos pacientes no início do estudo**

<b><i>Pacientes em estudo, n</i></b>	<b>150</b>
Idade (anos) média $\pm$ desvio padrão (DP)	9,91 $\pm$ 4,29
Gênero Masculino, n (%)	89 (59,3%)
Raça Branca, n (%)	130 (86,7%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média $\pm$ DP *	18,11 $\pm$ 2,9
Doença de base glomerular, n (%)	28 (18,7%)
Doença de base urológica, n (%)	74 (49,3%)
Doença de base desconhecida	48 (32%)
Tratamento conservador, n (%)	35 (23,4%)
Tratamento por Hemodiálise, n (%)	26 (17,3%)
Tratamento por Diálise peritoneal, n (%)	89 (59,3%)
Doador Vivo, n (%)	77 (51,3%)
Doador cadáver pediátrico, n (%) *	66 (55,9%)
Perda anterior de Tx, n (%)	12 (6,8%)
Hipertensão Arterial, n (%)	90 (60,0%)
Hipertrofia de ventrículo esquerdo, n (%) *	27 (29,3%)
Creatinina (mg/dL), mediana (mínimo e máximo)	0,9 (0,4 e 8)
Hemoglobina (g/dL), média $\pm$ DP	10,8 $\pm$ 1,4
Proteinúria, n (%)	36 (24%)
Uso de Tacrolimus, n (%)	131 (87,33%)
Uso de Prednisona, n (%)	106 (70,6%)

\*Variáveis em que não havia os dados dos 150 pacientes

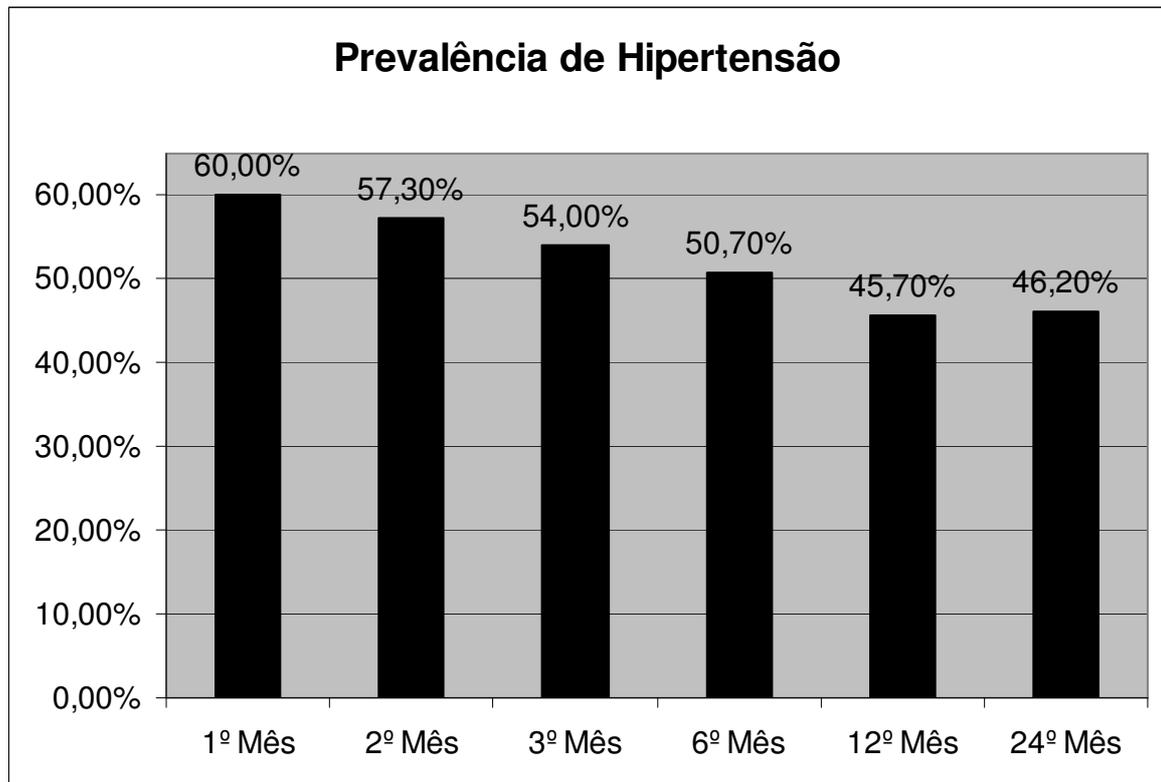
Dos 92 pacientes em que se conseguiu recuperar o exame de ecocardiografia, 27 (29,3%) tinham laudo com descrição de hipertrofia de ventrículo esquerdo previamente ao transplante renal.

A **Tabela 2** descreve e a **Figura 1** ilustra a prevalência de Hipertensão Arterial durante o período avaliado e nos momentos definidos para análise. Como já descrito no início deste capítulo, o grupo iniciou com 150 pacientes e ao final de 24 meses tínhamos 104 pacientes.

**Tabela 2 - Prevalência de Hipertensão Arterial nas crianças transplantadas de rim durante os dois anos de análise**

<b>Mês</b>	<b>Pacientes em estudo no mês (n)</b>	<b>Pacientes com Hipertensão Arterial (n)</b>	<b>Pacientes com Hipertensão Arterial (%)</b>
<b>1</b>	150	90	60,0%
<b>2</b>	150	86	57,3%
<b>3</b>	150	81	54,0%
<b>6</b>	142	72	50,7%
<b>12</b>	127	58	45,7%
<b>24</b>	104	48	46,2%

Não houve diferença significativa para  $P < 0,05$  entre a prevalência de HAS nos diferentes meses avaliados quando realizada a análise pelo teste *Qui-quadrado de tendências*.



**Figura 1. Prevalência percentual/relativa de Hipertensão Arterial Sistêmica de todos os pacientes nos períodos examinados no estudo.**

**1º mês=150 pacientes; 2º mês=150 pacientes; 3º mês=150 pacientes;**

**6º mês= 142 pacientes; 12º mês=127 pacientes; 24º mês= 104 pacientes;**

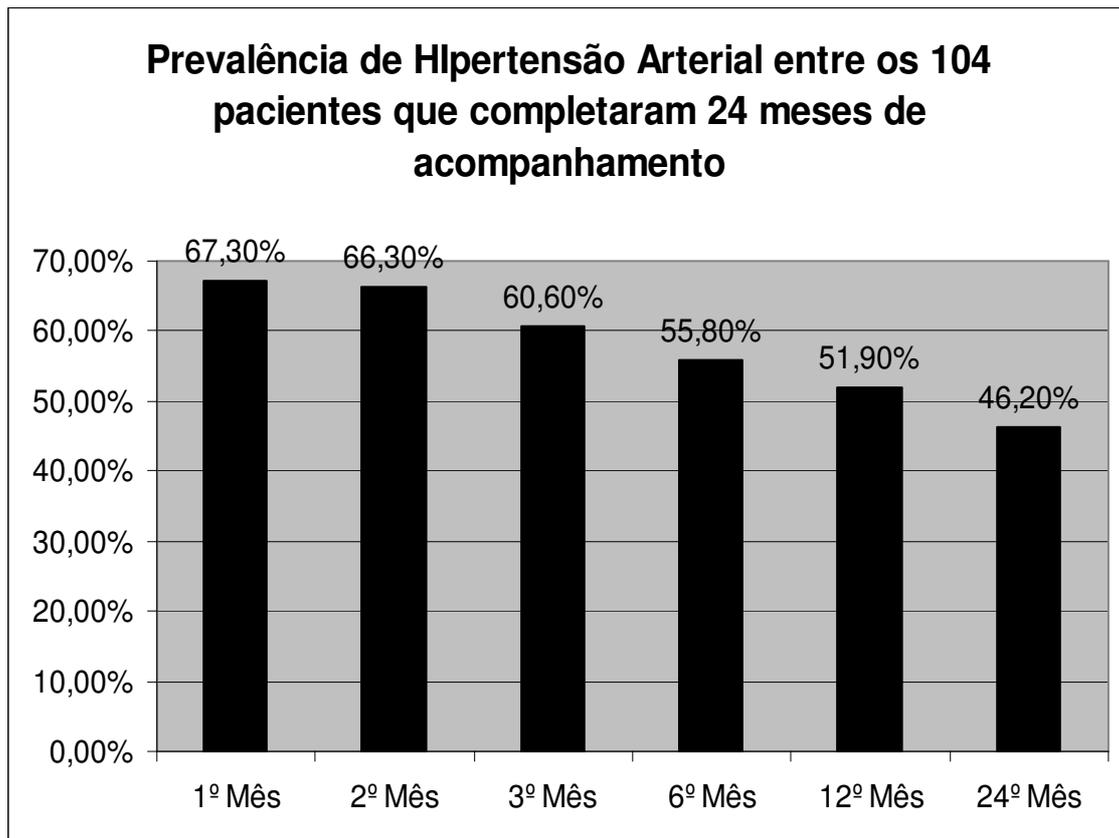
A **Tabela 3** exclui todos os pacientes que não completaram o ciclo de dois anos, restando o acompanhamento dos 104 pacientes analisados nos seis momentos do estudo.

