

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

**HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL:  
FATORES ASSOCIADOS À SUA PREVALÊNCIA E IMPACTO NA  
SOBREVIDA DO ENXERTO**

**Luiz Derwal Salles Junior**

**Fortaleza**

**2004**



COD. ASSUNTO: 3 517

2 38312 1019 72005 90

**LUIZ DERWAL SALLES JUNIOR**

**HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL:  
FATORES ASSOCIADOS À SUA PREVALÊNCIA E IMPACTO NA  
SOBREVIDA DO ENXERTO**

Dissertação de Mestrado apresentada  
à Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Ceará para  
obtenção do título de Mestre em  
Clínica Médica.

E16.1300  
S1646

**Orientador: Prof. Dr. Henry de Holanda Campos**

**Fortaleza**

**2004**



**S164h Salles Junior,Luiz Derwal**

**Hipertensão arterial sistêmica pós-transplante renal: fatores associados à sua prevalência e impacto na sobrevida do enxerto / Luiz Derwal Salles Junior. Fortaleza,2004.**

**199f.**

**Orientador: Prof. Dr. Henry de Holanda Campos**

**Dissertação ( Mestrado ). Universidade Federal do Ceará.**

**Departamento de Medicina Clínica.**

**1. Pressão arterial. 2. Transplante renal. 3. Hipertensão arterial sistêmica. I. Título**

**CDD 616.132**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA  
MESTRADO EM CLÍNICA MÉDICA

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DO  
MESTRANDO LUIZ DERWAL SALLES JÚNIOR  
REALIZADA PELO MESTRADO EM MEDICINA -  
CLÍNICA MÉDICA, NO AUDITÓRIO PAULO  
MARCELO DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
CLÍNICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, NO DIA  
QUINZE DE MARÇO DE 2004

Aos quinze dias do mês de março de dois quatro foi realizado no Auditório Paulo Marcelo do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, a defesa pública da Dissertação do mestrando Luiz Derwal Salles Júnior, intitulada "HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL: FATORES ASSOCIADOS A SUA PREVALÊNCIA E IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO, para obtenção do título de Mestre em Medicina. A banca examinadora foi composta pelos professores doutores: Frederico Ruzany, Maria Elisabete Amaral de Moraes e Elizabeth De Francesco Daher. Após a apresentação e arguição da referida Dissertação, o mestrando foi considerado *aprovado com louvor*. A presente ata vai assinada pelo Coordenador do Curso e pela Banca Examinadora e com base nas normas vigentes o candidato faz jus ao Grau de Mestre em Medicina, área de concentração Clínica Médica.

COMISSÃO JULGADORA

 Prof. Dr. Frederico Ruzany

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

---

Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher

---

Prof. Dr. Henry de Holanda Campos

---

Profa. Dra. Maria Helena da Silva Pitombeira  
Coordenadora do Mestrado em Clínica Médica da UFC

## Dedicatória

A Ana Cláudia, mulher, mãe, amiga sensível, mentora dos meus acertos, porto seguro das minhas falhas, certeza da minha vida. Aos meus filhos, Luiz David, Louise, Beatriz e Vivian, projetos infanto-juvenis, solução das minhas angústias, motivação para o trabalho e construção de um mundo melhor.

A minha Mãe, meu Pai, meus Irmãos, meu avô Joaquim, meu professor Cleiton e minha Dinha, sem os quais, após tantas restrições que a vida nos impôs, seria inimaginável alcançar meus objetivos.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Dr. Henry de Holanda Campos**, cujo meu interesse pela ciência médica devo-lhe eternamente. Lembrarei sempre aos alunos do curso de medicina, que conheço um dos homens mais brilhantes de nosso tempo. O Professor Henry tem a capacidade de transformar um sonho em objetivos claros, e, de modo absolutamente organizado, materializá-lo em uma realidade palpável e de interesse público. A vida puramente acadêmica, a interiorização do ensino médico de qualidade em nossa região, e a organização das bases dos transplantes de órgãos em nosso estado, são marcas de suas atividades de benefício imensurável para a sociedade Cearense.

Ao **Professor João Batista Evangelista Júnior**, pilar da nefrologia clínica e do transplante renal em nosso estado, arte e ciência médica em harmonia. Tenho o nome do Professor Evangelista Junior em meu local de trabalho, ao entrar, aspiro sua sensibilidade, inteligência, lealdade, dignidade e responsabilidade... aspiro de modo ousado ser um pouco do meu amigo Júnior.

Ao **Professor Roberto Barreto Marques**, que reúne todas as características de um grande homem. Coragem e pioneirismo ao introduzir em nosso estado a Nefrologia Clínica e o Tratamento Dialítico, altruísmo na criação do Centro de Pesquisa em Doenças Hépato-renais, incubadora da formação de médicos nefrologistas e berço dos transplantes de órgãos em nosso estado. Caráter, na sinceridade da amizade, otimismo, em sempre acreditar em oferta de saúde com qualidade e financiamento digno em nosso país.

A todos aqueles como os professores: **Frederico Ruzany, José Cavaliere Sampaio, Virgílio Pinho da Cruz, Maria Alice Puga Rebelo, Edison Régio de Moraes Souza, José Hermógenes Rocco Suassuna, Rachel Bregman, Pedro Paulo Rangel Rocha, Vicente Farias Cervante, José Antonio Gomes Leite, Déborah Maria Marques de Oliveira, Marfiza Vieira Meirelles Salek, Norderval Cavalcante Araújo**, e aos meus amigos de residência: **Ana Cláudia Teixeira Jacob, Jorge Paulo Strogoff de Matos, Danilo Pinto Bastos, Murilo Soares Tatagiba, Ana Beatriz Lesqueves Barra, Jorge Reis Almeda e Carlos de Andrade Macieira**, e especialmente ao professor **Sérgio Fernando Ferreira Santos**, que iniciou esta pesquisa. Enfim, a todos cujo trabalho árduo ajudou a construir a história dos transplantes renais do Hospital Universitário Pedro Ernesto- UERJ e foram fonte de inspiração para a execução desta dissertação, a qual espero seja de grande utilidade acadêmica e expresse minha gratidão aos que foram responsáveis pela minha formação em Nefrologia e pelos mais ricos anos da minha vida.

Ao **Carlos Ruvens Coelho Ponte**, amigo paciente e presente em todos os momentos, responsável pela obediência às normas técnicas, na estruturação de gráficos, tabelas e referências desta dissertação.

À **Professora Rosa Maria Salani Mota**, que sabe como poucos expressar, em números e gráficos, a vida pós-transplante renal, compactando a história em um único tomo, nos dando a oportunidade de confirmar nossos acertos e redirecionar nossas atitudes médico-humanísticas desprovidas de exatidão.

À secretária **Ivone Mary Fontenele de Sousa**, exemplo de fortaleza, sensibilidade e dedicação ao mestrado em Clínica Médica, tornando exequível a difícil atividade de ser estudante nas lacunas deixadas pelo trabalho.

Ao **Professor Gerardo Cristino Filho**, marco histórico da Medicina da Zona Norte do Estado do Ceará, homem de caráter reto, inteligência privilegiada e obstinação inquebrantável. Dividimos o sonho da formação médica que se caracterize pelo retorno aos padrões hipocráticos, onde a ciência, as atitudes éticas e humanísticas possuam valores idênticos.

Aos amigos **Paulo Roberto Santos**, **Eurides Maria Veras Parente**, **Francisco de Sousa Santana**, **Maria Socorro de Araújo Dias**, **Francisco José Tinoco Ferreira Gomes**, que compartilham comigo a utopia real da referência de saúde em nefrologia clínica, tratamento dialítico e transplante renal para 1.750.000 habitantes da zona norte do Estado do Ceará.

Agradecimento especial a todos os **pacientes transplantados renais** do Hospital Universitário Pedro Ernesto, que tão humildemente nos confiaram seus destinos e são a matéria prima viva deste trabalho.

