



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Avaliação de Factores de Risco Cardiovascular após Transplantação Renal em Idade Pediátrica

Ana Patrícia Gusmão Palmeiro

Outubro'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Avaliação de Factores de Risco Cardiovascular após Transplantação Renal em Idade Pediátrica

Ana Patrícia Gusmão Palmeiro

Orientado por:

Dr^a Ana Rita Sandes

Outubro'2017

Resumo

"Avaliação de Factores de Risco Cardiovascular após Transplantação Renal em Idade Pediátrica"

Em idade pediátrica, a transplantação renal é a terapêutica da doença renal terminal (DRCT) com melhor prognóstico. No entanto, estes doentes apresentam doença e mortalidade cardiovascular prematura, sendo esta 10 vezes superior à de controlos com a mesma idade.

Os objectivos do presente estudo foram (1) Determinação da prevalência e estudo da evolução de alguns factores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes antes e após transplantação renal; (2) Averiguar as intervenções médicas efectuadas para o seu controlo; (3) Avaliar a influência de algumas características dos doentes na prevalência de factores de risco cardiovasculares actuais.

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo, de coorte, descritivo e analítico, através da consulta de processos clínicos e contactos telefónicos. Foram incluídos 49 doentes pediátricos transplantados renais (idade à data do transplante entre 3,1 e 17,3 anos; mediana 8,4 anos) e consideradas avaliações nos seguintes períodos pós transplantação: 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, 5 anos, 10 anos e a mais próxima do dia 30/07/2017.

À data da última observação, 61,2% dos doentes tinham hipertensão arterial, 10,5% hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), 30,6% anemia, 29,2% dislipidemia, 4,3% NODAT, 8,2% excesso de peso/obesidade e 76,6% não praticavam exercício físico de forma regular.

A transplantação renal permitiu uma diminuição da maioria dos factores de risco cardiovasculares, nomeadamente da HVE, hipercolesterolemia, anemia e hipoalbuminemia ($p < 0,05$).

A ausência de diurese residual no pré transplante foi um factor de risco para o desenvolvimento de HTA ($p < 0,05$) e a uronefropatia como etiologia da DRC foi um factor protector para o desenvolvimento de HTA e dislipidemia ($p < 0,05$).

Palavras chave: transplantação renal; factores de risco cardiovasculares; pediátrica; intervenção

"O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML"

Abstract

"Evaluation of cardiovascular risk factors in pediatric kidney transplant recipients"

Despite renal transplantation being the optimal treatment modality for children with end stage renal disease (ESRD), these patients have accelerated cardiovascular disease, leading to a 10 fold increase in cardiovascular (CV) mortality, compared with an age-matched population.

The aims of this study were (1) Calculate the prevalence and study the evolution of some cardiovascular risk factors in children and adolescents before and after renal transplantation; (2) Ascertain the medical interventions performed to control the latter; (3) Study the influence of some of the patients characteristics in the prevalence of the CV risk factors, in the last appointment.

An observational retrospective cohort study, descriptive and analytical was performed, through consultation of the clinical processes and phone interviews. The study included 49 kidney transplant recipients (age at transplant between 3,1 and 17,3 years; median 8,4 years) and the post transplant periods studied were: 1 month, 3 months, 6 months, 1 year, 2 years, 10 years and the closest to 30/07/2017.

In the last appointment, 61,2% of the patients were hypertensive, 10,5% had LVH (left ventricular hypertrophy), 30,6% were anemic, 29,2% had hyperlipidemia, 4,3% had NODAT, 8,2% were overweight/obese and 76,6% did not engage in regular physical activity.

Renal transplantation lead to a decrease in most of the cardiovascular risk factors, namely LVH, hyperlipidemia, anemia and hypoalbuminemia ($p < 0,05$).

The absence of residual diuresis prior to the transplantation was a risk factor for the development of hypertension ($p < 0,05$) and uronephropathy as the ESRD etiology was a protective factor for the development of hypertension and hyperlipidemia ($p < 0,05$).

key words: renal transplantation; kidney transplantation; risk factors; pediatrics; intervention

Índice

Lista de abreviaturas.....	6
Resumo	3
Introdução.....	6
Material e métodos	9
Resultados.....	12
Discussão.....	23
Conclusão.....	28
Agradecimentos.....	29

Lista de abreviaturas

AF: antecedentes familiares

CHLN: Centro Hospitalar Lisboa Norte

CV: cardiovascular

DCV: doença cardiovascular

DFG: débito de filtração glomerular

DRC: doença renal crónica

DRCT: doença renal crónica terminal

DM: diabetes mellitus

DP: diálise peritoneal

HbA1c: hemoglobina glicada

HD: hemodiálise

HDL: lipoproteína de alta densidade

HTA: hipertensão arterial

HTA1: hipertensão arterial estágio 1

HTA2: hipertensão arterial estágio 2

HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo

IMC: índice de massa corporal

LDL: lipoproteína de baixa densidade

MAPA: monitorização ambulatória da pressão arterial

NODAT: diabetes pós transplantação renal

PA: pressão arterial

PCR: proteína c reactiva

PTH: hormona paratiroideia

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

TR: transplantação renal

Introdução

A doença renal crónica (DRC) é uma entidade rara em idade pediátrica, com uma prevalência de aproximadamente 18 casos por 1 milhão de crianças. [1]. Na DRCT (Doença Renal Crónica Terminal), a Transplantação renal (TR) constitui a melhor alternativa terapêutica, tendo estes doentes, em comparação com os submetidos a diálise crónica, um aumento da sobrevida de cerca de 20 anos. [2]. Como outras vantagens salientam-se uma melhor qualidade de vida, maior crescimento linear e melhor desenvolvimento neurocognitivo. [3] Apesar disto, a esperança média de vida destes indivíduos mantém-se inferior à da população geral, consequência, em grande parte, de doença cardiovascular prematura. [4] Quando comparados com controlos da mesma idade, estes doentes têm 50 vezes mais eventos cardiovasculares anuais e uma mortalidade CV 10 vezes superior. [5]

A mortalidade por DCV ocorre, na maioria dos casos, na idade adulta. No entanto, apesar da DCV sintomática ser muito rara em idade pediátrica, sabe-se que se inicia precocemente, progredindo, posteriormente, a velocidade variável. [6]. Deste modo, é preponderante a identificação precoce de marcadores de risco e seu controlo.

Nos transplantados renais, o risco CV depende de factores derivados da DRC, de factores clássicos (de Framingham), que também afectam a população geral e de factores relacionados com o próprio transplante. Dentro dos factores relacionados com a DRC, inclui-se a anemia, hiperfosfatémia, hipoalbuminémia, hiperparatiroidismo, aumento do FGF 23 (factor de crescimento fibroblástico 23), alterações da qualidade do sono e inflamação crónica. [6] [7]. Os factores de risco tradicionais incluem a hipertensão arterial, dislipidemia, alterações do metabolismo glicídico e sedentarismo. [7] Dos factores relacionados com a transplantação, salienta-se o regime terapêutico. A maioria dos fármacos imunossupressores actualmente utilizados, em especial os corticosteroides (CE), inibidores mTOR e inibidores da calcineurina, são factores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade, contribuindo para o risco de perda do enxerto e aumento da morbidade cardiovascular. [8] Relativamente a outras características que podem influenciar o RCV após transplantação renal, destacam-se características do receptor, (género masculino para o caso da HTA, género feminino para o caso de obesidade, raça negra e hispânica, pressão arterial e IMC antes da transplantação), características do dador (dador cadáver, genética, massa de nefrónios, qualidade do órgão, idade avançada, comorbilidades cardiovasculares, género feminino), tipo de imunossupressão, número de rejeições agudas do enxerto, infeções virais, possibilidade de recorrência da doença de origem e história familiar de DCV [9].