**Tabela 3. Prevalência de Hipertensão Arterial nas crianças transplantadas de rim durante os dois anos de análise (apenas as crianças que completaram dois anos de acompanhamento, n=104)**

<b>Mês</b>	<b>Pacientes com Hipertensão Arterial (n)</b>	<b>Pacientes com Hipertensão Arterial (%)</b>
<b>1</b>	70	67,3% <sup>a</sup>
<b>2</b>	69	66,3% <sup>a</sup>
<b>3</b>	63	60,6%
<b>6</b>	58	55,8%
<b>12</b>	54	51,9%
<b>24</b>	48	46,2% <sup>b</sup>

\*letras índice diferentes representam grupos com diferença significativa para  $P < 0,05$

A **Figura 2** ilustra a prevalência de HAS entre os 104 pacientes nos 24 meses. Quando são observados estes dados e comparados ainda pelo *teste Qui-quadrado de tendências*, verifica-se que há uma diferença significativa para  $P < 0,0001$  na prevalência de Hipertensão Arterial. Quando localizada a diferença pelo *Teste de Dunett* verificou-se que esta ocorre entre os meses 24 com os meses 1 e 2.



**Figura 2. Prevalência percentual/relativa de Hipertensão Arterial Sistêmica apenas entre os 104 pacientes que completaram os 24 meses de acompanhamento.**

As Tabelas 4, 5, 6, 7, 8 e 9 trazem o *Odds Ratio* (“razão de chance”) e a significância estatística da influência de cada variável para ocorrência de Hipertensão Arterial no período correspondente estudado, desde o primeiro mês até 24 meses de acompanhamento.

**Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores de risco estudados para HAS 1 mês após o transplante**

Variável	N	OR*	IC 95%**	P
Idade ***	150	1,086	1,00 – 1,17	0,03
Gênero Masculino	150	1,67	0,85 - 3,3	0,13
Raça Branca	150	2,02	0,78 - 5,22	0,14
Índice de Massa Corpórea	135	1,02	0,91 – 1,15	0,66
Doença de base glomerular ***	150	2,3	0,9 – 5,8	0,05
Doença de base urológica ***	150	0,4	0,2 – 0,75	0,001
Tratamento Dialítico prévio ***	150	2,9	1,3 – 6,3	0,01
Doador Vivo	150	0,87	0,45 – 1,68	0,69
Doador Pediátrico	118	1,05	0,50 – 2,21	0,88
Hipertrofia de VE ***	92	3,6	1,29 – 10,10	0,02
Creatinina	150	2,17	0,92 – 5,0	0,07
Taxa de Filtração Glomerular	150	0,99	0,98 – 1,00	0,31
Hemoglobina	150	1,05	0,83 – 1,32	0,68
Proteinúria	150	0,58	0,27 – 1,24	0,16
Dose de Tacrolimus	150	1,0	0,8 – 1,1	0,8
Uso de Corticóide	150	1,54	0,75 – 3,17	0,23

\* Odds ratio \*\* Intervalo de confiança de 95% \*\*\*variáveis onde houve relação estatisticamente significativa para  $P \leq 0,05$

A tabela 4 evidencia a associação entre a ocorrência de HAS e as variáveis doença de base glomerular, doença de base urológica, tratamento dialítico prévio e hipertrofia de VE. Pode-se ver, através do OR e IC de 95% com *P* estatisticamente significativo, a força da associação destas variáveis isoladamente com HAS. Doença de base glomerular (OR=2,3), tratamento dialítico prévio (OR=2,9) e hipertrofia de VE (OR=3,6) se associaram positivamente à ocorrência de HAS. Apresentar doença

urológica como causa da insuficiência renal foi fator protetor para HAS (OR=0,4), ou seja, pacientes com doença urológica fazem menos HAS do que os transplantados renais na infância considerados como um todo.

**Tabela 5 – Análise multivariada dos fatores de risco estudados para HAS 2 meses após o transplante**

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>OR*</b>	<b>IC 95%**</b>	<b>P</b>
Idade	150	1,06	0,98 – 1,1	0,11
Gênero Masculino	150	2,0	1,01 – 3,9	0,06
Raça Branca	150	2,25	0,8 – 5,8	0,92
Índice de Massa Corpórea	135	1,01	0,9 – 1,13	0,84
Doença de base glomerular ***	150	3,3	1,2 – 8,7	0,02
Doença de base urológica ***	150	0,4	0,2 – 0,75	0,004
Tratamento Dialítico prévio ***	150	2,5	1,1 – 5,4	0,03
Doador Vivo	150	0,79	0,4 – 1,51	0,58
Doador Pediátrico	118	0,93	0,4 – 1,95	0,99
Hipertrofia de VE ***	92	2,94	1,09 – 7,9	0,05
Creatinina	150	1,2	0,5 – 2,7	0,6
Taxa de Filtração Glomerular	150	0,98	0,97 – 1,0	0,13
Hemoglobina	150	1,12	0,95 – 1,3	0,14
Proteinúria	150	0,78	0,37 – 1,6	0,65
Dose de Tacrolimus ***	150	0,8	0,7 – 1,0	0,03
Uso de Corticóide	150	1,32	0,64 – 2,7	0,56

\* Odds ratio \*\* Intervalo de confiança de 95% \*\*\*variáveis onde houve relação estatisticamente significativa para  $P \leq 0,05$

A Tabela 5 traz os dados do segundo mês após o transplante, com associação expressa por OR e IC de 95% com  $P$  estatisticamente significativo, entre a ocorrência de HAS e as variáveis: doença de base glomerular, doença de base urológica, tratamento dialítico prévio e hipertrofia de VE. Pode-se ver, através do OR e IC de 95% com  $P$  estatisticamente significativo, a força da associação destas variáveis isoladamente com HAS. Doença de base glomerular (OR=3,3), tratamento dialítico prévio (OR=2,5) e hipertrofia de VE (OR=2,9) se associaram positivamente à ocorrência de HAS. Apresentar doença urológica como causa da insuficiência renal foi fator protetor para HAS (OR=0,4), ou seja, pacientes com doença urológica fazem

menos HAS do que os transplantados renais na infância considerados como um todo.