*“O fundamento do ser e do conhecer é um bem. E por isso o conhecer – o conhecer de certo tipo, o conhecer científico, epstêmico – pode corresponder ao ser”*

*Santo Agostinho*

## RESUMO

O surgimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) após o transplante renal é complicação freqüente, tanto em crianças quanto em adultos, além de ser importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e disfunção do enxerto renal. A prevalência da HAS nesta população varia de 40% a 90%. Existem muitos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da HAS pós-transplante. Estenose de artéria renal, drogas imunossupressoras, rejeição imunológica do enxerto, presença dos rins nativos e sobrecarga de volume extra-celular, podem todos contribuir para a gênese de HAS pós-transplante. A alta incidência de doença cardiovascular pós-transplante renal está relacionada à alta prevalência e acúmulo de fatores de risco nos períodos pré e pós-transplante renal. Hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito pós-transplante, hiperlipidemia e obesidade são causas bem reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares após o transplante renal, estando estes também relacionados com a terapia imunossupressora. A HAS pós-transplante renal é freqüentemente multifatorial, não sendo, portanto, surpresa que exista necessidade de combinação de anti-hipertensivos para a sua terapia. O objetivo principal deste trabalho foi determinar a prevalência da HAS pós-transplante, bem como o seu impacto na sobrevida do enxerto renal. Foi realizada uma análise retrospectiva de 322 transplantes renais, realizados entre primeiro de outubro de 1975 e 31 de dezembro de 1994, no Hospital Universitário Pedro Ernesto, no Rio de Janeiro. Um total de 322 pacientes, com idade que variou entre 3,74 e 67,9 anos, à época do transplante, e cujo enxerto esteve funcionando por um período mínimo de seis meses, foram incluídos no estudo. Os pacientes foram classificados, após o transplante, em três grupos: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos não controlados. As principais variáveis estudadas foram: doença renal primária, sexo, cor da pele, tratamento pré-transplante, idade ao transplantar, tipo de doador, uso de ciclosporina A, índice de massa corporal pré e pós-transplante renal, rejeição do enxerto, proteinúria, ocorrência de óbito e óbito por doença cardiovascular. A prevalência de HAS pós-transplante foi de 76,1%. A distribuição dos receptores de transplante renal, segundo o comportamento da pressão arterial foi: normotensos (23,9%), hipertensos controlados (47,2%) e hipertensos não controlados (28,9%). A ocorrência de hipertensão arterial pós-transplante esteve associada aos seguintes fatores: doença renal primária (nefroesclerose hipertensiva ;  $p=0,05$ ), tipo

de doador ( $p=0,04$ ), presença de hipertensão pré-transplante ( $p<0,001$ ), uso de ciclosporina A ( $p=0,03$ ), rejeição crônica ( $p=0,009$ ), índice de massa corporal pós-transplante ( $p=0,016$ ) e proteinúria  $\geq 0,2g$  ( $p<0,001$ ). A frequência de HAS não controlada no pós-transplante esteve associada aos seguintes fatores: não utilização de ciclosporina A ( $p=0,018$ ), presença de HAS pré-transplante ( $p=0,004$ ) e proteinúria igual ou superior a  $0,2g/24h$  ( $p<0,001$ ). O controle adequado da pressão arterial associou-se a uma sobrevida do enxerto semelhante àquela observada no grupo de receptores normotensos ( $p=0,819$ ) e a falta de controle da pressão arterial determinou menor sobrevida ( $OR=1,93$  ;  $p=0,02$ ). Como conclusão principal é possível afirmar, que um controle estrito da pressão arterial pós-transplante pode prolongar a sobrevida do enxerto renal.

Palavras-chave: Pressão arterial. Transplante renal. Hipertensão arterial sistêmica

## ABSTRACT

Hypertension is a frequent complication after renal transplantation in children and in adults and is a significant risk factor for the development of cardiovascular disease and graft dysfunction. The prevalence of hypertension in this population varies from 40% to 90%. Multiple mechanisms are responsible for the development of post-transplant hypertension. Renal artery stenosis, immunosuppressive drugs, allograft rejection, retained native kidneys and excessive extracellular fluid volume may all contribute to post-transplant hypertension. The high incidence of cardiovascular disease after renal transplantation is related to a high prevalence and accumulation of risk factors before and after transplantation. Hypertension, post-transplant diabetes mellitus, hyperlipidemia, obesity are well recognized risk factors for the development of cardiovascular events after renal transplantation and are also associated with the immunosuppressive therapy. Because post-renal transplant hypertension is often multifactorial in origin, it is not surprising that the use of combined antihypertensives is often necessary. The aim of this work was to examine the prevalence of post-transplant hypertension and its influence on kidney allograft survival. We reviewed patients who underwent transplantation between October 1, 1975, and December 31, 1994, at Hospital Pedro Ernesto, Rio de Janeiro - Brazil, a university hospital. A total of 322 patients aged between 3,74 and 67,9 years at renal transplantation, and whose allograft was functioning for a minimum of six months, were retrospectively analysed, at yearly intervals after transplantation. Patients were separated in three groups according to post-transplant blood pressure: normotensive, controlled hypertension and non-controlled hypertension. The main variables studied were: primary renal disease, gender, race, pre-transplant treatment, age at transplantation, donor type, immunosuppressive regime, pre and post-transplant body mass index, allograft rejection and proteinuria. The prevalence of hypertension was 76,1%. Patients were classified as: normotensive(23,9%) , controlled hypertension(47,2%) and non-controlled hypertension(28,9%). Blood pressure evolution was associated to primary renal disease (hypertensive nephrosclerosis,  $p=0,05$ ), donor type ( $p=0,04$ ), pre-transplant hypertension ( $p<0.001$ ), cyclosporine use ( $p=0,03$ ), chronic rejection ( $p=0,009$ ), post-transplant body mass index ( $p=0,016$ ) and proteinuria  $\geq 0,2$  g ( $p<0.001$ ). Using Multivariate Cox proportional hazards modelling, non-controlled hypertension was associated with the non use of cyclosporine ( $p=0,018$ ), pre-transplant

hypertension ( $p=0.004$ ) and proteinuria  $\geq 0,2$  g ( $p<0.001$ ). Adequate blood pressure control favoured the same survival observed in normotensive patients ( $p=0,819$ ) and in the non-controlled hypertension group the poorest survival was identified ( $OR=1,93$  ;  $p=0,02$ ). We conclude that an adequate control of blood pressure may prolong allograft survival.

Keywords: Arterial pressure. Renal transplantation. Systemic arterial hypertension

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Distribuição dos tipos de doadores em 322 transplantes renais realizados no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994 no HUPE – UERJ..... 83
- Figura 2 -** Frequência da distribuição da doença renal primária em 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 84
- Figura 3 -** Distribuição, segundo o tempo de tratamento dialítico pré-transplante, de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 85
- Figura 4 -** Distribuição, segundo o índice de massa corporal nos períodos pré e pós-transplante, de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 86
- Figura 5 -** Distribuição, segundo a ocorrência de HAS (independente do controle pressórico) nos períodos pré e pós-transplante de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 87
- Figura 6 -** Distribuição, segundo o emprego e número de medicamentos anti-hipertensivos, no período pré-transplante, de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 88
- Figura 7 -** Distribuição, segundo o emprego e número de medicamentos anti-hipertensivos, no período pós-transplante renal, de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 89
- Figura 8 -** Distribuição, segundo o número de medicamentos anti-hipertensivos em uso, de 245 receptores de transplante renal que apresentavam hipertensão

arterial pós-transplante, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994 no HUPE – UERJ.....