Sabe-se que as crianças transplantadas têm um risco aumentado de ter hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, intolerância à glicose/diabetes e obesidade. [10] [11]

É importante ter em conta que a doença renal pediátrica tem características clínicas diferentes da doença renal com início em idade adulta, [4] não se podendo extrapolar dados directamente das populações adultas. O facto da doença renal crónica pediátrica ser pouco frequente dificulta a realização de grandes de estudos longitudinais multicêntricos, comprometendo a compreensão do risco cardiovascular. [6]

Para melhorar o prognóstico destes doentes é imperativo compreender quais os marcadores de risco que mais se relacionam com o prognóstico, para permitir o seu rastreio e detecção precoces, e respectivas intervenções para controlo dos mesmos. Estas devem incidir em programas de modificação dietética, exercício e, quando necessário, tratamento farmacológico. Outras medidas incluem utilização de doses mínimas eficazes do regime imunossupressor, ou mesmo troca dos mesmos, para minimizar riscos cardiovasculares directos e indirectos. [8]

Como já foi mencionado, esta é uma área que carece de mais investigação na idade pediátrica. Os objectivos do presente estudo foram (1) Averiguar a prevalência e evolução de alguns factores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes antes e após transplantação renal na Unidade de Nefrologia e Transplantação Renal Pediátrica do Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (CHLN); (2) Averiguar as atitudes de controlo desses factores de risco; (3) Avaliar a influência de algumas características dos doentes na prevalência de factores de risco CV actuais.

Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, de coorte, descritivo e analítico, através da consulta de processos clínicos e contactos telefónicos. Foram incluídas crianças e adolescentes submetidos a transplantação renal, com um tempo de seguimento pós transplante superior a 6 meses, na Unidade de Nefrologia e Transplantação renal Pediátrica do Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (CHLN). Foi obtido consentimento informado verbal pelos tutores legais dos doentes.

Os dados colhidos incluíram a classificação demográfica dos sujeitos (género, raça, nacionalidade, idade à data da transplantação), etiologia da DRCT, terapêutica de substituição renal prévia (diálise peritoneal (DP), hemodiálise (HD) ou ambas) e sua duração, diurese residual à altura da transplantação, tipo de dador (cadáver ou vivo), e antecedentes familiares de obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes.

Foram avaliados os seguintes factores de risco cardiovascular, no pré transplante e ao longo do seguimento pós transplantação (1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano, 2 anos, 5 anos, 10 anos e na última consulta, na qual foram considerados os dados mais próximos do dia 30 de Julho de 2017):

- Excesso de peso/Obesidade
- HTA (medições isoladas e MAPA)
- HVE
- Anemia
- Dislipidemia
- NODAT
- Sedentarismo (apenas à data da última avaliação)

Foi realizado o estudo inferencial relativamente aos factores de risco cardiovasculares presentes no momento actual. As variáveis causais estudadas foram a história familiar, a etiologia da DRC, a diurese residual pré-transplante e o DFG actual (calculado através da fórmula cockcroft-gault). Foi ainda estudado o efeito da transplantação na modificação dos factores de risco cardiovascular.

Caracterizou-se ainda os regimes de imunossupressão. Na última avaliação foi adicionalmente considerado o DFG actual e a prática de exercício físico regular (considerado em regime extra-escolar de pelo menos 1 vez por semana).

Excesso de Peso e Obesidade

Com o peso e altura da criança, foi calculado o IMC e, de acordo com Curvas de Crescimento adoptadas no Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil, [12] com a

sua idade e gênero, foi determinado o seu percentil. Valores de IMC entre o percentil 85 e percentil 97 foram considerados como “excesso de peso” e valores superiores ao percentil 97, como “obesidade”. Perante a alteração destes valores, avaliou-se a atitude terapêutica em "nenhuma", "aconselhamento dietético por parte do médico" e/ou "referenciação para consulta de nutrição".

HTA e alterações ecocardiográficas

A pressão arterial foi avaliada tendo em conta medições isoladas, em consulta ou hospital de dia, tendo os seus percentis sido determinados de acordo com o seu gênero, idade e percentil de altura, com base nas tabelas das orientações clínicas da American Academy of Pediatrics de 2004. [13].

Os valores foram classificados como “Pressão arterial elevada” (previamente denominada “Pré-Hipertensão arterial”) quando a pressão arterial sistólica ou diastólica se encontrava entre os percentis 90 e 95 para a idade, sexo e estatura, ou era superior a 120/80 mmHg nos adolescentes (mesmo que o valor apurado fosse inferior ao correspondente ao percentil 90), “Hipertensão arterial estágio 1” (HTA1) para valores entre o percentil 95 e o percentil 99 acrescido de 5 mmHg, e “Hipertensão arterial estágio 2” (HTA2) quando a pressão arterial sistólica ou diastólica se encontrava acima do valor correspondente ao percentil 99 acrescido de 5 mmHg. Considerou-se a presença de HTA nos doentes com HTA1, HTA2 e nos doentes sob terapêutica farmacológica, independentemente dos seus percentis de PA.

Foram ainda consideradas as medições de Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA), e dentro destas, a existência ou não de cargas aumentadas (quando > 30% das medições durante o período do sono e/ou vigília eram superiores ao percentil 95) e a existência de um padrão dipper (queda nocturna da pressão arterial entre 10 a 20%), não dipper (queda da pressão arterial inferior a 10%), dipper invertido (elevação nocturna da pressão arterial) ou dipper extremo (queda nocturna superior a 20%).

A existência de doença cardíaca estrutural, nomeadamente hipertrofia (HVE) ou dilatação ventricular esquerda, foi avaliada pela consulta dos relatórios de ecocardiografia.

Perante alterações, classificou-se a atitude terapêutica em "nenhuma", "aconselhamento nutricional" e/ou "terapêutica medicamentosa".

Anemia

Foi considerada a existência de anemia quando os valores de hemoglobina eram inferiores a 11mg/dL para crianças com menos de 5 anos, inferiores a 11,5mg/dL para

crianças entre os 5 e os 12 anos, inferiores a 12mg/dL para crianças entre os 12 e os 15 anos e/ou adolescentes com mais de 15 anos, do sexo feminino, e inferiores a 13mg/dL para adolescentes, com mais de 15 anos, do sexo masculino. [14] As atitudes terapêuticas avaliadas foram: "nenhuma", "administração de ferro" e/ou "administração de eritropoietina".

Dislipidemia

Foi considerada a existência de hipercolesterolemia quando havia alteração de pelo menos um dos seguintes: colesterol total igual ou superior a 200mg/dL, LDL igual ou superior a 130mg/dL e triglicéridos superiores a 100mg/dL em crianças até aos 9 anos, ou superiores a 130mg/dL entre os 10 e os 19 anos. [15]

Perante valores alterados, classificou-se a atitude terapêutica em "nenhuma", "aconselhamento nutricional" e/ou "terapêutica medicamentosa".

NODAT

Foi considerado o diagnóstico de NODAT quando a glicémia em jejum era igual ou superior a 126mg/dL e/ou a HbA1c igual ou superior a 6,5% e/ou PTGO alterada [16]. Classificou-se a atitude terapêutica em "nenhuma", "aconselhamento nutricional" e/ou "terapêutica medicamentosa".