**Tabela 6 – Análise multivariada dos fatores de risco estudados para HAS 3 meses após transplante**

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>OR**</b>	<b>IC 95%**</b>	<b>P</b>
Idade	150	1,04	0,96 – 1,1	0,30
Gênero Masculino	150	1,76	0,9 – 3,4	0,12
Raça Branca	150	1,92	0,7 – 5,0	0,26
Índice de Massa Corpórea	135	1,05	0,9 – 1,1	0,33
Doença de base glomerular ***	150	5,0	1,8 – 14,2	0,002
Doença de base urológica ***	150	0,26	0,13 – 0,5	<0,001
Tratamento Dialítico prévio ***	150	2,8	1,3 – 6,3	0,013
Doador Vivo	150	0,61	0,3 – 1,16	0,18
Doador Pediátrico	118	1,18	0,57 – 2,4	0,8
Hipertrofia de VE	92	2,6	0,99 – 0,8	0,08
Creatinina	150	2,0	0,7 – 5,2	0,16
Taxa de Filtração Glomerular	150	1,00	0,99 – 1,0	0,79
Hemoglobina	150	1,2	0,98 – 1,4	0,06
Proteinúria	150	1,45	0,6 – 3,2	0,47
Dose de Tacrolimus	150	0,88	0,7 – 1,07	0,22
Uso de Corticóide	150	1,63	0,8 – 3,34	0,24

\* Odds ratio \*\* Intervalo de confiança de 95% \*\*\*variáveis onde houve relação estatisticamente significativa para  $P \leq 0,05$

A Tabela 6 traz os dados do terceiro mês após o transplante, com associação expressa por OR e IC de 95% e *P* estatisticamente significativo, entre a ocorrência de HAS e as variáveis: doença de base glomerular, doença de base urológica e tratamento dialítico prévio. Pode-se ver que doença de base glomerular (OR=5,0), tratamento dialítico prévio (OR=2,8) e hipertrofia de VE (OR=2,8) se associaram positivamente à ocorrência de HAS. Apresentar doença urológica como causa da insuficiência renal foi fator protetor para HAS (OR=0,26), ou seja, pacientes com doença urológica fazem menos HAS do que os transplantados renais na infância considerados como um todo.

**Tabela 7 – Análise multivariada dos fatores de risco estudados para HAS 6 meses após o transplante**

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Idade	142	1,07	0,99 – 1,1	0,064
Gênero Masculino	142	1,84	0,9 – 3,66	0,11
Raça Branca	142	2,5	0,82 – 7,6	0,16
Índice de Massa Corpórea	135	1,06	0,96 – 1,1	0,24
Doença de base glomerular ***	142	2,7	1,0 – 7,2	0,05
Doença de base urológica ***	142	0,31	0,16 – 0,6	0,001
Tratamento Dialítico prévio	142	1,5	0,7 – 3,3	0,37
Doador Vivo	142	0,56	0,29 – 1,1	0,13
Doador Pediátrico	118	1,26	0,6 – 2,68	0,67
Hipertrofia de VE	92	2,15	0,8 – 5,55	0,174
Creatinina	142	1,5	0,6 – 3,45	0,32
Taxa de Filtração Glomerular	142	1,00	0,9 – 1,01	0,54
Hemoglobina ***	142	1,37	1,0 – 1,7	0,009
Proteinúria	142	2,23	1,0 – 4,9	0,06
Dose de Tacrolimus	142	0,87	0,7 – 1,07	0,2
Uso de Corticóide	142	2,24	1,0 – 4,7	0,50

\* Odds ratio \*\* Intervalo de confiança de 95% \*\*\*variáveis onde houve relação estatisticamente significativa para  $P \leq 0,05$

A Tabela 7 traz os dados do sexto mês após o transplante, com associação expressa por OR e IC de 95% e *P* estatisticamente significativo, entre a ocorrência de HAS e as variáveis: doença de base glomerular, hemoglobina e doença de base urológica. Pode-se ver que doença de base glomerular (OR=2,7) se associou positivamente à ocorrência de HAS. Apresentar doença urológica como causa da insuficiência renal foi fator protetor para HAS (OR=0,31), ou seja, pacientes com doença urológica fazem menos HAS do que os transplantados renais na infância considerados como um todo.

**Tabela 8 – Análise multivariada dos fatores de risco estudados para HAS 12 meses após o transplante**

Variável	n	OR	IC 95%	P
Idade	127	1,08	0,99 – 1,17	0,07
Gênero Masculino	127	1,33	0,65 – 2,72	0,54
Raça Branca	127	1,79	0,57 – 5,59	0,45
Índice de Massa Corpórea	135	1,08	0,97 – 1,2	0,12
Doença de base glomerular***	127	6,7	2,1 – 21,4	0,001
Doença de base urológica***	127	0,26	0,12 – 0,55	<0,001
Tratamento Dialítico prévio	127	2,3	0,9 – 5,7	0,078
Doador Vivo ***	127	0,40	0,19 – 0,82	0,021
Doador Pediátrico	118	1,57	0,70 – 3,51	0,36
Hipertrofia de VE	92	1,94	0,73 – 5,15	0,26
Creatinina	127	1,62	0,61 – 4,3	0,33
Taxa de Filtração Glomerular	127	0,98	0,97 – 1,00	0,14
Hemoglobina	127	1,27	0,98 – 1,63	0,06
Proteinúria	127	1,28	0,60 – 2,73	0,63
Dose de Tacrolimus	127	0,7	0,5 – 1,09	0,14
Uso de Corticóide***	127	3,94	1,67 – 9,29	0,002

\* Odds ratio \*\* Intervalo de confiança de 95% \*\*\*variáveis onde houve relação estatisticamente significativa para  $P \leq 0,05$

A Tabela 8 traz os dados do 12º mês após o transplante, com associação expressa por OR e IC de 95% e *P* estatisticamente significativo, entre a ocorrência de HAS e as variáveis: doença de base glomerular, doença de base urológica, doador vivo e uso de corticóide. Pode-se ver que doença de base glomerular (OR=6,7) e uso de corticóide como imunossupressão (OR=2,8) se associaram positivamente à ocorrência de HAS. Apresentar doença urológica como causa da insuficiência renal (OR=0,26) e receber órgão de doador vivo (OR=0,4) foram fatores

protetores para HAS, ou seja, pacientes com estas características fazem menos HAS do que os transplantados renais na infância considerados como um todo.

**Tabela 9 – Análise multivariada dos fatores de risco estudados para HAS 24 meses após o transplante**

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Idade	104	1,05	0,9 – 1,16	0,22
Gênero Masculino	104	1,80	0,8 – 3,95	0,20
Raça Branca	104	1,32	0,3 – 4,98	0,93
Índice de Massa Corpórea	135	1,04	0,9 – 1,15	0,35
Doença de base glomerular***	104	4,6	1,5 – 13,9	0,009
Doença de base urológica***	104	0,31	0,13 – 0,7	0,004
Tratamento dialítico prévio	104	1,7	0,6 – 4,3	0,348
Doador vivo	104	0,47	0,2 – 1,03	0,091
Doador pediátrico	118	2,2	0,8 – 5,4	0,13
Hipertrofia de VE	92	2,64	0,8 – 8,6	0,17
Creatinina	104	1,00	0,4 – 2,6	0,99
Taxa de Filtração Glomerular	150	1,00	0,98 – 1,0	0,66
Hemoglobina	104	1,13	0,9 – 1,41	0,24
Proteinúria	104	1,36	0,5 – 3,2	0,64
Dose de Tacrolimus	104	0,86	0,6 – 1,2	0,39
Uso de corticóide***	104	4,52	1,6 – 12,4	0,004

\* Odds ratio \*\* Intervalo de confiança de 95% \*\*\*variáveis onde houve relação estatisticamente significativa para  $P \leq 0,05$

A Tabela 9 traz os dados do 24<sup>o</sup> mês após o transplante, com associação expressa por OR e IC de 95% e *P* estatisticamente significativo, entre a ocorrência de HAS e as variáveis: doença de base glomerular, doença de base urológica e uso de corticóide. Pode-se ver que doença de base glomerular (OR=4,6) e uso de corticóide como imunossupressão (OR=4,52) se associaram positivamente à ocorrência de HAS. Apresentar doença urológica como causa da insuficiência renal (OR=0,31) foi fator protetor para HAS, ou seja, pacientes com doença urológica fazem menos HAS do que os transplantados renais na infância considerados como um todo.