90

- Figura 9 -** Distribuição, segundo o controle da pressão arterial de 245 pacientes hipertensos submetidos a transplante renal no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994 no HUPE – UERJ..... 91
- Figura 10 -** Distribuição, segundo a ocorrência de rejeição aguda, de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 92
- Figura 11 -** Distribuição, segundo número de episódios, de 171 pacientes que apresentaram rejeição aguda em transplantes renais realizados no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 93
- Figura 12 -** Distribuição, segundo a ocorrência de rejeição crônica em 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 94
- Figura 13 -** Distribuição, segundo a ocorrência de proteinúria igual ou acima de 0,2g/24h, em 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 94
- Figura 14 -** Distribuição, segundo a condição do enxerto ao final do estudo ou a ocorrência de óbito, de 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 95
- Figura 15 -** Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com o tipo de doador, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 122
- Figura 16 -** Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com a existência de hipertensão arterial sistêmica pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 123
- Figura 17 -** Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com o emprego de ciclosporina A no tratamento

	imunossupressor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	124
<b>Figura 18 -</b>	Sobrevida estimada do enxerto renal, segundo a ocorrência de rejeição crônica, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	125
<b>Figura 19 -</b>	Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo o índice de massa corporal pós-transplante, em 153 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	126
<b>Figura 20 -</b>	Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com a ocorrência de proteinúria pós-transplante, em 276 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	127
<b>Figura 21 -</b>	Sobrevida do enxerto, calculada através do método de regressão de Cox, com censura dos óbitos ocorridos, em função do comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 273 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	128
<b>Figura 22 -</b>	Sobrevida do enxerto renal na presença de rejeição crônica, segundo o comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 110 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	129
<b>Figura 23 -</b>	Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com a ocorrência de hipertensão arterial sistêmica pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	130
<b>Figura 24 -</b>	Sobrevida do enxerto, calculada através do método de regressão de Cox, de acordo com o comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	131

**Figura 25 -** Sobrevida do enxerto, calculada através do método de Kaplan-Meier, de acordo com o comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 132

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Classificação da pressão arterial no período pós-transplante segundo o tipo de doador, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 96
- Tabela 2** - Classificação da pressão arterial no período pós-transplante segundo o sexo do receptor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 97
- Tabela 3** - Classificação da pressão arterial no período pós-transplante segundo a cor da pele do receptor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 98
- Tabela 4** - Classificação da pressão arterial no período pós-transplante, de acordo com a doença renal primária, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 99
- Tabela 5** - Classificação da pressão arterial no período pós-transplante renal no grupo de receptores com IRC secundária a nefrosclerose hipertensiva em comparação com as demais doenças renais primárias, em um grupo de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 100
- Tabela 6** - Classificação da pressão arterial segundo o tratamento pré-transplante, em um grupo de 318 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 101
- Tabela 7** - Classificação da pressão arterial segundo o tempo de tratamento dialítico, em 172 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 102

<b>Tabela 8 -</b>	Classificação da pressão arterial segundo a realização de nefrectomia, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	103
<b>Tabela 9 -</b>	Distribuição da frequência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	104
<b>Tabela 10 -</b>	Distribuição da frequência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	105
<b>Tabela 11 -</b>	Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo o emprego de ciclosporina A no tratamento imunossupressor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	106
<b>Tabela 12 -</b>	Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo a ocorrência de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	107
<b>Tabela 13 -</b>	Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo a ocorrência de rejeição crônica, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	108
<b>Tabela 14 -</b>	Frequência do desenvolvimento de rejeição crônica segundo a ocorrência prévia de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	109
<b>Tabela 15 -</b>	Frequência do desenvolvimento de rejeição crônica segundo o número de episódios de rejeição aguda, em 171 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a	

<b>Tabela 8 -</b>	Classificação da pressão arterial segundo a realização de nefrectomia, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	103
<b>Tabela 9 -</b>	Distribuição da freqüência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	104
<b>Tabela 10 -</b>	Distribuição da freqüência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	105
<b>Tabela 11 -</b>	Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo o emprego de ciclosporina A no tratamento imunossupressor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	106
<b>Tabela 12 -</b>	Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo a ocorrência de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	107
<b>Tabela 13 -</b>	Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo a ocorrência de rejeição crônica, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	108
<b>Tabela 14 -</b>	Freqüência do desenvolvimento de rejeição crônica segundo a ocorrência prévia de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	109
<b>Tabela 15 -</b>	Freqüência do desenvolvimento de rejeição crônica segundo o número de episódios de rejeição aguda, em 171 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a	

<b>Tabela 8</b> - Classificação da pressão arterial segundo a realização de nefrectomia, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	103
<b>Tabela 9</b> - Distribuição da freqüência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	104
<b>Tabela 10</b> - Distribuição da freqüência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	105
<b>Tabela 11</b> - Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo o emprego de ciclosporina A no tratamento imunossupressor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	106
<b>Tabela 12</b> - Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo a ocorrência de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	107
<b>Tabela 13</b> - Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo a ocorrência de rejeição crônica, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	108
<b>Tabela 14</b> - Freqüência do desenvolvimento de rejeição crônica segundo a ocorrência prévia de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	109
<b>Tabela 15</b> - Freqüência do desenvolvimento de rejeição crônica segundo o número de episódios de rejeição aguda, em 171 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a	

	dezembro de 1994.....	110
<b>Tabela 16</b>	- Classificação da pressão arterial pós-transplante segundo o tempo de acompanhamento, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	111
<b>Tabela 17</b>	- Ocorrência de hipertensão arterial segundo índice de massa corporal no período pré-transplante renal, em 109 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	112
<b>Tabela 18</b>	- Classificação da pressão arterial pós-transplante segundo índice de massa corporal pré-transplante, em 109 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	113
<b>Tabela 19</b>	- Classificação da pressão arterial pós-transplante segundo índice de massa corporal determinado no mesmo período, em 153 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	114
<b>Tabela 20</b>	- Classificação da pressão areterial após transplante renal segundo a ocorrência de proteinúria $\geq 0,2g/24h$ , em 276 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	115
<b>Tabela 21</b>	- Distribuição, segundo o controle da pressão arterial e ocorrência de proteinúria $\geq 0,2g/24h$ , de 276 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	116
<b>Tabela 22</b>	- Distribuição de enxertos funcionantes e de retorno ao tratamento dialítico segundo o controle da pressão arterial pós-transplante, em 273 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	117
<b>Tabela 23</b>	- Ocorrência de óbito, segundo a classificação da pressão arterial pós-transplante renal, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE –	

UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 118

**Tabela 24** - Ocorrência de óbito por doença cardiovascular segundo a classificação da pressão arterial pós-transplante renal, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 119

**Tabela 25** - Frequência de óbitos por doença cardiovascular segundo o controle da pressão arterial pós-transplante, num total de 49 óbitos ocorridos, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 120

**Tabela 26** - Distribuição, segundo o controle da pressão arterial e a idade do paciente ao transplantar, em 322 receptores de transplante renal no HUPE-UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994..... 121

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1 -</b> Valores mínimo e máximo, média e desvio padrão do tempo de acompanhamento e idade ao transplantar, de 322 receptores submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.....	82
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	14
LISTA DE TABELAS.....	15
LISTA DE QUADROS.....	19
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>1.1 Fatores Ligados à Prevalência da HAS Pós-Transplante Renal.....</b>	<b>29</b>
1.1.1 Ciclosporina A.....	29
1.1.2 Tacrolimus.....	40
1.1.3 Corticosteróides.....	42
1.1.4 Estenose da Artéria do Enxerto Renal.....	45
1.1.5 Presença dos Rins Nativos.....	48
1.1.6 Rejeição (Imunológica) do Enxerto Renal.....	51
1.1.6.1 Nefropatia Crônica do Enxerto Renal.....	51
1.1.6.2 Rejeição Aguda.....	52
1.1.7 Hipertensão Primária Recorrente.....	53
1.1.8 Obesidade.....	55
<b>1.2 Outros Fatores de Risco Ligados à Prevalência da HAS e Doença Cardiovascular Pós-Transplante Renal.....</b>	<b>57</b>
1.2.1 Hiperlipidemia.....	57
1.2.2 Proteinúria.....	63
1.2.3 Hiperhomocisteinemia.....	65
<b>1.3 Tratamento da HAS Pós-Transplante Renal.....</b>	<b>68</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>76</b>
2.1 Objetivo geral .....	76
2.2 Objetivos específicos.....	76
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>77</b>
3.1 Casuística.....	77
3.2 Variáveis Clínico-Laboratoriais.....	78