Episódios de rejeição

Foram contabilizados o número de episódios de rejeição com necessidade de aumento da dose de imunossuppressores, nomeadamente inibidores da calcineurina ou pulsos de corticoterapia.

Análise estatística

Os dados colhidos foram transferidos para uma base de dados e submetidos a tratamento estatístico no programa *Statistical Package for Social Sciences*, versão 24. A análise descritiva consistiu na distribuição de frequências para as variáveis qualitativas e para as variáveis contínuas foi apresentada como mediana e valores mínimo e máximo. A associação entre duas variáveis categóricas foi realizada através do teste de χ^2 . A associação entre variáveis categóricas independentes foi realizada através dos testes de McNemar e Wilcoxon. Foi realizada uma regressão logística binomial para estudar a relação entre o DFG e o tempo de diálise e os factores de risco cardiovasculares. Consideraram-se resultados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Caracterização da população

Inicialmente foram seleccionados 52 doentes, dos quais foram excluídos três, um por perda do enxerto, um por transferência para a unidade de adultos e um por falta de dados.

Dos 49 estudados, 26 (53,1%) eram do sexo feminino, 37 (75,5%) de raça caucasiana e 38 (77,6%) de nacionalidade portuguesa. A mediana das idades à data da transplantação foi de 8,4 anos, com um valor mínimo de 3,1 e máximo de 17,2 anos. Relativamente ao tempo de seguimento, a mediana foi de 3,9 anos, com o mínimo de 6 meses e o máximo de 13,5 anos.

As causas mais frequentes da DRC foram a displasia renal/uronefropatia (n=18, 36,7%), glomerulopatia (n= 17, 34,7%) e doenças vasculares (n=5, 10,2%). A caracterização da população está sumarizada na tabela I. No total, 21 doentes (42,9%) tinham comorbilidades, sendo que 12 (24,5%) tinham mais do que uma. As mais frequentes foram as endócrinas, osteoarticulares e cardiovasculares.

Tabela I Caracterização da população

Variável	
Idade à data do TR - mediana em anos [min-máx]	8,4 [3,1-17,2]
Idade actual - mediana em anos [min-máx]	14,7 [6-18,9]
Género - n total (%)	
Feminino	26 (53,1%)
Masculino	23 (46,9%)
Raça - n total (%)	
Caucasiana	37 (75,5%)
Negra	12 (24,5%)
Nacionalidade - n total (%)	
Portuguesa	38 (77,6%)
Estrangeira	12 (24,5%)
Etiologia DRC - n total (%)	
Displasia renal/uronefropatia	18 (36,7%)
Glomerulopatia	17 (34,7%)
Doenças hereditárias	4 (8,2%)
Doenças vasculares	5 (10,2%)
Outra	3 (6,1%)
Desconhecida	3 (6,1%)
Comorbilidades - n total (%)	21 (42,9%)
Endócrinas	6 (12,2%)
Osteoarticulares	6 (12,2%)
Cardiovasculares	6 (12,2%)
Neurológicas	4 (8,2%)
Outras	4 (8,2%)

A transplantação foi preemptiva em cinco doentes (10,2%). Dos restantes 45 (91,8%), 38 (77,6%) fizeram DP, dois (4,1%) HD e quatro (8,2%) ambas. A duração mínima da diálise foi de 2 meses, e a máxima de 103 meses, com uma mediana de 31 meses. Em 43 (87,8%) dos casos o dador foi cadáver. De um número total de 40 doentes, 28 (70%) tinham diurese residual à altura da transplantação.

O regime de imunossupressão de manutenção utilizado foi idêntico em todos os doentes, incluindo prednisolona 10 mg/m²/dias alternados, tacrolimus para valores de vale de cerca de 5 ng/ml e micofenolato de mofetil 300 – 600 mg/m²/dose. Apenas num doente o micofenolato de mofetil foi substituído por azatioprina.

Em relação aos factores de risco cardiovasculares, previamente à transplantação, 2/49 (4,1%) tinham excesso de peso, 34/48 (70,8%) tinham HTA, 17/40 (42,5%) tinham HVE, 28/31 (90,3%) tinham dislipidemia, e 26/42 (61,9%) tinham anemia. Havia história familiar, em parentes em 1º ou 2º grau, de obesidade em 15/41 (36,6%) dos doentes, HTA em 26/41 (63,4%), dislipidemia em 16/41 (39%) e DM em 15/41 (36,6%). A caracterização dos factores de risco estudados encontra-se sumarizada na tabela II.

Tabela II Factores de risco cardiovascular pré transplantação

Factor de risco	
Antecedentes familiares - n/n total (%)	
Obesidade	15/41 (36,6%)
HTA	26/41 (63,4%)
Dislipidemia	16/41 (39%)
DM	15/41 (36,6%)
Antecedentes pessoais -n/n total (%)	
Excesso de peso	2/49 (4,1%)
Obesidade	0/49 (0%)
Pressão arterial elevada	3/41 (7,3%)
HTA1	2/41 (4,9%)
HTA2	12/41 (29,3%)
HTA controlada com medicação	13/41 (31,7%)
HTA total	34/48 (70,8%)
Alterações estruturais VE	17/40 (42,5%)
Cargas aumentadas MAPA	7/14 (50%)
Perfil não dipper MAPA	8/14 (57,1%)
Dislipidemia	28 /31 (90,3%)
DM	0/13 (0%)
Anemia	26/42 (61,9%)
Sem diurese residual	10/26 (38,5%)

Excesso de Peso e Obesidade

Após a transplantação verificou-se um aumento do excesso de peso e obesidade. A prevalência de excesso de peso passou de 4,2% na pré transplantação para 12,2%

após um mês e 16,3% após três meses. Na tabela III encontram-se as variações destas prevalências.

Ao fim do primeiro mês, está registada a referenciação de um doente para consulta de nutrição, aos 6 meses, aconselhamento nutricional por parte do médico para um doente e aos 5 anos, aconselhamento nutricional para um doente e referenciação para consulta de nutrição para outro. Na figura 1 pode-se comparar a prevalência do excesso de peso e obesidade, com a prevalência das intervenções medicas registadas.

À data da última avaliação, de um total de 49 doentes, três (6,1%) tinham excesso de peso e um (2%) era obeso. Em nenhum foi registada intervenção.

Dos doentes com excesso de peso e obesidade (n=4), um apresentava antecedentes familiares de obesidade, três apresentavam diurese residual e em três a etiologia da DRC foi Uronefropatia/Displasia renal. O IMC não se relacionou com nenhum destes factores, nem com o DFG actual.

De 47 doentes, 11 (23,4%) tinham uma prática regular de exercício físico. Não se encontrou uma relação entre esta prática e o IMC.