## 8. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O diagnóstico de HAS é negligenciado na infância pela reduzida prática de verificação de PA, nesta faixa de população. No entanto, como já referido na introdução deste volume, em crianças transplantadas o mesmo não ocorre. A identificação de HAS é frequentemente realizada, chegando a 71% ou 82% dos pacientes examinados no período inicial após o transplante, como descrevem alguns autores (CHE-WONG, 2005), (DUCLOUX, 2002), ou até 87,6% em pacientes após um ano de transplante (KASISKE, 2004). Há estudos que informam também sobre a prevalência de HAS prévia ao transplante renal e sobre como evolui esta situação após a cirurgia e imunossupressão (NAGASAKO *et al*, 2007). O que chama a atenção é que, em diferentes trabalhos, são variados os momentos de avaliação escolhidos para medida de PA antes e após o transplante. De outro lado, são variadas as definições estabelecidas para HAS, dificultando a comparação entre os estudos. Sabe-se, também, o quão é difícil o diagnóstico de HAS em um paciente submetido à diálise, pois a variação do volume intravascular entre as diálises e a definição de seu “peso seco” contribui para esta dificuldade. Em função disso, decidiu-se neste estudo pela escolha da alteração ecocardiográfica de hipertrofia de ventrículo esquerdo como definidora de HAS antes da diálise e por avaliação da PA ou de seu diagnóstico evidenciado pelo uso de anti-hipertensivos em diferentes momentos após o transplante renal.

A Tabela 1 expõe o perfil dos pacientes avaliados, evidenciando que crianças do sexo masculino e da raça branca predominaram neste grupo de transplantados. Em sua maioria tinham como doença de base causa urológica ou desconhecida e

quando foram transplantados estavam em diálise – preferencialmente peritoneal - embora quase um terço estivesse ainda em tratamento conservador.

No presente estudo, dos 92 pacientes em que se conseguiu recuperar o exame de ecocardiografia, 27 (29,3%) tinham laudo com descrição de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) previamente ao transplante renal. Seria esta a prevalência de hipertensão neste período prévio ao transplante renal em crianças? Sabe-se que há um número de pacientes pediátricos com doença renal crônica e não hipertensos. Em artigo aceito recentemente, Mitsnefes e colaboradores analisam 366 pacientes pediátricos com Doença Renal Crônica e confirmam que, a exemplo do que acontece em adultos, HAS foi o mais forte e independente preditor de HVE (MITSNEFES *et al*, 2010). Hipertrofia de ventrículo esquerdo ocorreu em 34% das crianças com Doença Renal Crônica e diagnóstico confirmado de HAS. No entanto, 8% dos não hipertensos pela monitorização de pressão arterial de ambulatório também tiveram este achado. Seguindo-se este raciocínio, no grupo em estudo na ISCMPA a prevalência de HAS diagnosticada antes do transplante talvez fosse menor que 29,3%.

Hipertrofia ventricular esquerda é frequentemente encontrada em crianças hipertensas pós transplante renal, ocorrendo em 50 a 82% desta população (MITSNEFES *et al*, 2003; GROOTHOFF *et al*, 2002) em diferentes momentos. Este aumento de HVE após o transplante dá suporte à hipótese de que o nível pressórico não é o único fator de risco para hipertrofia ventricular esquerda em pacientes transplantados. Muitos outros fatores como o tipo de terapia imunossupressora e antihipertensiva, anomalias cardíacas pré-transplante, anemia, obesidade ou atividade física, podem também ter um papel determinante na etiologia das HVE após o transplante (MITSNEFES *et al*, 2003). No presente estudo, os primeiros

meses trouxeram HVE associada à HAS, o mesmo não ocorrendo mais tardiamente. Esta poderia ser uma indicação que a HVE antes do transplante e nos primeiros meses se associasse à HAS e nos meses seguintes a outros fatores presentes em pacientes pediátricos transplantados de rim e não mais à HAS.

A etiologia da DRC varia com a faixa etária dos pacientes e assim alguns pacientes apresentam HAS previamente ao transplante, enquanto outros não. Isso torna diferente a prevalência de HAS no período pré-transplante e pós-transplante. No estudo realizado em São Paulo por Nagasako e colaboradores, 82,5% dos pacientes previamente hipertensos apresentaram HAS pós-transplante contra somente 44,3% do grupo de pacientes sem HAS pré-transplante (NAGASAKO *et al*, 2007). Um estudo de 1994 observou que: 60% das crianças eram hipertensas com 6 meses pós transplante, 56,6% com 1 ano e 46,4% com 3 anos (FONTANA *et al*, 1994). No presente estudo, como mostra a Tabela 2, dos 150 pacientes avaliados ao cabo de um mês a prevalência de HAS foi de 60%, reduzindo progressivamente até 46,2% no final do vigésimo quarto mês. A diminuição progressiva da prevalência em dois anos talvez tenha razões múltiplas como a redução da imunossupressão - esteróide e tacrolimus -, o afastamento dos fatores relacionados aos riscos do enxerto recente e, quem sabe, a maior aderência à prescrição. De qualquer forma, mesmo reduzindo a prevalência não houve diferença significativa entre a prevalência de HAS nos diferentes meses avaliados quando realizada a análise pelo teste *Qui-quadrado de tendências*.

Como os pacientes que compõem o grupo dos hipertensos não são sempre os mesmos durante os dois anos, decidiu-se por agrupar apenas os indivíduos que foram acompanhados durante os dois anos e verificar, então, a prevalência de HAS nos mesmos momentos em que se avaliou o grupo total (1, 2, 3, 6, 12 e 24 meses).

Tivemos 104 dos 150 pacientes que foram vistos em todas avaliações definidas para o estudo. Observando-se estes, como mostra a Tabela 3, ao cabo de um mês a prevalência de HAS foi de 67,3%, reduzindo progressivamente até 46,2% no final do vigésimo quarto mês. Quando são observados estes dados e comparados ainda pelo *teste Qui-quadrado de tendências*, verifica-se que há uma diferença significativa para  $P < 0,0001$  na prevalência de Hipertensão Arterial. Quando localizada a diferença pelo *Teste de Dunett* verificou-se que esta ocorre entre os meses 24 com os meses 1 e 2. Este achado é semelhante ao que é mostrado no estudo de Nagasaki e colaboradores, que evidencia que a prevalência de hipertensão tende a ser maior nos primeiros meses pós-transplante, e, à medida que passa o tempo, a chance de o paciente tornar-se hipertenso é menor (NAGASAKO *et al*, 2007).

Segundo a literatura, causas de HAS pós-transplante são multifatoriais, incluindo perda de função renal, rejeição do enxerto, terapia imunossupressora e distúrbios vasculares renais (BROYER *et al*, 1987; NAPRTCS, 2004). Controle agressivo da HAS nessa situação é essencial para proteger a função do enxerto a longo prazo, bem como para prevenir o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) sintomática (MITSNEFES *et al*, 2001, BUSCHER *et al*, 2004). Eventos cardiovasculares estão entre as principais causas de morbimortalidade a longo prazo entre crianças transplantadas renais, sendo HAS e hipertrofia ventricular esquerda os eventos mais comumente observados. A partir destas constatações estudou-se uma série de fatores de risco para HA, sendo realizada análise multivariada destes fatores para HAS a partir de um mês e nos momentos seguintes – 2, 3, 6, 12, e 24 meses - já estabelecidos, após o transplante.

Ocorrência de HAS e as variáveis: doença de base glomerular, doença de base urológica, tratamento dialítico prévio e hipertrofia de VE estiveram associadas.

Pode-se ver, através do OR e IC de 95% com *P* estatisticamente significativo, a força da associação destas variáveis isoladamente com HAS. Doença de base glomerular, tratamento dialítico e HVE prévia ao transplante se constituíram em fatores de risco à ocorrência de HAS no primeiro, segundo e terceiro mês após o transplante. Já apresentar doença urológica como causa da insuficiência renal foi fator protetor para HAS no primeiro e segundo mês. A Tabela 4 ilustra estas informações.