<b>3.3</b>	<b>Análise Estatística.....</b>	<b>81</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>82</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>134</b>
<b>5.1</b>	<b>Sexo.....</b>	<b>136</b>
<b>5.2</b>	<b>Cor da Pele.....</b>	<b>138</b>
<b>5.3</b>	<b>Proteinúria.....</b>	<b>140</b>
<b>5.4</b>	<b>Rejeição (imunológica) do enxerto renal.....</b>	<b>142</b>
<b>5.5</b>	<b>Tempo de tratamento dialítico, prevalência de HAS pós-transplante e óbito por doença cardiovascular.....</b>	<b>146</b>
<b>5.6</b>	<b>Índice de massa corporal.....</b>	<b>148</b>
<b>5.7</b>	<b>Imunossupressão com ciclosporina A.....</b>	<b>150</b>
<b>5.8</b>	<b>Tipo de doador .....</b>	<b>152</b>
<b>5.9</b>	<b>Causa de doença renal crônica, prevalência de HAS pré-transplante e comportamento pressórico pós-transplante renal.....</b>	<b>153</b>
<b>5.10</b>	<b>Idade do paciente ao transplantar.....</b>	<b>154</b>
<b>5.11</b>	<b>Sobrevida do enxerto renal e controle da pressão arterial.....</b>	<b>155</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>158</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>160</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morbidade e mortalidade nas civilizações industrializadas, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) o fator que contribui de forma mais importante para a gênese e a aceleração do processo aterosclerótico, que ocorre, indistintamente, na população em geral, e, de modo bem mais acentuado, em pacientes submetidos a tratamento dialítico<sup>(1)</sup> e em receptores de transplante renal<sup>(2, 3, 4, 5)</sup>.

A HAS vem sendo tratada nos últimos anos como o principal problema de saúde pública dos países desenvolvidos. O surgimento de drogas anti-hipertensivas mais potentes, o incremento no diagnóstico e maior acesso ao tratamento da HAS vêm contribuindo para a diminuição da morbidade e da mortalidade relativas, com aumento da sobrevivência populacional<sup>(6, 7)</sup>. Entretanto, em indivíduos submetidos à terapia dialítica e em receptores de transplante renal, as doenças cardiovasculares ainda são responsáveis por aproximadamente 50% da mortalidade<sup>(8, 9, 10, 11)</sup>.

Mesmo com a disponibilidade universal de terapia anti-hipertensiva, a HAS também continua sendo um fator etiológico importante na gênese da Insuficiência Renal Crônica (IRC)<sup>(12, 13)</sup>, permanecendo como uma das principais causas de IRC nos Estados Unidos da América desde 1973<sup>(14, 15, 16, 17, 18)</sup>, com uma incidência anual de aproximadamente 30 %<sup>(19, 20)</sup>, sendo a IRC, a principal causa secundária da hipertensão arterial sistêmica<sup>(21)</sup>. Portanto, a HAS é tanto uma causa como uma das possíveis complicações da doença renal crônica<sup>(22)</sup>.

A HAS acomete 80 a 90% dos pacientes em estágio final de doença renal, contribuindo, independente da doença renal primária, para uma maior rapidez na progressão para a IRC<sup>(23)</sup>.

A deterioração da função renal é conseqüência da transmissão da pressão arterial sistêmica aos néfrons, que, na tentativa de manutenção da homeostase hidro-eletrolítica, sofrem alterações adaptativas com sobrecarga de trabalho, hipertrofia e aceleração do processo de esclerose glomerular<sup>(24-27)</sup>.

Embora complicações fatais por uremia e distúrbios eletrolíticos, constituam causas pouco freqüentes de óbito em pacientes portadores de IRC, o desenvolvimento de HAS e de aterosclerose faz com que estes pacientes apresentem expectativa de vida bastante inferiores se comparados com a população em geral<sup>(28)</sup>.

A patogênese da HAS na doença renal crônica é multifatorial. Entretanto, o evento marcante é a sobrecarga corpórea de sódio e água, assemelhando-se ao perfil hemodinâmico da hipertensão arterial essencial.

A remoção do excesso de fluidos, com o início da terapia dialítica, controla a pressão arterial sistêmica em 50 a 80% dos pacientes, o que significaria, em tese, a diminuição substancial da relação existente entre doença renal crônica e HAS<sup>(26)</sup>.

A expansão de volume intra-vascular concorre para a elevação do débito cardíaco, às custas do aumento da freqüência cardíaca<sup>(27)</sup>. O não controle da pressão arterial neste estágio inicial acarreta um aumento da resistência vascular periférica, com perpetuação do quadro hipertensivo e mudança do padrão hemodinâmico de hipertensão arterial sistêmica para outro, onde a anatomia do endotélio vascular encontra-se

distorcida, com o predomínio da hipertrofia e aumento do tônus vascular periférico<sup>(29)</sup>.

Outros mecanismos a serem implicados na associação entre a HAS e a doença renal crônica são a hiperatividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina.

A inervação simpática exerce um papel importante no aumento da resistência vascular periférica durante a sobrecarga de sódio. A expansão de volume é responsável pela inibição da bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  e, conseqüentemente, pelo acúmulo de sódio intracelular na musculatura vascular lisa, o que leva a um aumento na concentração de cálcio no interior da célula pela exacerbação das trocas sódio-cálcio, com aumento do tônus vascular periférico<sup>(27)</sup>.

A inibição da atividade da bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  também acelera a liberação de norepinefrina dos neurônios adrenérgicos periféricos, sendo ainda demonstrado que o bloqueio seletivo simpático pós-ganglionar de norepinefrina diminui acentuadamente os níveis pressóricos dos pacientes hipertensos em hemodiálise<sup>(27)</sup>.

Dois padrões distintos de comportamento pressórico encontram-se descritos no paciente renal crônico em tratamento dialítico. Entre 35 e 45 % dos pacientes hipertensos em terapia dialítica passam a ter níveis pressóricos dentro da normalidade ao ser atingido o estado de não excesso ou de déficit de água corporal total, o que se convencionou chamar de “peso seco” do paciente. Este grupo possui níveis de renina plasmática em valores normais e a hipertensão é classificada como volume-dependente. Um segundo grupo, representado por 5 a 40 % dos pacientes apresenta um controle difícil da pressão arterial, mesmo na vigência de medicações anti-hipertensivas. Estes pacientes possuem

níveis séricos de renina elevados e a redução da pressão arterial pode ser obtida com a realização de nefrectomia bilateral ou com a utilização de bloqueadores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Este segundo padrão é denominado de HAS renina-dependente<sup>(27)</sup>.

Os níveis plasmáticos de renina e de angiotensina II não possuem relações constantes com o grau de hipertensão arterial, o que torna esta classificação bastante simplória, não satisfazendo à variabilidade dos padrões de apresentação da hipertensão arterial sistêmica no paciente renal crônico em tratamento dialítico<sup>(27)</sup>.

Algumas substâncias vasopressoras, o endotélio vascular e mecanismos celulares que controlam o tônus da musculatura lisa vascular podem também participar na patogênese da hipertensão arterial sistêmica do paciente renal crônico em tratamento dialítico. Contribuem ainda para a perpetuação da HAS no paciente renal crônico, uma relação aumentada entre agentes vasoconstritores (tromboxano A2 e prostaglandina F2 alfa) e vasodilatadores (prostaglandinas E2 e I2), embora seus níveis séricos possam variar desde valores baixos até níveis extremamente elevados nos pacientes renais crônicos em terapia dialítica<sup>(27)</sup>.

O papel do óxido nítrico não é perfeitamente conhecido na IRC. Já a endotelina, também sintetizada pelo endotélio, possui atividade estimulatória na liberação de aldosterona e catecolaminas, e é detectada em concentrações sanguíneas elevadas em pacientes renais crônicos hipertensos, em hemodiálise e em tratamento conservador<sup>(27)</sup>.

Apesar da HAS ser uma complicação freqüente da IRC, ainda não estão plenamente esclarecidos os mecanismos que levam a pressão

arterial a permanecer em níveis elevados após o transplante, quando a função renal retorna à normalidade<sup>(30)</sup>.