Tabela III Evolução IMC ao longo do seguimento

Factores de risco	Pré tx	1 mês	3 meses	6 meses	1 ano	2 anos	5 anos	10 anos	Actualmente
Excesso de Peso - n (%)	2/48 (4,2%)	6/49 (12,2%)	8/49 (16,3%)	4/47 (8,5%)	4/44 (9,1%)	5/34 (14,7%)	1/20 (5%)	0 / 2 (0%)	3/49 (6,1%)
Obesidade - n (%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0 (0%)	1/47 (2,1%)	0/44 (0%)	1/34 (2,9%)	2/20 (10%)	0/2 (0%)	1/49 (2%)
Total alterados - n (%)	2/48 (4,2%)	6/49 (12,2%)	8/49 (16,3%)	5/47 (10,6%)	4/44 (9,1%)	6/34 (17,6%)	3/20 (15%)	0/2 (0%)	4/49 (8,2%)

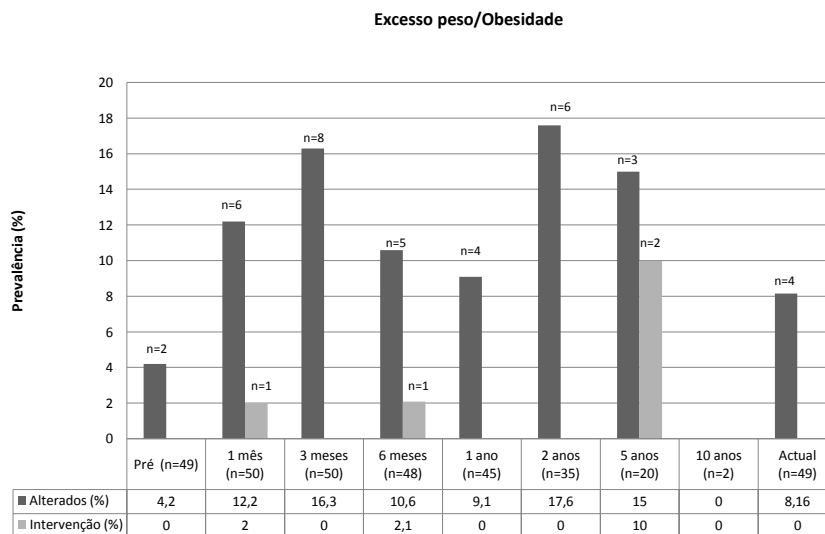


Figura 1 Relação da prevalência do IMC e respectivas intervenções terapêuticas. Em cima das barras encontra-se o número absoluto de casos.

Pressão arterial e alterações ecocardiográficas

Relativamente à hipertensão arterial, após um aumento no 1º mês pós transplantação, de 70,8% para 89,8%, apresentou uma tendência decrescente, com uma prevalência de 73,3% após 1 ano e 55% após 5 anos. À data da última avaliação, 30 (61,2%) tinham hipertensão arterial. Destes, 27 (55,1%) tinham os valores tensionais controlados com terapêutica medicamentosa, 2 (4,1%) tinham HTA1 e 1 (2%) tinha HTA2 (todos os 3 anteriores encontravam-se medicados). Evoluções mais detalhadas das prevalências destes factores de risco podem ser consultadas na tabela IV.

Tabela IV Evolução da pressão arterial e doença cardíaca estrutural ao longo do seguimento

Factores de risco		Pré tx	1 mês	3 meses	6 meses	1 ano	2 anos	5 anos	10 anos	Actualmente
Pressão arterial	Pressão arterial elevada(Pré HTA)	3/41 (7,3%)	10/49 (20,4%)	4/49 (8,1%)	8/49 (16,3%)	7/45 (15,6%)	3/34 (8,8%)	5/20 (25%)	1 /2 (50%)	5/49 (10,2%)
	HTA 1	2/41 (4,9%)	15/49 (30,6%)	7/49 (14,3%)	8/49 (16,3%)	6/45 (13,3%)	5/34 (14,7%)	2/20 (10%)	0/2 (0%)	2/49 (4,1%)

	HTA 2	12/41 (29,3%)	5/49 (10,2%)	2/49 (4,1%)	0/49 (0%)	1/45 (2,2%)	2/34 (5,9%)	0/20 (0%)	0/2 (0%)	1/49 (2%)
	HTA controlada com terapêutica medicamentosa	13/41 (31,7%)	24/49 (49%)	30/49 (61,2%)	33/49 (67,3%)	26/45 (57,8%)	16/34 (47,1%)	9/20 (45%)	1/2 (50%)	27/49 (55,1%)
	HTA não classificada*	7/48 (14,6%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total HTA	34/48 (70,8%)	44/49 (89,8%)	39/49 (79,6%)	41/49 (83,7%)	33/45 (73,3%)	23/34 (67,6%)	11/20 (55%)	1/2 (50%)	30/49 (61,2%)
MAPA	Não Dipper	8/14 (57,1%)	-	2/3 (66,7%)	2/3 (67,7%)	3/7 (42,9%)	8/13 (61,5%)	3/7 (42,9%)	0/2 (0%)	4/9 (44,4%)
	Carga aumentada	7/14 (50,0%)	-	1/3 (33,3%)	2/3 (67,7%)	5/7 (71,4%)	10/13 (76,9%)	6/7 (85,7%)	2/2 (100%)	5/9 (55,6%)
Ecocardiograma	Total alterados	17/40 (42,5%)	3/8 (37,5%)	3/6 (50%)	2/10 (20%)	4/20 (20,0%)	4/27 (14,8%)	0/20 (0%)	0/3 (0%)	4/38 (10,5%)

*Doentes com informação de HTA no pré transplante mas sem registo dos valores.

Na figura 2 encontra-se a relação entre a prevalência de valores alterados de pressão arterial (HTA 1 ou HTA2) e a prevalência dos doentes a realizar terapêutica anti hipertensora medicamentosa. Observa-se uma diminuição da prevalência dos valores aumentados após o 1º mês. Verifica-se que ao fim de 1 mês, 17/20 dos doentes com valores alterados estavam medicados, ao fim de um 1 ano esse valor era de 5/7. Actualmente todos os doentes com valores alterados estão medicados.

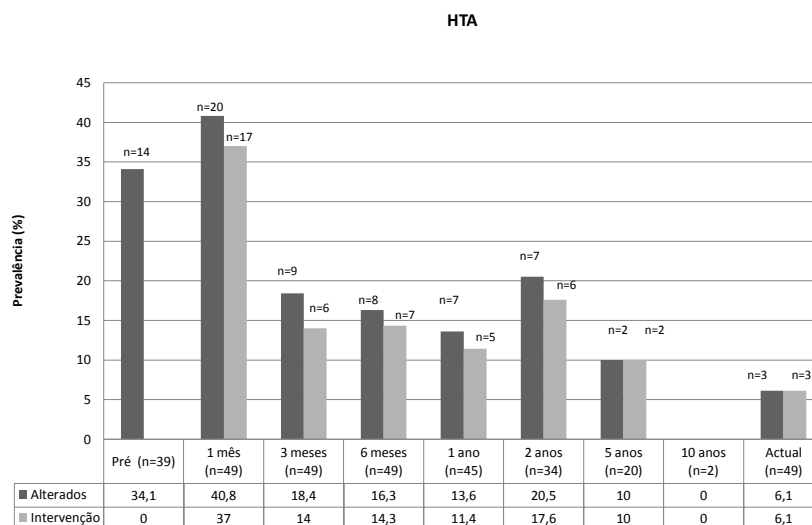


Figura 2 Relação entre Hipertensão arterial e terapêutica medicamentosa anti hipertensora. Em cima das barras encontra-se o número absoluto de casos.

Antecedentes familiares de HTA estavam presentes em 57,7% dos doentes com HTA e em 42,3% dos doentes sem HTA ($p<0,05$). O DFG actual não se apresentou correlação com a HTA. Dos doentes com Uronefropatia, 66,7% apresentam HTA no pós transplante versus 75% daqueles que têm outras etiologias de DRC ($p=0,004$) (Figura_3). Dos doentes sem diurese residual no pré-transplante 83,3% apresentam HTA no momento actual ($p=0,03$), verificando-se uma relação de dependência entre as 2 variáveis (Figura 4).