Nos meses que se sucederam para avaliação – 6<sup>o</sup>, 12<sup>o</sup> e 24<sup>o</sup> - houve o mesmo perfil de associação entre ocorrência de HAS e doença de base glomerular ou doença de base urológica, representado pelas tabelas 7, 8 e 9. O aumento de Hemoglobina, como mostra a Tabela 7, associou-se também com HAS no 6<sup>o</sup> mês após o transplante. O fato de o enxerto ser proveniente de doador vivo associou-se negativamente com HA, ou seja, foi fator protetor para a ocorrência de HAS após doze meses de cirurgia, como se vê na Tabela 8. Em 12 e 24 meses houve também associação positiva entre o uso de corticoesteróides e a ocorrência de HA.

É importante observar que, quando avaliamos o uso de prednisona, temos muitos pacientes que permaneceram no grupo dos hipertensos até o final do estudo. No entanto, quando avaliamos a realização de diálise prévia ou transplante preemptivo, temos um maior número de pacientes que gradativamente saem do grupo de hipertensos e migram para o de não hipertensos no decorrer dos períodos estudados. Ou seja, alguns fatores de risco estão relacionados à HAS nos primeiros meses e passam a não ser mais no decorrer do acompanhamento. Há diminuição da prevalência de hipertensos com a saída dos pacientes relacionados a estes fatores e permanecem no grupo aqueles que têm como fatores de risco situações mais permanentes como o uso de esteróide.

Em um estudo realizado na UNIFESP, em São Paulo (NAGASAKO *et al*, 2007), não foi encontrado significância na análise multivariada para doença de base glomerular associada à ocorrência de HAS no terceiro ano pós transplante. No entanto, em nosso estudo, essa associação ocorre em todos os períodos estudados, apesar de termos acompanhamento apenas até o segundo ano pós transplante. Neste estudo em questão foi encontrada associação significativa com a Hipertensão pós transplante apenas quando analisada a Taxa de Filtração glomerular estimada (OR=0,977 com um intervalo de confiança de 5%) e a presença de hipertensão prévia ao transplante (OR=5,270 com o mesmo intervalo de confiança de 95%).

Há algumas limitações metodológicas neste estudo que deveriam ser levadas em conta quando interpretamos os achados. Na análise dos dados, ainda poderia ser realizada uma regressão linear para correção das variáveis em estudo, possivelmente encontrando diferentes níveis de associação com a ocorrência de HAS. O desenho de uma coorte histórica e a avaliação em apenas um centro de transplantes traz a questão da confiabilidade do registro dos dados e da validade externa. No entanto acreditamos que a contribuição deste estudo para a prática clínica do transplante pediátrico não é pequena. Lembra que HAS é uma condição potencial de dano ao sistema cardiovascular da criança transplantada e, conseqüentemente, ao enxerto renal e que o reconhecimento precoce dos fatores de risco podem prevenir esta situação. Pacientes de risco necessitam maior observação para prevenção precoce e vigoroso controle da HAS na tentativa de modificar o desfecho. Seria interessante, e é nossa intenção, a complementação do banco de dados com todos os pacientes pediátricos transplantados na ISCMPA e o seguimento destes prospectivamente.

## 9. CONCLUSÕES

Em pacientes pediátricos transplantados de rim e avaliados segundo a metodologia descrita verificamos que:

- Vinte e sete pacientes, constituindo 29,3% de todos os pacientes que tinham registro de Ecocardiografia pré-transplante, apresentavam hipertrofia de ventrículo esquerdo previamente ao transplante renal;
- A prevalência de hipertensão não foi estatisticamente diferente para todos os pacientes nos diferentes momentos avaliados, no intervalo entre um e 24 meses após o transplante;
- A prevalência de hipertensão foi estatisticamente diferente, menor no 24<sup>o</sup> mês comparado ao primeiro e segundo mês, quando avaliou-se apenas os pacientes acompanhados durante 24 meses após o transplante;
- Houve associação positiva (risco) entre doença glomerular como etiologia da Insuficiência renal crônica prévia ao enxerto e o diagnóstico de HAS em todos os meses avaliados no intervalo entre 1 e 24 meses após o transplante;
- Houve associação negativa (proteção) entre doença urológica como etiologia da Insuficiência Renal Crônica prévia ao enxerto e HAS em todos os meses avaliados no intervalo entre 1 e 24 meses após o transplante;
- Houve associação positiva (risco) e isolada entre tratamento dialítico ou hipertrofia do ventrículo esquerdo prévios ao transplante e HAS no primeiro, segundo e terceiro mês após o transplante;
- Houve associação positiva (risco) e isolada entre uso de prednisona e HAS no 12<sup>o</sup> e 24<sup>o</sup> mês após o transplante;

- Houve associação negativa (proteção) e isolada entre o fato de ter recebido o rim de doador vivo e HAS no 12º mês após o transplante.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation - a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 1994; 8:570-573

Berber I, Aydin C, Yigit B, Kara VM, Yildar M, Duzyol C, et al. Blood pressure and graft outcome in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:997-8.

Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF, Beurton D. - Hypertension following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 1987; 1 : 16-21

Buscher R, Vester U, Wingen AM, Hoyer PF. Pathomechanisms and the diagnosis of arterial hypertension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1202-11.

Chew-Wong A, Alberú-Gómez J, Abasta-Jiménez M, Márquez-Díaz F, Correa-Rotter R Hipertensión arterial postrasplante renal: factores de riesgo asociados e influencia en la supervivência del injerto renal. *Gac Méd Méx* 2005; 141:461–467.

Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, Chalopin JM. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol* 2002; 57:409–413

Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(1):47-51.

el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004; 77: 1381-5

El-Husseini AA, Foda MA, Shokeir AA, Shehab El-Din AB, Sobh MA, Ghoneim MA. Determinants of graft survival in pediatric and adolescent live donor kidney transplant recipient: A single center experience. *Pediatr Transplant*. 2005;9(6):763-9.

Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Gilboa N, Hopp L, et al. Comparison of FK-506 and cyclosporine regimens in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 193-200.

Fauci, AS et al. *Harrisons`s Principles of Internal Medicine*, New York,: Macgraw Hill, 1998.

Ferraris JR, Ghezzi L, Waisman G, Krmar RT. Potential cardiovascular risk factors in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:119-25.

Fontana I, Verrina E, Basile G, Arcuri V, Pellicci R, Tommasi GV, Perfumo F, Gusmano R, Valente U. Arterial hypertension in the transplanted child: frequency and analysis of the causes. *Transplant Proc* 1994; 26:79–80.

Garcia CD, Bittencourt VR; Antonello JS, Kruger FD, Lumertz MS, Koltermann V, Comparsi EP, Stein A, Garcia VD. Post-transplant pediatric kidney Hypertension. *J Bras Transpl.* 2007; 10:762-766

Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Mortality and causes of death of end-stage renal diseases in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002; 61: 621-9.

Jacobi J, Rockstroh J, John S, Schreiber M, Schlaich MP, Neumayer HH, Schmieder RE. Prospective analysis of the value of 24-hour ambulatory blood pressure on renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 70:819-827.

Kasike BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessey FA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1071–1081

Kitzmueller E, Vecsei A, Pichler J, Bohm M, Muller T, Vargha R, et al. Changes of blood pressure and left ventricular mass in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1385-9.

Lewis, O. Frederick Henry Horatio Akbar Mahomed: “a brave and ambitious explorer”. *J Hum Hypertens.* 1997; 11(5):255-61

Luke RG, Curtis JJ, Jones P, Whelchel JD, Diethelm AG Mechanisms of posttransplant hypertension. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: A79–A84

McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol.* 2010

Midtvedt K, Neumayer HH (2000) Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation* 2000; 70:SS64–SS6

Mitsnefes MM, Omoloja A, McEnery PT. Short-term pediatric renal transplant survival: blood pressure and allograft function. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 160-5.

Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnery PT Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr* 2003; 143:98–103

Mitsnefes MM. Hypertension and end-organ damage in pediatric renal transplantation.. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 394-9.