A presença e a persistência da HAS pós-transplante renal traz um risco significativo de lesão não apenas do enxerto, mas também de outros órgãos alvo, com ocorrência quatro vezes maior de complicações cardiovasculares no grupo hipertenso<sup>(31)</sup>, onde a morbidade e a mortalidade aumentadas são conseqüências diretas do não controle da pressão arterial, mesmo nos pacientes que apresentam boa função renal após o primeiro ano de transplante<sup>(2, 32, 33)</sup>, contribuindo eventualmente para a diminuição da sobrevida do enxerto renal<sup>(2, 31, 34)</sup>.

Na Europa e nos Estados Unidos da América, o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca e o acidente vascular cerebral são responsáveis por 1/3 a 1/2 dos óbitos nos receptores de transplante renal, o que evidencia o impacto mórbido da doença cardiovascular nessa população<sup>(30)</sup>.

A prevalência da HAS no transplante renal é de aproximadamente 65%<sup>(35)</sup>, podendo variar entre 6 e 93%<sup>(36, 37)</sup>. A variação da freqüência se deve a diferentes características dos grupos estudados (tipo de doador, tempo de avaliação pós-transplante renal, função do enxerto renal, presença de rins nativos)<sup>(37)</sup> e aos critérios empregados para definir os limites da pressão arterial que caracterizam a HAS. Aproximadamente 30 % destes pacientes não exibem níveis pressóricos normais, incluindo-se aí aqueles em vigência de terapia anti-hipertensiva<sup>(38)</sup>.

Na era pré-ciclosporina A (CyA), a HAS incidia entre 40 a 50% dos transplantados renais<sup>(04, 13, 39-43)</sup>. Com a introdução da CyA como medicação imunossupressora, a prevalência da HAS nos receptores de

órgãos sólidos aumentou, chegando a 70 % nos transplantes renais e a mais de 90 % nos demais transplantes<sup>(44-50)</sup>. Em crianças que utilizam CyA a prevalência de HAS pós-transplante renal está próxima de 80%<sup>(51-56)</sup>.

A melhora da sobrevida do paciente e do enxerto renal nas décadas de 80 e 90 foram conseqüência da diminuição do número de óbitos por doenças infecciosas e da redução da freqüência e gravidade das rejeições agudas. Entretanto, a redução da mortalidade global e o aumento da sobrevida do enxerto a longo prazo foram mínimos, pois os episódios de rejeição crônica e doença cardiovascular apresentam hoje, no transplante renal, freqüências bastante elevadas<sup>(57)</sup>. Os fatores de risco mais importantes para o aparecimento de complicações cardiovasculares no período pós-transplante renal são: história familiar positiva de doenças cardiovasculares, DCV no período pré-transplante, isquemia miocárdica, dislipidemia, tabagismo, obesidade, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica, sendo que esta, é a que confere maior risco<sup>(58)</sup>. A presença de no mínimo um destes fatores foi encontrada em 12,5% dos pacientes transplantados renais<sup>(59)</sup>, introduzindo o conceito de síndrome metabólica cardiovascular<sup>(60)</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipertensão arterial sistêmica pós-transplante renal são múltiplos e similares àqueles encontrados na hipertensão arterial primária e secundária<sup>(38)</sup>.

As causas principais da persistência ou aparecimento de HAS em receptores de enxertos renais podem ser agrupados do seguinte modo<sup>(61)</sup>:

A. Agentes imunossupressores (corticosteróides, ciclosporina A ou G, tacrolimus);

B. Doença própria do enxerto renal (rejeição aguda, rejeição crônica, nefrotoxicidade induzida por inibidores da calcineurina - ciclosporina A ou tacrolimus, glomerulonefrite recorrente ou *de novo*, nefropatia diabética recorrente);

C. Presença dos rins nativos;

D. Estenose da artéria do enxerto renal;

E. Hipertensão arterial primária recorrente (doença sistêmica recorrente, predisposição do enxerto);

F. Obesidade; e

G. Aldosteronismo primário, feocromocitoma, hipercalcemia.

A seguir descreveremos os mecanismos fisiopatológicos implicados na gênese da HAS pós-transplante renal em cada um destes grupos.

## 1.1 Fatores Ligados à Prevalência da HAS Pós-Transplante Renal

### 1.1.1 Ciclosporina A

A utilização da CyA como agente imunossupressor é uma das principais causas de HAS pós-transplante renal<sup>(61)</sup>. A CyA, um metabólito fúngico<sup>(62)</sup>, descrito em 1976<sup>(63)</sup> tem sido amplamente utilizada desde então como agente principal da maioria dos protocolos de imunossupressão para transplante de órgãos<sup>(64)</sup>. A CyA trouxe um aumento da sobrevida do enxerto de 10 a 15 %<sup>(62)</sup>, apresentando como grande atrativo a não supressão da atividade da medula óssea, diminuindo assim o número de infecções oportunistas<sup>(3)</sup>.

O uso da CyA tem sido estendido para o tratamento de algumas doenças auto-imunes resistentes aos corticosteróides como a uveíte, a artrite reumatoide, o diabetes melito e as glomerulonefrites idiopáticas<sup>(65-69)</sup>. A CyA apresenta, porém, como para-efeitos principais, a nefrotoxicidade, a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial sistêmica<sup>(44, 70-72)</sup>.

A presença de disfunção renal não se faz necessária para o aparecimento de HAS, embora os pacientes que utilizam CyA, apresentam em qualquer tempo estudado níveis mais elevados de creatinina sérica em relação aos demais pacientes<sup>(13, 73)</sup>.

A associação entre CyA e HAS foi originalmente apreciada em receptores de medula óssea<sup>(74)</sup> e, em seguida, em transplantados cardíacos<sup>(75)</sup>.

A presença da HAS no transplante cardíaco aumentou de 20 para 90 % com a introdução da CyA como agente imunossupressor<sup>(44, 76-78)</sup>, com valores próximos aos 60% nos transplantes de medula óssea<sup>(4)</sup>.

Apesar de ser estudada há bastante tempo a patogênese da HAS relacionada ao uso de CyA ainda não é totalmente conhecida.

Os estudos preliminares sugerem que o efeito vasoconstrictor da CyA está intimamente ligado à sua ação imunossupressora, ou seja, inibição da calcineurina na expressão e ativação de genes dos linfócitos T<sup>(80)</sup>. O tratamento com CyA é freqüentemente complicado com vasoconstricção renal e sistêmica<sup>(81-85)</sup>, tanto em animais de experimentação<sup>(86)</sup> quanto em humanos<sup>(84)</sup>, com alteração da morfologia e da resposta contrátil da microvasculatura<sup>(87, 88)</sup>, havendo aguda vasoconstricção arteriolar aferente glomerular após a administração de CyA<sup>(42)</sup>.

Os pacientes que utilizam corticosteróides e azatioprina como imunossupressão para transplante renal apresentam uma taxa menor de HAS (45 %) do que aqueles onde a CyA é adicionada (67 %)<sup>(42, 61)</sup>. A partir de 1984, quando a Ciclosporina A passou a ser amplamente utilizada nos programas de transplante de órgãos, o quadro clínico de hipertensão arterial sistêmica refratária tornou-se mais freqüente<sup>(34)</sup>.

O número de drogas anti-hipertensivas utilizadas para o controle da pressão arterial é maior nos pacientes que fazem uso de CyA como terapia imunossupressora, chegando a ser o dobro quando a CyA está presente na terapêutica<sup>(13)</sup>.

Tem sido observado que em formas agudas ou crônicas a CyA está implicada como agente nefrotóxico<sup>(89)</sup>. Após uma única infusão, a CyA causa vasoconstricção renal, diminuição das taxas de filtração glomerular<sup>(86, 90)</sup> e excreção de sódio<sup>(91)</sup>. Estes efeitos parecem ser dose dependentes e reversíveis com a retirada da droga<sup>(84)</sup>.