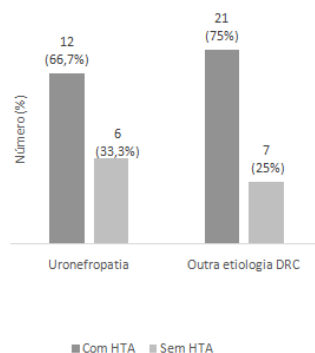


Figura 3 Relação entre a Uronefropatia como etiologia da DRC e a presença de HTA na avaliação actual ($p=0,005$)

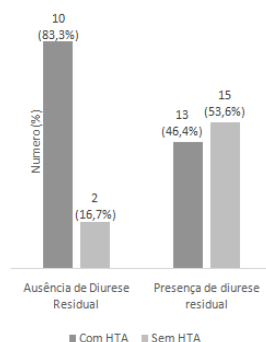


Figura 1 Relação entre a ausência de diurese residual no pré-transplante e a presença de HTA na avaliação actual. (p=0,03)

No MAPA, a prevalência de perfil não dipper e de cargas aumentadas, passou de 57,1% e 50,0% no pré transplante, para 42,9% e 71,4% após um ano e 61,5% e 76,9% após dois anos. Dos nove doentes que tinham um MAPA no último ano, cinco (55,6%) tinham cargas aumentadas e quatro (44,4%) tinham perfil não dipper (tabela IV).

Em relação às alterações ecográficas, houve um aumento nos primeiros dois meses após transplantação, de 42,5% para 50,0%, havendo uma diminuição posterior, com valores de 20% após um ano e 0% após cinco anos. Após o 2º ano, dos quatro doentes que apresentavam alterações, três se encontravam medicados com terapêutica medica anti hipertensora. Na figura 5 pode-se comparar a relação entre a prevalência das alterações e esta terapêutica ao longo dos restantes períodos de seguimento.

Dos 38 doentes que tinham registo de ecocardiografia no último ano, 34 (89,5%) não tinham alterações estruturais do VE, três (7,9%) tinham HVE, e um (2,6%) tinha dilatação do VE. Os quatro doentes com alterações estruturais encontravam-se a fazer terapêutica medicamentosa anti hipertensora, estando os valores tensionais controlados em três. Dos 4 doentes com HVE à data do último registo, um tinha antecedentes familiares de HTA, três não tinham diurese residual no pré-transplante, e nenhum apresentava como etiologia da DRC uronefropatia. Não se verificou relação entre a HVE do último registo e os antecedentes familiares, DFG actual, diurese residual pré transplante e tempo de diálise (p<0,05).

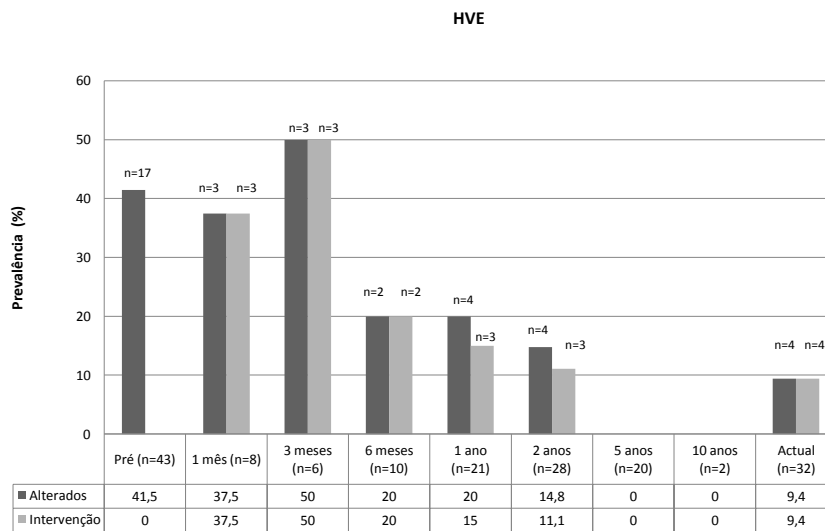


Figura 5 Relação entre a prevalência das alterações estruturais do VE e terapêutica medicamentosa anti hipertensora. Em cima das barras encontra-se o número absoluto de casos.

Anemia

No 1º ano, a prevalência da anemia sofreu poucas alterações relativas ao valor pré transplantação de 61,9%. Posteriormente, esta apresentou uma evolução decrescente, com valores de 44,4% após 1 ano e 29,4% ao fim de 2 anos. Aos 6 meses, 30% dos doentes com anemia encontravam-se a fazer terapêutica medicamentosa para a mesma, após 1 ano este valor era de 40,1%. No figura 6 observa-se a relação entre a prevalência de anemia e das medidas terapêuticas farmacológicas empregues e a razão entre estas 2 prevalências.

À data da última consulta, 15/49 doentes (30,6%) tinham anemia. Destes, dois (13,3%) faziam terapêutica com ferro e eritropoietina. Existiam ainda três (6,1%) que faziam terapêutica com ferro e/ou eritropoietina, que apresentavam valores normais de hemoglobina. Dos doentes com anemia, 50% tinham diurese residual a data de transplante e a etiologia da DRC era uronefropatia em 57,1% ($p > 0,05$). Verificou-se uma relação inversa com o DFG actual ($p = 0,044$).

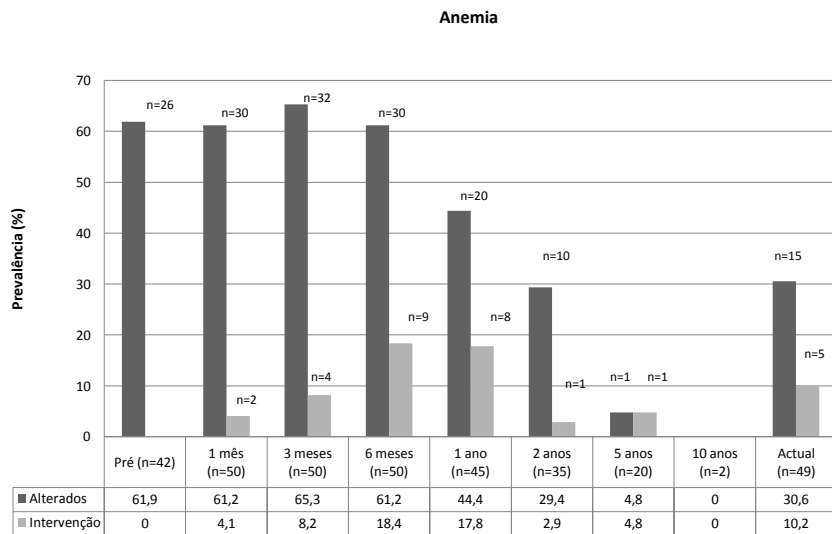


Figura 6 Relação entre a prevalência da anemia e prevalência da intervenção médica. Em cima das barras encontra-se o número absoluto de casos.

Dislipidemia

Após transplantação renal a prevalência da dislipidemia decresceu, tendo passado de 90,3% para 57,1% após 1 mês e 9,7% após 2 anos. (tabela V) Foi registado, ao 1º e 3º mês, em três e dois doentes, respectivamente, aconselhamento nutricional por parte do médico assistente (figura 7).

À data da última consulta, 14/48 doentes (29,2%) tinham dislipidemia. Destes, quatro (8,3%) tinham alteração dos valores de colesterol total, um (2,1%) de LDL e 11 (22,9%) de triglicéridos. Nenhum doente se encontrava a fazer terapêutica medicamentosa anti lipídica.