Mitsnefes MM, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, SalandJ , Kimball T, Furth S, Warady B, and for the CKiD Study Group. Masked Hypertension Associates with Left Ventricular Hypertrophy in Children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Jan 2010; 21: 137 - 144.

Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:121-4.

Nagasako SS, Nogueira PCK, Machado PGP, Pestana JOM - Risk factors for hypertension 3 years after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1363–1368

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.

NORTH AMERICAN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT COOPERATIVE STUDY (NAPRTCS) 2004 Annual Report Renal - Transplantation, Dialysis, Chronic Renal Insufficiency.

Rees, L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:475–484.

Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008; 8:13 doi:10.1186/1471-2261-8-13.

Ritz E, Mehls O. Salt restriction in kidney disease—a missed therapeutic opportunity? *Pediatr Nephrol* 2009; 24:9–17

Roguin A. Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int J Clin Pract.* 2006 Jan;60(1):73-9.

Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984 ; 104(6):849-54.

Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571-90.

Seeman T - Hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007; 00467-007-0627-7

Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, Jung FF, Vehaskari VM. Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2005;9:589-97.

Sorof JM, Goldstein SL, Brewer ED, Steiger HM, Portman RJ. Use of anti-hypertensive medications and post-transplant renal allograft function in children. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 21-7.

Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. - Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children. *Pediatrics* 2004; 113;475-482

Soto-Perez-de-Celis E . Karl Samuel Ritter Von Basch: the sphygmomanometer and the Empire. *J Hypertens.* 2007; 25(7):1507-9.

Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J., Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(1) 139–149

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL e col. - Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725-30.

## ANEXO 1

TABELAS DO “The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents.” Pediatrics. 2004;114:555-76.

TABLE 3. BP Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg								DBP, mm Hg					
		Percentile of Height								Percentile of Height					
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the SDs in Table B1 allow one to compute BP Z scores and percentiles for boys with height percentiles given in Table 3 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645, and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

TABLE 4. BP Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg							DBP, mm Hg						
		Percentile of Height							Percentile of Height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

\* The 90th percentile is 1.28 SD, the 95th percentile is 1.645 SD, and the 99th percentile is 2.326 SD over the mean.

For research purposes, the SDs in Table B1 allow one to compute BP Z scores and percentiles for girls with height percentiles given in Table 4 (ie, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by: 5% = -1.645; 10% = -1.28; 25% = -0.68; 50% = 0; 75% = 0.68; 90% = 1.28; and 95% = 1.645 and then computed according to the methodology in steps 2 through 4 described in Appendix B. For children with height percentiles other than these, follow steps 1 through 4 as described in Appendix B.

**ANEXO 2**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 327/08-PG

Porto Alegre, 19 de agosto de 2008.

Ao Pós-Graduando  
Jerônimo Sperb Antonello  
N/Faculdade

Prezado Pós-Graduando:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada "Pressão arterial e transplante renal na infância" foi **aprovada** pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do CINAPE, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,

  
**Profa. Dr. Magda Lahorgue Nunes**  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
em Medicina e Ciências da Saúde

**C/c: Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello**

**PUCRS**

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – 3º andar – CEP 90610-000  
Porto Alegre – RS – Brasil  
Fone: (51) 3320-3318 – Fax (51) 3320-3316  
E-mail: medicina-pg@pucrs.br  
www.pucrs.br/famed/pos

**ANEXO 3**

## Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br – E-mail: marketing@santacasa.tche.br



### PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer complementar nº 500/08

Protocolo nº 2013/08

Título: *“Pressão arterial e transplante renal na infância”.*

Pesquisador Responsável: Clotilde Druck Garcia

Instituição onde se realizará – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Data de Entrada: 13/10/08

II- **Objetivos** – Avaliar a prevalência de HA em crianças submetidas a transplante renal e sua associação com variáveis clínicas e laboratoriais.

#### III - Sumário do Projeto:

**Descrição e caracterização da amostra:** Será realizado um estudo de coorte retrospectivo cujo grupo em estudo serão os pacientes pediátricos até 18 anos transplantados de rim no serviço de Nefrologia Pediátrica da ISCMPA. Serão revisados os prontuários e anotadas variáveis demográficas do receptor, doença de base, diagnóstico de rejeição, tempo de isquemia do enxerto, tempo de cirurgia, infecção urinária, complicações urológicas, creatinina sérica, hematócrito, hemoglobina, hematuria, proteinúria, drogas utilizadas e PA registrada. Os dados serão anotados a partir do registro ao final do primeiro mês, segundo mês, terceiro mês, sexto mês, um ano e dois anos.

**Crerios de exclusão:** a perda de seguimento antes do primeiro ano.

**Adequação das condições** - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito.

#### IV -Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – Não se aplica.

- **Análise de riscos e benefícios** – Adequado

- **Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo** – Trata-se de um estudo retrospectivo, foi apresentado termo de sigilo dos dados.

- **Informação adequada quanto ao financiamento** – adequada..

- **Outros centros no caso de estudos multicêntricos** – Não se aplica.

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail:cep@santacasa.tche.br  
 Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde  
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.  
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.



## Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br – E-mail: marketing@santacasa.tche.br



**V – Parecer do Relator** - “Após reavaliação das alterações acima descritas, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição”.

**VI - Data da Reunião:** 04/11/2008.

**VII – Data da Reavaliação:** 31/12/2008

**“Projeto e Termo de Confidencialidade dos dados, Aprovados”.**

*Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).*

*2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.*

Porto Alegre, 31 de Dezembro de 2008.

Dr. Cláudio Teleken  
 Coordenador do CEP/ISCMPA

**ANEXO 4**

Justificativa de não apresentação do Termo de Consentimento Livre Esclarecido

O Projeto de Pesquisa “Transplante Renal e Pressão Arterial na Infância” refere-se a pesquisa em banco de Dados do Ambulatório de Crianças Transplantadas Renais do Hospital da Criança Santo Antônio .

Sendo assim, comprometo-me a cumprir as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde relacionado em IV.1.g. “a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa”.

**Comprometo-me ainda a utilizar os dados coletados somente para o protocolo de pesquisa apresentado.**

Porto Alegre, 13 de Outubro de 2008.

---

Jerônimo Sperb Antonello

Nome completo

**Artigo submetido para revista *Pediatric Transplantation***

**Arterial hypertension after renal transplantation in children: prevalence and risk factors**

**Running head: Hypertension in Child Renal Transplantation**

Jerônimo Sperb Antonello <sup>1,2</sup>, Clotilde Druck Garcia <sup>2</sup>, Viviane de Barros Bittencourt<sup>2</sup>, Vicente Sperb Antonello <sup>1</sup>, Paula Flores Schlickmann<sup>3</sup>, Ivan Carlos Ferreira Antonello <sup>1</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia), Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

2 Department of Pediatric Nephrology of Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

3 Curso de Graduação da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

**Keywords:** kidney transplantation, blood pressure, child, pediatric transplantation, hypertension

## ABSTRACT

Systemic arterial hypertension is a known risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, affecting 1 billion individuals worldwide. In pediatric patients submitted to kidney transplantation the prevalence increases significantly and knowing the association between hypertension and its different risk factors is essential.

This study is a retrospective cohort and we analyzed medical records of 171 kidney transplant recipients, between 1981 and 2008. After excluding 21 patients by pre established criteria, demographical and transplant related data were registered and related with presence or absence of hypertension in the months 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup>, 12<sup>o</sup> and 24<sup>o</sup> post transplantation.

Ninety patients were hypertensives (60%) at the beginning of the study. Mean age of renal transplant recipients was  $9,91 \pm 4,29$  years. The prevalence of hypertension during the 24 months decreased.

We could see positive association (risk) between glomerular disease and SAH, and negative association (protection) between urologic disease as etiology of renal insufficiency previously to the transplant and hypertension at all months evaluated. There were positive association between dialytic treatment or left ventricle hypertrophy previously to the transplant and hypertension at the months 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup> and 3<sup>o</sup> and between usage of prednisone and hypertension at the 12<sup>o</sup> and 24<sup>o</sup> month after transplantation.