Em programas terapêuticos onde a CyA é administrada de modo crônico é comum o aparecimento de alterações histológicas renais. As mais freqüentes são a glomeruloesclerose com trombose capilar glomerular e a fibrose intersticial<sup>(92-94)</sup>. A toxicidade tubular associada à CyA pode ser causada de modo direto, com achados morfológicos típicos de mitocôndrias gigantes, vacuolização e microcalcificações. Ainda não está perfeitamente claro se estas alterações crônicas resultam da isquemia sustentada produzida pela CyA ou de um outro processo não vasoconstrictivo<sup>(95)</sup>.

Vários mecanismos têm sido propostos na tentativa de elucidar a ação hipertensiva da CyA. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático sobre o rim, uma alteração da produção de eicosanóides renais favorecendo a vasoconstricção, um aumento da atividade da renina plasmática e a ação vasopressora da endotelina, são os mais comumente citados<sup>(96, 97)</sup>.

A estimulação do sistema nervoso simpático pode resultar em vasoconstricção renal e aumento da produção de renina<sup>(98)</sup>. A infusão de fenoxibenzamina, um bloqueador alfa-adrenérgico, e CyA, em camundongos, preveniu o aumento da resistência vascular renal, com manutenção do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular, não havendo estimulação do sistema nervoso simpático. Estes achados sugerem que a vasoconstricção renal após a infusão de CyA é mediada por catecolaminas<sup>(86)</sup>.

A administração de CyA em animais anestesiados produz estimulação do sistema nervoso simpático, com uma súbita elevação dos níveis séricos de norepinefrina e da resistência vascular periférica<sup>(83, 99)</sup>. Este efeito é particularmente mais intenso nos transplantes cardíacos

onde existe seccionamento completo das conexões neurais dos ventrículos transplantados com o sistema nervoso central<sup>(100-102)</sup>.

A intoxicação por CyA pode ser manifestada por tremores e taquicardia. A presença de tal sintomatologia, tem sido atribuída à hiperestimulação do sistema nervoso simpático<sup>(103)</sup>, o que somente corrobora a validade da associação entre o uso de CyA, HAS e a ativação do sistema nervoso simpático. A nível renal, a ação do sistema nervoso simpático, quando estimulado em suas fibras eferentes, é a de proporcionar a retenção de sódio e água (BELLO, 1976; ZAMBRASKI, 1976 apud MOSS, 1985, p. 8225)<sup>(79)</sup>. Em animais em que um dos rins está denervado, a infusão de CyA produz diminuição da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, com reabsorção tubular proximal aumentada de sódio no rim com inervação preservada. No rim contralateral, tais alterações hemodinâmicas não são observadas pela ausência de atividade nervosa simpática<sup>(91)</sup>. Resultados discordantes são relatados na literatura<sup>(104)</sup>.

A incidência de HAS e nefrotoxicidade causadas pela CyA no transplante renal é menor que nos transplantes de outros órgãos sólidos<sup>(43)</sup>. O enxerto renal não possui inervação simpática nos primeiros meses de transplante<sup>(105)</sup>, o que elimina a contribuição do sistema nervoso simpático na retenção de sódio e água e conseqüente HAS<sup>(84)</sup>. Entretanto, é sugerida a presença de hipersensibilidade adrenérgica do enxerto renal cronicamente denervado às catecolaminas circulantes (BERNE, 1952; KLINE, 1980 apud MOSS, 1985, p. 8226)<sup>(79)</sup>.

Parece ainda existir uma ativação simpática sistêmica durante a infusão de CyA, que é sugerida pelo aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca<sup>(91)</sup>. A estimulação simpática sistêmica foi também

observada pelo aumento da atividade nervosa em fibras eferentes da cauda de camundongos após a infusão de CyA<sup>(79)</sup>.

Antes da introdução da CyA nos esquemas de imunossupressão, o sistema renina-angiotensina era tido como responsável pela maior parte das formas de HAS pós-transplante<sup>(106, 107)</sup>. Atualmente esse efeito, é atribuído ao aumento do volume intravascular e da atividade do sistema nervoso simpático<sup>(102)</sup>, com o papel do sistema renina-angiotensina perdendo a importância principal<sup>(106)</sup>.

O controle intra-renal da filtração glomerular tem sido atribuído à ativação intrínseca do sistema renina-angiotensina<sup>(108, 109)</sup>. A quantidade de sódio ofertado ao aparelho justaglomerular, localizado em células especializadas do túbulo distal, é responsável pela modulação da liberação de renina e geração de angiotensina I e II, evidenciando um mecanismo de controle direto da taxa de filtração glomerular<sup>(109)</sup>.

O envolvimento do sistema renina-angiotensina, como causador da vasoconstrição renal arteriolar aferente induzida pela CyA, é fortalecido por achados onde a terapia com a referida droga aumenta os níveis plasmáticos de renina em animais de experimentação (cachorro<sup>(110)</sup>, camundongos normotensos<sup>(86, 111)</sup>, camundongos espontaneamente hipertensos)<sup>(110, 112)</sup>. Este efeito estimulatório da CyA sobre o sistema renina-angiotensina atuaria suprimindo o fator atrial natriurético, resultando em retenção crônica do sódio. Estes relatos podem ser contestados com argumentos que enfatizam a pobre ingestão oral de sódio e o grau de desidratação nos animais utilizados nos experimentos, porém, em níveis terapêuticos de CyA, já foi demonstrada a síntese e a secreção de renina em cultura de células justaglomerulares de camundongos<sup>(113)</sup>.

Em modelo experimental, a utilização de captopril pré-infusão de CyA não preveniu a diminuição do fluxo plasmático renal causada pela CyA, sugerindo que a ativação do sistema renina-angiotensina seria uma consequência e não a causa da diminuição da perfusão renal<sup>(86)</sup>.

Em um modelo humano, provavelmente pela natureza crônica da administração de CyA, poderia haver uma estimulação inicial do sistema renina-angiotensina, que seria suprimida pela posterior expansão de volume corporal total<sup>(114)</sup>. Existe relato que de modo independente do tempo de administração da CyA, não houve estimulação do sistema renina-angiotensina<sup>(94)</sup>. Nas formas de administração aguda<sup>(106, 113, 115, 116)</sup> e crônica<sup>(118-120)</sup>, a CyA parece até suprimir o sistema renina-angiotensina.

A liberação de renina foi evidenciada com a incubação de secções da cortical do rim de camundongos expostos a CyA<sup>(121, 122)</sup>, embora a inibição da produção de angiotensina II, quando adicionado um bloqueador da enzima conversora de angiotensina, não tenha sido obtida em todos os estudos comparativos<sup>(86, 123)</sup>. Porém, receptores de enxerto renal em uso de CyA possuem níveis mais baixos de renina plasmática quando comparados àqueles cuja terapia imunossupressora tem por base corticosteróides e azatioprina, o que só contribui para aumentar as discrepâncias entre os modelos de estudo animal e humano<sup>(124)</sup>.

Mecanismos adicionais têm sido implicados na regulação da taxa de filtração glomerular. A produção de prostaglandinas renais está ligada à modulação da nefrotoxicidade induzida pela CyA. As prostaglandinas vasodilatadoras (PGE2 e PGI2) têm se mostrado importantes na regulação da resistência vascular intra-renal e da filtração

glomerular, em rins normais e naqueles cuja função se apresenta alterada<sup>(125)</sup>.

A avaliação de um grupo de carneiros tratados com CyA por sete dias revelou diminuição do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular<sup>(126)</sup>, mas tais resultados não foram constatados por outros<sup>(127)</sup>. Na mesma observação, a excreção urinária de tromboxano B2 foi bastante elevada em todos os animais, sem haver alterações significativas de 6-ceto PGF1 $\alpha$  ou prostaglandina G durante a infusão de CyA. Resultados semelhantes já foram obtidos, em modelos animais ou humanos após a administração crônica de CyA. Porém, ainda não é conhecido se a excreção urinária de tromboxano B2 é causa ou consequência da injúria renal produzida por CyA. Os níveis séricos de renina, angiotensina II e aldosterona não apresentaram alterações durante o estudo, sugerindo que a produção aumentada de tromboxano B2 ou a inter-relação das prostaglandinas vasodilatadoras e vasoconstrictoras podem mediar as alterações induzidas pela CyA na hemodinâmica renal<sup>(128-130)</sup>.