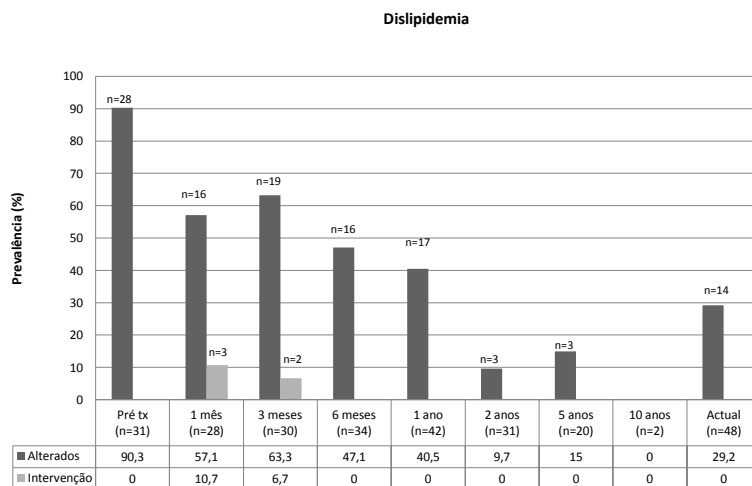


Figura 7 Relação entre a prevalência da dislipidemia e a prevalência da intervenção médica. Em cima das barras encontra-se o número absoluto de casos.

Não se verificou relação entre existência de antecedentes familiares AF de dislipidemia, diurese residual no pré transplante, DFG e tempo de diálise e a presença de hipercolesterolemia ($p>0,05$). Relativamente à etiologia de DRC verifica-se que a percentagem de doentes com dislipidemia foi de 11,8% para os doentes com uronefropatia e 39,3% para os com outras etiologias ($p=0,048$) (Figura 8).

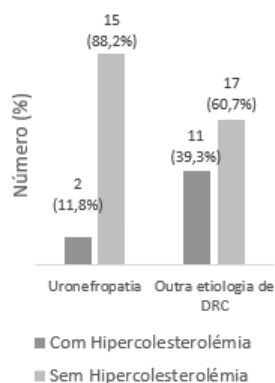


Figura 8 Relação entre a Uronefropatia como etiologia da DRC e a presença de dislipidemia na avaliação actual ($p=0,048$)

Hipoalbuminémia

A prevalência da hipoalbuminémia decresceu após a transplantação, de 34,2% para 4,7% ao fim de um ano.

Na avaliação actual um (2,1%) doente ~~1 (2,1%) doente~~ apresentava hipoalbuminémia. Exceptuando hipertensão controlada com terapêutica medicamentosa, este doente não apresentava outros factores de risco cardiovasculares. A etiologia da sua DRC foi uma glomerulopatia, não tinha diurese residual à data da transplantação e tinha história familiar negativa para os factores de risco estudados.

NODAT

Antes da transplantação, nenhum doente tinha DM. Houve dois (4,3%) doentes que desenvolveram NODAT, sendo que a sua doença estava medicada e bem controlada (tabela 3).

À data da última consulta, todos os doentes tinham os valores de glicémia em jejum e HbA1c dentro dos parâmetros da normalidade. Incluindo os dois (4,3%) doentes que tinham diagnóstico de NODAT e que se encontravam medicados com metformina. Um destes tem antecedentes familiares de diabetes, uronefropatia como etiologia da DRC e tinha diurese residual à data da transplantação.

Tabela V Evolução da dislipidemia, anemia, diabetes e hipoalbuminémia ao longo do seguimento

Factores de risco		Pré	1 mês	3 meses	6 meses	1 ano	2 anos	5 anos	10 anos	Atualmente
Anemia	Valores alterados	26/42 (61,9%)	30/49 (61,2%)	32/49 (65,3%)	30/49 (61,2%)	20/45 (44,4%)	10/34 (29,4%)	1/21 (4,8%)	1/3 (33,3%)	15/49 (30,6%)
Dislipidémia	Valores alterados	28/31 (90,3%)	16/28 (57,1%)	19/30 (63,3%)	16/34 (47,1%)	17/42 (40,5%)	3/31 (9,7%)	3/20 (15%)	0/3 (0%)	14/48 (29,2%)
Hipoalbuminémia	Valores alterados	13/38 (34,2%)	4/46 (8,7%)	2/45 (4,4%)	1/44 (2,3%)	2/43 (4,7%)	0/34 (0%)	0/19 (0%)	0/3 (0%)	1/47 (2,1%)
NODAT	Valores alterados	0/49 (0%)	0/48 (0%)	0/49 (0%)	0/46 (0%)	0/44 (0%)	0/33 (0%)	0/20 (0%)	0/3 (0%)	0/47 (0%)
	Medicados com valores controlados	0/49 (0%)	0/48 (0%)	2/49 (4,1%)	3/46 (6,5%)	1/44 (2,3%)	0/33 (0%)	0/20 (0%)	0/3 (0%)	2/47 (4,3%)

Episódios de rejeição

Ao longo do seguimento, 9 (18,4%) doentes tiveram 1 episódio de rejeição, não tendo ocorrido episódios múltiplos. Destes, sete tinham HTA, um NODAT, um HVE, quatro de anemia e três hipercolesterolemia. Na tabela VI encontra-se uma caracterização mais completa dos factores de risco cardiovasculares neste grupo.

Tabela VI Caracterização da subpopulação de doentes que tiveram um episódio de rejeição

Factores de risco CV	
Diabetes, n(%)	1 (11,1%)
Anemia, n(%)	4 (44,4%)
HVE, n(%)	1 (11,1%)
Hipercolesterolemia, n(%)	3 (33,3%)
HTA, n(%)	7 (77,8%)
IMC	
Baixo Peso/Desnutrição, n(%)	1 (11,1%)
Normoponderais, n(%)	8 (88,9%)
DFG, mediana [min-máx]	80 [35-109]

Na figura 9 apresenta-se a variação da prevalência dos factores de risco no pré e no pós transplante.

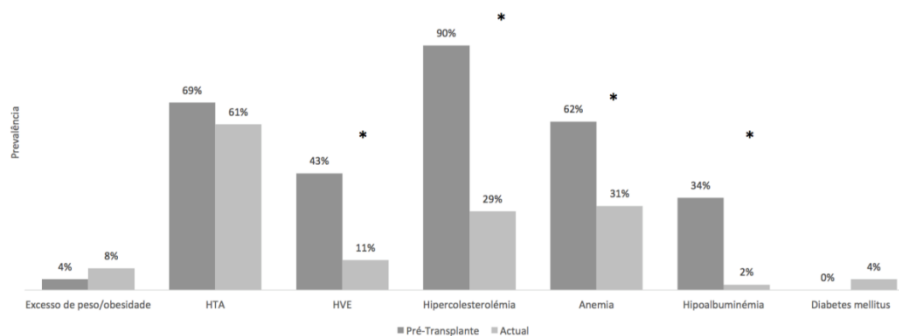


Figura 9 Prevalência de factores de risco cardiovascular avaliados no pré-transplante e no momento actual. Assinaladas com asterisco estão as relações com significância estatística.

Discussão

A transplantação renal permitiu uma diminuição da maioria dos factores de risco cardiovasculares, sendo que a diminuição da HVE, hipercolesterolemia, anemia e hipoalbuminemia foram estatisticamente significativas. Por outro lado, verificaram-se dois casos de NODAT e um aumento da prevalência de excesso de peso/obesidade.