## Introduction

Systemic arterial hypertension is a highly prevalent disease worldwide due to contributing factors such as obesity and systemic diseases. Arterial hypertension is estimated to cause 4.5% of current global disease burden and is as prevalent in many developing countries, as in the developed world. [1]. It is a known risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, affecting an estimated 1 billion individuals worldwide [2, 3].

Until recently, arterial hypertension had been considered relatively uncommon in children and adolescents. However, this may be changing, primarily because of the influence of the childhood obesity epidemic [4]. There is a need to identify patients with arterial hypertension, as well as those at risk, to implement preventive measurements and appropriate treatment [4 - 6].

Hypertension after renal transplantation is a common and serious complication in adults as well as in pediatric patients [7, 8]. Since the number of children with a functioning kidney transplant is constantly increasing, post-transplant hypertension is becoming a major concern for pediatric nephrologists [9]. It is estimated to be between 58-89% and the etiology is multifactorial, mainly allograft rejection, obesity, usage of corticosteroids, renal artery stenosis and recurrence of original disease. Besides, hypertension in this subgroup of patients is a major risk for impaired graft survival [7 - 10].

Although the extensive literature about this issue, there is no strong evidence about the importance of each factor individually regarding hypertension after renal transplant in children. The aim of the present study was to identify prevalence and risk factors for systemic arterial hypertension in pediatric patients who had undergone a renal transplant, analyzing the general aspect of each patient and data collected at different periods of the study (1, 2, 3, 6, 12 and 24 months after transplantation).

## Individuals and methods

This is a retrospective cohort study of children who underwent kidney transplantation at Department of Pediatric Nephrology of Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Data from the files of 171 patients were analyzed from one to 24 months after transplantation. The observation was divided in six periods: 1, 2, 3, 6, 12 and 24 months after transplant. The study was approved by the Ethics Committee of Human Experimentation of ISCMPA before the beginning.

We evaluated the records of transplanted patients. Data collected of all patients were age, gender, ethnicity, body mass index, etiology of renal disease, prior dialysis, living donor, pediatric donor, left ventricular hypertrophy (LVH), serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR), hemoglobin, presence of proteinuria, tacrolimus and prednisone usage, dose and type of the immunosuppression main drug, These data were collected at each of the six periods, as well as the presence of hypertension.

We defined arterial hypertension as systolic and/or diastolic blood pressure equal to or greater than the 95<sup>th</sup> percentile for age, sex, and height, in accordance with the 2004 “*The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*” in 2004 [11].

Exclusion criteria were incomplete data of medical records to diagnose hypertension and graft loss, which was considered as rejection of the organ in a period less than three months.

At the first month following kidney transplantation, the patients included in the study were classified into two groups: normotensive (group 0) and hypertensive (group 1) patients.

Statistical analysis of the data was performed as follows: (1) Categorical data were described for absolute number and relative frequency and continuous variables were described as mean and standard deviation (SD) or median for asymmetric data; (2) The *Student t test* was used to compare symmetric quantitative variables between the two groups; (3) The *Mann-Whitney U test* was used for comparing asymmetric quantitative variables between the two groups; (4) The *chi-square* or *Fisher exact test* was used to compare proportions for each potential risk factor; Odds ratio and its respective confidence interval were described to evaluate the association between the variables and hypertension. The level of statistical significance adopted for all tests was 5% ( $P \leq 0.05$ ).

## Results

Over the period, 171 files were evaluated, and 150 were included in this study. The causes of exclusion for the remaining 21 pediatric individuals were loss to follow-up before three months, presence of infection at the initial observation and incomplete data for diagnosis of arterial hypertension. Of the 150 patients who were entered in the study, 150 completed 3 months of follow-up, 142 completed 6 months, 127 completed 12 months and 104 patients completed 24 months.

Of the initial 150 patients 90 were hypertensive (60%) at the beginning of the study. Mean age of renal transplant was  $9,91 \pm 4,29$  years (1 – 18 years) and 89 were male gender (59.3%). Thirty-three children received a preemptive transplant (23.4%). Regarding transplant donor type, 77 involved living donors (51.3%). Ninety-two patients had doppler echocardiography before transplant, and 27 (29.3%) presented with left ventricular hypertrophy. In twenty-eight cases (18.7%), the etiology of renal insufficiency was primary glomerulopathy (Table 1).

Table 2 shows that the prevalence of arterial hypertension was higher at the first month and decreased during the 24<sup>th</sup> months. When including only the 104 patients observed during 24 months, there was a statistically significant difference between the prevalence of hypertension in different periods; higher at the 24<sup>th</sup> month compared to first or second month.

There was clearly an association between the etiology of chronic kidney disease (CKD) and arterial hypertension at all time intervals evaluated. At the 24<sup>th</sup>

month, the chance of hypertension when Glomerulopathy was the etiology of CKD was 4.6 times higher compared to the other diseases causing CKD. A preemptive transplant was, a protective factor for hypertension at months 1, 2 and 3 (Table 3).

Finally, as shown in table 4, there was a positive association between *glomerular disease as etiology of CKD* or *use of prednisone* and hypertension at the 24<sup>th</sup> month. The association was negative for *uropathy disease as etiology CKD*.

## Discussion

The prevalence of arterial hypertension tends to be higher in pediatric patients, in the first months after renal transplantation. Arterial hypertension following renal transplantation is very frequent, reaching a prevalence of over 80% in adults and children [12 – 14].

Table 1 shows the prevalence of arterial hypertension. The prevalence in this study was 60% in the 1<sup>st</sup> month, 45,7% in the 12<sup>th</sup> month, and 46,2% in the 24<sup>th</sup> month.. *Baluarte et al.* found a high prevalence of hypertension in the first months following renal transplant (up to 70% in the first month) [10]. *Nagasako et al.* showed a high prevalence of hypertension, with 51% after the first and third year [13]. And *Fontana et al.* had a similar observation, with 60% hypertensive children patients at six months post-transplant, 56,6% at 12 months and 46,4 at 36 months [14]. The prevalence of hypertension in different studies fell down after the early months.

We know that the etiology of post-transplant arterial hypertension is multifactorial with diverse risk factors [13, 15]. The main risk factors described in the literature include hypertension prior to transplant, glomerular disease as the etiology of CKD, use of cyclosporine, obesity, acute rejection episodes, presence of the native kidney and deceased donor. The literature suggests prior arterial hypertension to be the major risk factor for developing post-transplant hypertension [16, 17]. As observed in table 3, our study showed *left ventricle hypertrophy* (LVH) *prior* to transplant as a major risk factor, increasing 3.6 times

more chances of post-transplant hypertension at the end of the first month. LVH is associated with cardiovascular disease and results from hypertension [15]. Two other risk factors for hypertension are *prior dialysis treatment* and *glomerular disease as the etiology of CKD*. *Urologic disease as the etiology of CKD* was a *protective factor*. Different of another studies, the use of cyclosporine, obesity, acute rejection episodes, presence of the native kidney and deceased donor were not associated with the prevalence of hypertension at the first month.

After 24 months, as shown in table 4, the multivariate analysis of risk factors for arterial hypertension indicates two risk factors: *glomerular disease as the etiology of CKD* with 4.6 times more chances and *use of prednisone* with 4.52 times more chances for arterial hypertension post transplantation. Here, *Urologic disease as the etiology of CKD* was a *protective factor*. Nagasako et al. found that previous hypertension and lower glomerular filtration rate at the sixth post-transplant month as risk factors after 36 months post-transplant [13].

This study showed a decreasing prevalence of arterial hypertension prevalence after the first month until the 24<sup>th</sup> month post-transplant. There were positive associations between *glomerular disease as the etiology of CKD* and hypertension, and *urologic disease as etiology of CRD* was a protector factor for hypertension in the first and 24<sup>th</sup> month. LVH in the first month and use of prednisone in the 24<sup>th</sup> month had a positive association with hypertension.