A liberação de prostaglandinas vasodilatadoras foi demonstrada em vigência da diminuição da taxa de filtração glomerular<sup>(120)</sup>. A PGI2 é um potente estimulador da liberação de renina<sup>(125, 131)</sup>, o que faz supor que a baixa atividade de renina plasmática nos transplantes renais humanos seja mediada pela inibição da produção de PGI2 pela CyA<sup>(73)</sup>.

A infusão de PGI2 ou de seu precursor, o ácido aracdônico, induz uma diminuição da resistência vascular renal, podendo este efeito ser bloqueado pela utilização de anti-inflamatórios não hormonais<sup>(132)</sup>. Pode ser sugerido que a CyA causaria inibição da produção de prostaglandinas vasodilatadoras, constituindo um mecanismo indireto de

aumento da resistência vascular renal e de diminuição da taxa de filtração glomerular<sup>(73)</sup>.

Acredita-se que a inibição causada pela CyA sobre a ação das prostaglandinas seria não seletiva, tendo atividade em fosfolipase ou cicloxigenase, interferindo na síntese de PGI<sub>2</sub>, tromboxano A<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> α, com bloqueio mais acentuado sobre as prostaglandinas vasodilatadoras<sup>(73)</sup>.

A disfunção renal, aguda e reversível, induzida pela CyA, tem sido atribuída a alterações da regulação vasomotora<sup>(113)</sup>. Apesar de não se conhecer perfeitamente os mecanismos pelos quais a CyA provoca alterações no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular, alguns estudos apontam para o envolvimento do sistema renina-angiotensina e da síntese renal de prostanóides vasoativos<sup>(86)</sup>.

A administração aguda ou crônica de CyA, em camundongos machos Sprague-Dawley, resultou em um aumento da excreção urinária de 6-ceto-PGF<sub>1</sub>α, metabólito ativo da prostaglandina I<sub>2</sub>,<sup>(86,133)</sup> e de tromboxano B<sub>2</sub>, metabólito ativo do tromboxano A<sub>2</sub>,<sup>(130, 134, 135)</sup> com uma correlação direta com a diminuição da taxa de filtração glomerular<sup>(135)</sup>, embora outros autores relatem que a excreção de tromboxano B<sub>2</sub> seja cepa dependente e não relacionada com os índices de alteração da filtração glomerular<sup>(136)</sup>.

A hipoperfusão renal resulta em aumento da produção de renina e excreção urinária aumentada de 6-ceto PGF<sub>1</sub>α, podendo ser postulado que o aumento da produção de prostaglandina I<sub>2</sub> manteria o fluxo plasmático renal e estimularia a produção de renina<sup>(137)</sup>.

A administração de anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da cicloxigenase, com conseqüente diminuição de prostaciclina, em

conjunto com a infusão de CyA exacerba os efeitos tóxicos desta sobre o rim. Portanto, pode ser sugerido que a produção de prostaciclina atenua a vasoconstrição renal induzida pela CyA, apesar da excreção aumentada de prostaglandinas não ter sido demonstrada em modelos animais de nefrotoxicidade induzida por CyA<sup>(86)</sup>.

Um estudo realizado em seres humanos sabidamente não hipertensos objetivou identificar as alterações hemodinâmicas produzidas pela infusão venosa aguda de CyA<sup>(94)</sup>. O valor do teste prende-se ao fato que os animais de laboratório parecem ser menos susceptíveis à nefrotoxicidade induzida pela CyA, e os estudos disponíveis em modelos humanos estão relacionados aos pacientes receptores de transplantes de órgãos, principalmente transplantados renais, onde a coexistência de rejeição crônica do enxerto, doenças cardiovasculares hipertensivas, infecções e alterações do metabolismo dos carboidratos podem contribuir para a disfunção renal. Dos pacientes avaliados houve uma redução significativa da taxa de filtração glomerular após a infusão de 4 mg/kg de CyA, porém, sem alterações da resistência vascular e do fluxo plasmático renal. Estes dados não espelham relatos de modelos experimentais onde o fluxo plasmático renal também diminuiria após a infusão de CyA<sup>(91, 138)</sup>. Existe, portanto, uma necessidade de um melhor entendimento dos efeitos nefrotóxicos da CyA em humanos com função renal normal<sup>(139)</sup>.

A diminuição da taxa de filtração glomerular induzida pela CyA não parece ser função da diminuição do fluxo sanguíneo para o córtex renal, ou seja, desvio de fluxo sanguíneo dos glomérulos com alta capacidade de filtração para outros com menores coeficientes.<sup>(140)</sup> Porém, existem diferentes relatos na literatura<sup>(139)</sup>. A diminuição da taxa de filtração glomerular seria reflexo de um menor aporte sanguíneo, tanto

cortical quanto medular, pois a irrigação sangüínea da medula renal é derivada das arteríolas eferentes dos glomérulos justa-medulares<sup>(141)</sup>, portanto, não havendo redução da fração de filtração glomerular, e sim, somente do fluxo plasmático renal<sup>(142)</sup>.

A diminuição da taxa de filtração glomerular, com o uso de CyA, não parece guardar relação direta com a toxicidade tubular induzida pela droga<sup>(140)</sup>. Os níveis urinários de beta-2-microglobulina, marcadores de lesão tubular renal causados pela CyA em doenças auto-imunes, mostram-se normais, sugerindo que o decréscimo da taxa de filtração glomerular observado é função de modificações da hemodinâmica renal<sup>(90)</sup>.

A endotelina, descrita originalmente em 1988, é um peptídeo vasoconstrictor produzido pelas células endoteliais. Sua ação parece depender do influxo de cálcio através dos canais de membrana celular, agindo no controle do tônus vascular a longo prazo<sup>(143)</sup>. A vasculatura renal, especialmente a arteríola aferente, é rica em receptores para a endotelina<sup>(144,145)</sup>.

A endotelina pode causar vasoconstrição renal importante e isquemia, sem estimular o sistema renina-angiotensina<sup>(146, 147)</sup>, diminuindo o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular, com aumento da pressão arterial sistêmica<sup>(148)</sup>. É especulado que a síntese renal excessiva de endotelina causa hipoperfusão renal<sup>(95)</sup>. Além de suas propriedades vasoativas, a endotelina induz a proliferação de células mesangiais, mediando um dano renal progressivo em animais de experimentação<sup>(149, 150)</sup>.

Em modelos animais, a CyA causa injúria endotelial e trombose capilar<sup>(151, 152)</sup>, através de lesões tanto citoplasmáticas quanto nucleares,

inibindo a replicação das células endoteliais<sup>(153, 154)</sup>. Tem sido demonstrado que a CyA estimula a produção de endotelina pelas células musculares lisas do endotélio humano em cultura<sup>(148)</sup>, podendo ser aventada a hipótese que os efeitos vasoconstritores da CyA seriam resultantes da síntese de endotelina. Isto foi parcialmente confirmado nos transplantes renais humanos, onde para níveis semelhantes de creatinina sérica, os níveis de endotelina encontravam-se mais elevados nos pacientes que faziam uso de CyA, embora a incidência de HAS neste grupo não fosse maior<sup>(155)</sup>.

Durante episódios de rejeição aguda do enxerto renal foi observado aumento dos níveis séricos de endotelina. Esta regulação é em parte, atribuída à presença de macrófagos, abundantes no enxerto durante este processo. É sugerido, portanto, que a endotelina está envolvida no início e propagação da disfunção aguda e crônica do enxerto renal<sup>(156)</sup>.

A utilização de anticorpos anti-endotelina parece reverter completamente os efeitos da CyA sobre o rim, restaurando o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular, com diminuição da resistência capilar glomerular<sup>(96)</sup>. A administração experimental de antagonistas dos receptores de endotelina se mostrou capaz de controlar a hipertensão arterial sistêmica induzida pelo uso de ciclosporina A, sugerindo fortemente que a endotelina possui importante papel no desenvolvimento de HAS pós-transplante renal<sup>(145)</sup>.