Excesso de Peso e Obesidade

Na nossa população, a prevalência de excesso de peso e obesidade aumentou após a transplantação, este aumento de peso é frequente e geralmente mais significativo no 1º ano pós transplantação [9]. Após 2 anos, a prevalência de excesso de peso foi de 14,7% e de obesidade 2,9%, valores inferiores aos relatados na literatura, 20% e 34%, respectivamente. [17]

Sabe-se que a obesidade conduz a um aumento de adipocinas inflamatórias, tendo um impacto negativo no perfil lipídico e glicídico. [18]

É importante ter em conta que antes da transplantação, existe tendencialmente um maior estado de desnutrição, que é revertido após transplantação, evidenciado na nossa população, pela diminuição da prevalência da hipoalbuminémia, de 34,2% para 2,1%. É ainda importante ter em conta que os valores de IMC antes da transplantação poderão estar sobreestimados, devido à ausência/diminuição da diurese e consequente edema.

Em relação ao excesso de peso e obesidade, poucas intervenções médicas foram registadas, sugerindo a necessidade da implementação de um protocolo de seguimento para controlo destes factores de risco.

De notar que apenas 23,4% dos doentes faziam actividade física regularmente. Tal poderá dever-se ao receio dos cuidadores de que a prática desportiva possa condicionar risco para a função do enxerto, reflectindo a necessidade de um aumento da educação sobre práticas saudáveis aos doentes e respectivos tutores legais.

Hipertensão Arterial e alterações ecocardiográficas

Segundo as orientações KDIGO, os valores de pressão arterial nos doentes transplantados devem ser mantidos abaixo do percentil 90 para o sexo, idade e percentil de altura. À data da última avaliação, 83,7% dos doentes tinham PA abaixo deste valor. No entanto, é de notar que, com base no estudo ESCAPE [19], a sociedade Europeia de Hipertensão recomenda um controlo mais apertado, que em crianças com doença renal crónica, a pressão arterial seja mantida abaixo do percentil 50, na presença de proteinúria, e abaixo do percentil 75, na ausência de proteinúria. [20]

Na nossa população, a prevalência de HTA após 1 ano, 2 anos e 5 anos foi de 73,3%, 67,6% e 55%, respectivamente. Estes valores foram idênticos aos reportados pela NAPRTCS, em que, para dadores cadáveres (que corresponderam a 87,8% da população total do presente estudo) eram, respectivamente, 83%, 71% e 71%. [21] A TR permitiu uma diminuição da HTA, de 70,8% para 61,2%, embora não estatisticamente significativa. Relativamente ao grau de intervenção relatado, todos os

hipertensos se encontravam medicados e a maioria encontravam-se controlados (apenas 3/49 tinham valores alterados). Deve-se ter em conta que os valores foram obtidos com base no valor da medição isolada mais próxima do dia 30/07/2017, podendo não corresponder fielmente aos valores habituais do doente. Realça-se, assim, a importância do MAPA. Surpreendentemente, ao comparar os resultados do MAPA no pré transplante com os de 2 anos pós transplantação, verificou-se um aumento da prevalência de cargas aumentadas, de 50,0% para 76,9%, e da prevalência de perfil não dipper, de 57,1% para 61,5%. Note-se, no entanto, que a valorização destes resultados é comprometida pelo número reduzido de doentes que fizeram este exame, apenas 13 dos 35 doentes com dados aos 2 anos (correspondendo a 37,1% da população), podendo os seus resultados não reflectir o perfil da população completa do estudo. De forma concordante com a diminuição da prevalência da HTA, verificou-se uma diminuição da HVE, esta estatisticamente significativa, de 42,5% no pré transplante, para 10,5%, à data da última avaliação. Todos os doentes com HVE se encontravam medicados.

Sabe-se que a diurese residual na DRCT é um factor de bom prognóstico, estando associada a um melhor estado nutricional, função cardiovascular e sobrevida. [22]. No nosso estudo, verificou-se que a diurese residual e a HTA são dependentes (p<0,05), sendo que os doentes sem diurese residual no pré-transplante tinham mais frequentemente HTA no pós-transplante, comparando com os que mantinham diurese residual. A uronefropatia como causa da DRCT encontrou-se relacionada com uma menor prevalência de HTA no pós transplante, isto é concordante com o facto de, nestas etiologias, a manutenção de diurese residual ser mais frequente.

No presente trabalho, para a classificação da hipertensão arterial, foram usadas as orientações clínicas em vigor à data das avaliações, o Forth Report. [13] No entanto, em Agosto de 2017, foi publicada uma actualização das mesmas, tendo os valores dos percentis da pressão arterial sofrido algumas alterações. Esta alteração vai afectar a classificação dos doentes, e, conseqüentemente a indicação para início, manutenção, ou aumento de dose de terapêutica medicamentosa.

Dislipidemia

No pré transplante a prevalência da dislipidemia era de 90,3%, tendo diminuído para 40,5% passado um ano. Este valor é inferior aos valores reportados na literatura, de cerca de 50%. Salienta-se a escassez de dados desta prevalência após transplantação renal em idade pediátrica. [23] [24].

À última observação, nenhum doente se encontrava medicado com estatinas. Existe pouca informação relativa ao benefício e segurança associadas à terapêutica a longo prazo com estatinas ou combinação estatinas/ezetimibe. Assim sendo, a KDIGO não recomenda a terapêutica médica, com a excepção de rapazes com mais de 10 anos e raparigas após a menarca, que tenham valores de LDL-C muito elevados, nos quais a

prevenção de eventuais eventos cardiovasculares futuros assuma maior importância comparativamente a eventuais efeitos adversos da medicação. [25]

Tal como se verificou na HTA, as uronefropatias como causa da DRCT estiveram associadas a uma menor prevalência de dislipidemia ($p < 0,05$).

Anemia

A anemia crónica é um factor de risco cardiovascular independente [26], ao contribuir para o desenvolvimento de HVE. [27] A prevalência desta diminuiu significativamente após transplantação renal, passando de 61,9% na pré transplantação para 30,6%, à data da última consulta. A maioria dos doentes não fazia medicação específica para a anemia.. É importante notar que nos doentes transplantados a anemia é multifactorial, dependendo não só da função do enxerto mas também de outros factores, como a terapêutica, infeções e estado inflamatório crónico. Assim sendo, a correcção da anemia reside não apenas na administração de ferro e/ou eritropoietina, mas também na correcção/controlo dos factores anteriores.

NODAT

Os inibidores da calcineurina e os CE podem induzir o aparecimento de NODAT ao diminuir directamente a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. [28]. Antes da transplantação nenhum doente tinha DM, tendo ocorrido 2 casos de NODAT. De acordo com a literatura [24] a incidência de NODAT é maior nos primeiros 3 meses após transplantação renal. Isto verificou-se no nosso estudo, tendo, entre o 1º e o 3º mês, surgido 2 casos. Segundo as orientações KDIGO, a incidência cumulativa, após 1 ano, em crianças a receber terapêutica com tacrolimus e corticosteróides, é de 3-13%. No nosso estudo foi de 2,3%, estando todos medicados e controlados.