There were some methodological limitations in this study, which should be taken into account when interpreting the findings. The retrospective design and the

involvement of a single center would reduce the external validity, preventing generalization of the findings to some extent. However, we believe the contribution of our study to clinical practice is that it serves to indicate that arterial hypertension has the potential to damage the cardiovascular system in renal transplanted recipients, and that there are recognized risk factors for the development of hypertension in these patients. We strongly recommend that patients with risk factors need to be observed for early prevention, diagnosis and treatment to modify the end points: cardiovascular disease and renal graft failure.

## References

1 Kaplan NM. Clinical Hypertension. 9th ed. Baltimore: Lippincott William & Wilkins; 2006. p.2-23.

2 Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008; 8:13 doi:10.1186/1471-2261-8-13.

3 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, *et al.*: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003, 289(19):2560-2572.

4 Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (2004) Pediatric nephrology, 5th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, pp 1125–1145.

5 Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003 Nov;21(11):1983-92.

6 Díaz LN, Garin EH. Comparison of ambulatory blood pressure and Task Force criteria to identify pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2007;22:554–558.

7 Seeman T. Hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009 May;24(5):959-72.

8 Garcia CD, Bittencourt VR; Antonello JS, Kruger FD, Lumertz MS, Koltermann V, Comparsi EP, Stein A, Garcia VD. Post-transplant pediatric kidney Hypertension. *J Bras Transpl*. 2007; 10:762-766

9 Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF, Beurton D. Hypertension following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 1987;1(1):16-21.

10 Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation--a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol*. 1994;8(5):570-3.

11 The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114;555-576

12 Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessey FA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1071–1081

13 Nagasako SS, Nogueira PCK, Machado PGP, Pestana JOM. Risk factors for hypertension 3 years after renal transplantation in children *Pediatr Nephrol* 2007 22:1363–1368.

14 Fontana I, Verrina E, Basile G, Arcuri V, Pellicci R, Tommasi GV, Perfumo F, Gusmano R, Valente U. Arterial hypertension in the transplanted child: frequency and analysis of the causes. *Transplant Proc* 1994; 26:79–80.

15 Mitsnefes MM, Omoloja A, McEnery PT. Short-term pediatric renal transplant survival: Blood pressure and allograft function. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 160–165.

16 Chew-Wong A, Alberú-Gómez J, Abasta-Jiménez M, Márquez-Díaz F, Correa-Rotter R Hipertensión arterial postrasplante renal: factores de riesgo asociados e influencia en la supervivencia del injerto renal. *Gac Méd Méx* 2005; 141:461–467.

17 Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, Chalopin JM. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol* 2002; 57:409–413

**Table 1.** General Demographic and clinical/laboratory data of patients at the beginning of the study

<i><b>Patients, n</b></i>	<i><b>150</b></i>
Hypertensive patients, n (%)	90 (60)
Mean age (years $\pm$ SD)	9,91 $\pm$ 4,29
Male (%)	89 (59,3)
Caucasian, n (%)	130 (86,7%)
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD)	18,11 $\pm$ 2,9
Glomerulopathy as etiology of CKD, n (%)	28 (18,7)
Uropathy as etiology of CKD, n (%)	74 (49,3)
Unknow etiology of CKD, n (%)	48 (32)
Preemptive transplant, n(%)	35 (23,4)
Hemodialysis, n (%)	26 (17,3)
CAPD/APD, n (%)	89 (59,3)
Living donor, n (%)	77 (51,3)
Pediatric deceased donor, n (%) *	66 (55,9)
Systemic arterial hypertension, n (%)	90 (60,0%)
Left ventricular hypertrophy, n (%)	27 (29,3)
Mean of serum creatinine (mg/dL $\pm$ SD)	1,01 $\pm$ 0,77
Mean of Hemoglobin (g/dL $\pm$ SD)	10,8 $\pm$ 1,4
Proteinuria, n (%)	36 (24)
Tacrolimus, n (%)	131 (87,3)
Prednisone, n (%)	106 (70,6)

BMI – body mass index; SD – standard deviation; CKD – chronic kidney disease;  
CAPD – chronic ambulatory peritoneal dialysis; APD – automatic peritoneal dialysis

**Table 2** – Prevalence of Hypertension during the study

<i>Month</i>	<i>Patients in the month (n)</i>	<i>Patients with Arterial Hypertension (n)</i>	<i>Patients with Arterial Hypertension (%)</i>
<b>1</b>	150	90	60,0%
<b>2</b>	150	86	57,3%
<b>3</b>	150	81	54,0%
<b>6</b>	142	72	50,7%
<b>12</b>	127	58	45,7%
<b>24</b>	104	48	46,2%

**Table 3** – Multivariate analysis of risk factors studied for Arterial Hypertension 1 month following renal transplant

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>OR*</b>	<b>CI 95%**</b>	<b>P</b>
Age ***	150	1.086	1.004 – 1.175	0.03
Male gender	150	1.67	0.85 - 3.3	0.13
Caucasian	150	2.02	0.78 - 5.22	0.14
Body Mass Index	135	1.02	0.91 – 1.15	0.66
Glomerular etiology ***	150	2.3	0.9 – 5.8	0.05
Urologic etiology ***	150	0.4	0.2 – 0.75	0.00
Previous dialysis ***	150	2.9	1.3 – 6.3	0.01
Living donor	150	0.87	0.45 – 1.68	0.69
Deceased pediatric donor	118	1.05	0.50 – 2.21	0.88
Left ventricular hypertrophy	92	3.6	1.29 – 10.104	0.02
Serum creatinin	150	2.17	0.92 – 5.0	0.07
Glomerular filtration rate	150	0.99	0.98 – 1.00	0.31
Hemoglobin	150	1.05	0.83 – 1.32	0.68
Proteinuria	150	0.58	0.27 – 1.24	0.16
Tacrolimus usage	150	1.0	0.8 – 1.1	0.8
Prednisone usage	150	1.54	0.75 – 3.17	0.23

\* Odds ratio; \*\* Confidence interval of 95% ; \*\*\*  $P \leq 0,05$

**Table 4** – Multivariate analysis of risk factors studied for Arterial Hypertension 24 months following renal transplant

<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>OR*</b>	<b>CI 95%**</b>	<b>P</b>
Age ***	104	1.05	0.96 – 1.16	0.22
Male gender	104	1.80	0.82 – 3.95	0.20
Caucasian	104	1.32	0.35 – 4.98	0.93
Body Mass Index	135	1.04	0.94 – 1.15	0.35
Glomerular etiology ***	104	4.6	1.5 – 13.9	0.009
Urologic etiology ***	104	0.31	0.13 – 0.7	0.004
Previous dialysis ***	104	1.7	0.6 – 4.3	0.348
Living donor	104	0.47	0.21 – 1.03	0.091
Deceased pediatric donor	118	2.2	0.88 – 5.47	0.13
Left ventricular hypertrophy	92	2.64	0.81 – 8.61	0.17
Serum creatinin	104	1.00	0.4 -2.6	0.99
Glomerular filtration rate	150	1.00	0.98 – 1.02	0.66
Hemoglobin	104	1.13	0.91 – 1.41	0.24
Proteinuria	104	1.36	0.56 – 3.28	0.64
Tacrolimus usage	104	0.86	0.6 – 1.2	0.39
Prednisone usage ***	104	4.52	1.65 – 12.4	0.004

\* Odds ratio; \*\* Confidence interval of 95%; \*\*\*  $P \leq 0,05$

26/1/2010

ScholarOne Manuscripts

[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)**PEDIATRIC TRANSPLANTATION**

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL PEDIATRIC TRANSPLANT ASSOCIATION

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

You are logged in as Jeronimo Antonello

## Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Pediatric Transplantation*.

Manuscript ID: PEDTRANS-10-O-0015

Title: Arterial hypertension after renal transplantation in children: prevalence and risk factors

Authors: Antonello, Jeronimo  
Antonello, Ivan  
Garcia, Clotilde  
Antonello, Vicente  
Rocha de Barros, Viviane  
Schlickmann, Paula

Date Submitted: 26-Jan-2010

Print Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.2.1 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2009. All Rights Reserved.  
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.  
[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)