Episódios de rejeição

Nos 9 doentes que tiveram 1 episódio de rejeição, verificou-se, comparativamente à amostra total, uma DFG inferior e uma prevalência aumentada de factores de risco cardiovascular, nomeadamente em relação à HTA (todos se encontravam controlados com a terapêutica medicamentosa), anemia, HVE, Hipercolesterolemia e Diabetes. No entanto, devido ao pequeno número de doentes, não foi estudada a relação inferencial entre os factores de risco cardiovasculares actuais e as variáveis causais, não se podendo estabelecer uma relação entre a existência de episódios de rejeição e um aumento do risco cardiovascular.

Limitações, pontos fortes do estudo e linhas de investigação futuras

Como pontos fortes, salienta-se o facto deste ser o primeiro estudo nacional a avaliar a prevalência dos factores de risco cardiovasculares após transplantação renal em idade pediátrica. Foi realizado num dos centros de transplante nacionais com um dos maiores números de transplantados renais pediátricos, permitindo a obtenção de informações sobre a realidade portuguesa. Mesmo a nível internacional, é de notar a escassez de alguns dados nesta área, que o presente estudo tenta ajudar a colmatar.

O facto de ser um estudo retrospectivo com base na consulta de diários clínicos é uma limitação do estudo, devido à heterogenidade dos registos e à eventual omissão de registo de intervenções que tenham sido efectuadas. É importante ter atenção na valorização dos dados do estudo da população à data da última observação, uma vez que se avaliam simultaneamente doentes com seguimento pós transplantação significativamente diferentes, com valor mínimo de 6 meses e máximo de 13,5 anos.

Um factor importante a ter em conta no estudo dos factores de risco cardiovasculares nos transplantados é o regime imunossupressor. No presente estudo tal não foi tido em conta uma vez que todos fizeram um regime e doses idênticas. De forma análoga, apesar de se ter tido em conta o número de rejeições agudas com necessidade de aumento da dose de imunossupressores, nomeadamente inibidores da calcineurina ou pulsos de corticoterapia, não se considerou a sua dose. Estas pequenas diferenças no regime terapêutico podem ter alguma implicação a nível do risco cardiovascular, podendo ser alvo de estudos no futuro. Outra avaliação futura interessante seria a de outros factores de risco CV, como hiperhomocisteinemia, medidores inflamatórios (como a PCR), NT-pro BNP, PTH, ácido úrico e espessamento da parede das carótidas, que, motivos práticos, não foram incluídos neste estudo.

Conclusão

A TR melhora o perfil CV dos doentes, com especial relevância na HVE e dislipidemia. No entanto, não permite uma reversão completa destes factores de risco. As intervenções poderão ser intensificadas para um melhor controlo destes e consequente optimização da sobrevida dos enxertos e dos doentes.

Agradecimentos

À Dr^a Ana Rita Sandes e Dr^a Margarida Cunha, sem as quais o presente trabalho não teria sido possível.

Ao Prof. Doutor Ruy Ribeiro e ao Instituto de Medicina Preventiva pelo apoio na análise estatística.

Bibliografia

- [1] Sreedharan, R., Avner, E. Chronic Kidney Disease. In: B Stanton, N Schor, J Geme, and R Behrman. 19th ed. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011; 529.2:3601.
- [2] Więcek, A., E Massy, Z., et al. (2015) Annual Report 2015. European Renal association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA).
- [3] Falger, J., Latal, B., Landolt, MA., Lehmann, P., Neuhaus, TJ., Laube, GF. (2008) Outcome after renal transplantation Part I: Intellectual and motor performance. *Pediatr Nephrol* 23:1339–1345.
- [4] Becker-Cohen, R., Nir, A., Rinat, C., Feinstein, S., Algur, N., Farber, B., Frishberg, Y. (2006) Risk Factors for Cardiovascular Disease in Children and Young Adults after Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1284–1292.
- [5] Degi, A., Kis, E., Cseprekál, O., Tory, K., Szabó, AJ., Reys, GS. (2012) Cardiovascular risk assessment in children following kidney transplantation. *Pediatr Transplantation* 16(6):564–76.
- [6] Shroff, R., Dégi, A., Kerti, A., Kis, E., Cseprekál, O., Tory, K., Reusz, G.S. (2013) Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 28:875–884.
- [7] Bargman, J., Skorecki, K. Chronic Kidney Disease. In: Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. 19th Ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Education; 2015; 335:1811-1821.
- [8] Lau, K., Giglia, L., Chan, H., Chan, A. (2012). Management of children after renal transplantation: highlights for general pediatricians. *Transl Pediatr* 1(1):35-46.
- [9] John, E., and Domingo, L. (2014) Hypertension and Obesity after Pediatric Kidney Transplantation: Management Based on Pathophysiology: A Mini Review. *Int J Prev Med* (2014) 5(Suppl 1):S25–38.
- [10] Kosola, S., Lampela, S., Makisalo, H., Makisalo, H., Jouko, L., Arola, J., Jalanko, H., Pakarinen, M. (2014) Metabolic syndrome drome after pediatric liver transplantation, *Liver Transpl* 20: 1185–1192.
- [11] Wilson, AC., Greenbaum, LA., Barletta, GM., and et al . (2010) High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular tricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 14: 52–60.
- [12] B., Sasseti, L., Prazeres, V., Menezes, B., et al. (2012) Saúde Infantil e Juvenil Programa Nacional, Direcção Geral da Saúde (DGS), anexo 1: 38-42.
- [13] Daniels, S., Flynn, J., et al. (2004) The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, no. 114 (2): 555-576.
- [14] Eknoyan, G., Lameire, N., et al. (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, vol. 2, 331–335.

- [15] Jellinger, P., Handelsman, Y., et al. (2017) CPG for Managing Dyslipidemia and Prevention of CVD. vol. 23(Suppl 2) 27.
- [16] Grant, R., Donner, T., et al. (2015) Classification and Diagnosis of Diabetes. vol. 38 (Supplement 1) S8-S16.
- [17] BJ Foster, K Martz, M Gowrishankar, D Stablein, and A Al-Uzri. (2010) Weight and height changes and factors associated with greater weight and height gains after pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study, *Transplantation*, pp. 89(9):1103-12.
- [18] CL Ogden, MD Carroll, and KM Flegal. (2014) Prevalence of obesity in the United States, *JAMA*, pp. 312:189-190.
- [19] Wühl, E., Trivelli, A., et al. (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children, vol. 361(17):1639-50.
- [20] E Lurbe., Cifkova, R., et al. (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. vol. 27(9):1719-42.
- [21] (2014) 2014 Annual Transplant," North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)
- [22] Guzzo, I., Mancini, E., Wafo, SK., Ravà, L., Picca, S., (2009) Residual renal function and nutrition in young patients on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 24(7):1391-7.
- [23] Silverstein, DM., Palmer, J., Polinsky, MS., Brass, C., and Conley, SB. (2000) Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplantation recipients. vol. 14: 105–110.
- [24] KDIGO Transplant Work Group. (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 9(Suppl 3): S1–S157.
- [25] Eknoyan, G., Lameire, N., et al. (2013) KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*.
- [26] Locatelli Francesco, Del Vecchio Lucia, and Pozzoni Pietro (2006). Anemia and Cardiovascular Risk: The Lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol* 17: S262–S266.
- [27] El-Husseini, AA., Sheashaa, HA., et al. (2004) Echocardiographic changes and risk factors for left ventricular hypertrophy in children and adolescents after renal transplantation 8: 249–254.
- [28] Hernandez-Fisac, I., Pizarro-Delgado, J., Calle, C., et al. (2007) Tacrolimus-induced diabetes in rats courses with suppressed insulin gene. *Am J Transplant* 7: 2455-2462.