Os efeitos vasoconstritores da endotelina parecem não ser uniformes sobre os diferentes órgãos. O rim sofre a ação da endotelina de maneira mais pronunciada<sup>(157)</sup>, o que faz supor que a CyA, que é amplamente metabolizada no fígado, porém com toxicidade hepática

bem menor que a renal, causa seus efeitos deletérios em função da sensibilidade do endotélio à ação da endotelina<sup>(158)</sup>.

A utilização da CyA nos esquemas imunossupressores para transplante renal obscureceu o papel dos rins nativos na gênese da HAS pós-transplante. Pacientes com ou sem a presença dos rins nativos apresentam características de HAS medida por volume<sup>(3)</sup>. Isto pode ser verificado pela diminuição dos níveis pressóricos de pacientes em uso de CyA em resposta a uma dieta hipossódica<sup>(65,159)</sup>, ou pelo fato de pacientes que são submetidos a transplante duplo, de rim e pâncreas, cuja drenagem pancreática de cloreto e de bicarbonato de sódio é feita diretamente na bexiga, apresentarem incidência menor de HAS<sup>(160)</sup>.

Uma outra forma pela qual a CyA poderia causar HAS pós-transplante renal é através de sua ação hipomagnesemiante<sup>(161)</sup> ou por um aumento da concentração intracelular de cálcio e conseqüente aumento do tônus vascular periférico<sup>(162)</sup>.

### 1.1.2 Tacrolimus

O tacrolimus é um agente imunossupressor efetivo na prevenção e tratamento de rejeição aguda do enxerto renal, com efeitos imunossupressores semelhantes aos da CyA<sup>(163)</sup> ou seja, inibição da calcineurina. A calcineurina está presente em vários tecidos, incluindo o rim, musculatura vascular lisa e o sistema nervoso, todos alvos para a gênese da HAS. Tem sido sugerido que a inibição da calcineurina nestes tecidos é responsável pelo aumento do sódio plasmático, retenção hídrica, vasoconstricção e ativação simpática<sup>(164)</sup>.

Quando administrado em dose entre um a cinco mg/Kg/dia, tacrolimus não causa alteração na pressão arterial média, porém, é observado aumento da resistência vascular e diminuição do fluxo plasmático renal<sup>(165)</sup>.

A hipertensão arterial sistêmica causada pelo uso do tacrolimus é secundária à vasoconstrição renal e retenção de sódio, geralmente se desenvolvendo nas primeiras semanas pós-transplante, podendo ocorrer diminuição dos níveis pressóricos em resposta à redução da dose do imunossupressor<sup>(166)</sup>.

Tem sido relatado que o uso do tacrolimus estaria associado a uma menor incidência de HAS pós-transplante renal quando comparado aos pacientes que utilizam CyA como agente imunossupressor<sup>(167)</sup>, pois possui ação vasoconstrictora menor sobre a arteríola aferente renal<sup>(168)</sup>. Em desacordo com essa proposição, observações provenientes do transplante hepático, onde o tacrolimus produz menor grau de vasoconstrição e hipertensão arterial sistêmica que a ciclosporina A, sugerem que a circulação renal seja comprometida de modo semelhante<sup>(169, 170)</sup>.

Outros relatos mostram apenas existir uma maior necessidade de drogas anti-hipertensivas para o controle da pressão arterial no grupo em uso de CyA<sup>(171)</sup>. A frequência de HAS tardia parece ser semelhante nos pacientes tratados com ciclosporina A ou tacrolimus<sup>(172)</sup>. O mais recente estudo multicêntrico europeu, comparou tacrolimus com ciclosporina A microemulsão, e demonstrou que a incidência de HAS, com início recente ou maior dificuldade para controle medicamentoso, foi significativamente menor nos pacientes que utilizavam tacrolimus como imunossupressor<sup>(173)</sup>. Também tem sido descrita a diminuição da pressão arterial média em pacientes transplantados renais que por hiperlipidemia,

rejeição aguda ou toxicidade, tiveram esquema imunossupressor modificado de ciclosporina A para tacrolimus<sup>(174)</sup>.

O efeito diabetogênico dos inibidores da calcineurina é bem conhecido<sup>(175)</sup>. O mecanismo de indução de diabetes melito pós-transplante pela ciclosporina A ou tacrolimus inclui a diminuição da produção de insulina, por diminuição do volume e da secreção das células beta e resistência periférica à insulina<sup>(176-178)</sup>.

Os bloqueadores de canais de cálcio parecem diminuir a nefrotoxicidade causada pelo tacrolimus. O mesmo também é válido para a CyA. Ainda é descrito uma provável utilidade dos bloqueadores alfa adrenérgicos, com redução dos estímulos simpáticos e conseqüente queda da resistência vascular renal<sup>(102)</sup>.

### 1.1.3 Corticosteróides

Os corticosteróides são utilizados como imunossupressores em transplantes de órgãos e também têm sido implicados na etiologia da HAS pós-transplante renal<sup>(179, 180)</sup>. A incidência estimada da HAS pós-transplante renal induzida por corticosteróides é de aproximadamente 15 %<sup>(180)</sup>.

A retenção de sódio, pelo efeito mineralocorticóide da prednisona ou de seus metabólitos, tem sido proposta como um mecanismo patogênico potencial para a HAS associada ao uso de corticosteróides<sup>(181-184)</sup>, embora a prednisona seja um glicocorticóide potente com pouco efeito mineralocorticóide<sup>(185)</sup>. Portanto, é sugerida

rejeição aguda ou toxicidade, tiveram esquema imunossupressor modificado de ciclosporina A para tacrolimus<sup>(174)</sup>.

O efeito diabetogênico dos inibidores da calcineurina é bem conhecido<sup>(175)</sup>. O mecanismo de indução de diabetes melito pós-transplante pela ciclosporina A ou tacrolimus inclui a diminuição da produção de insulina, por diminuição do volume e da secreção das células beta e resistência periférica à insulina<sup>(176-178)</sup>.

Os bloqueadores de canais de cálcio parecem diminuir a nefrotoxicidade causada pelo tacrolimus. O mesmo também é válido para a CyA. Ainda é descrito uma provável utilidade dos bloqueadores alfa adrenérgicos, com redução dos estímulos simpáticos e conseqüente queda da resistência vascular renal<sup>(102)</sup>.

### 1.1.3 Corticosteróides

Os corticosteróides são utilizados como imunossupressores em transplantes de órgãos e também têm sido implicados na etiologia da HAS pós-transplante renal<sup>(179, 180)</sup>. A incidência estimada da HAS pós-transplante renal induzida por corticosteróides é de aproximadamente 15 %<sup>(180)</sup>.

A retenção de sódio, pelo efeito mineralocorticóide da prednisona ou de seus metabólitos, tem sido proposta como um mecanismo patogênico potencial para a HAS associada ao uso de corticosteróides<sup>(181-184)</sup>, embora a prednisona seja um glicocorticóide potente com pouco efeito mineralocorticóide<sup>(185)</sup>. Portanto, é sugerida

uma ligação dos glicocorticóides à HAS pós-transplante por um mecanismo independente da retenção de sódio<sup>(186, 187)</sup>.

Outro mecanismo que pode justificar a ação hipertensiva dos corticosteróides está relacionado à ativação do sistema renina-angiotensina. A liberação de angiotensinogênio, substrato da renina plasmática produzida pelo fígado, é influenciada pelo excesso de hormônios esteróides, de modo análogo ao que acontece na síndrome de Cushing e com o uso crônico de contraceptivos orais<sup>(188)</sup>.

É sugerido ainda que o acúmulo de aldosterona, resultado da conversão da metilprednisolona, possa determinar o surgimento da HAS<sup>(189)</sup>. Entretanto, não existe evidência direta dessa conversão<sup>(190)</sup>, apesar de ser verificado aumento da excreção urinária de aldosterona e da atividade de renina plasmática normal em pacientes hipertensos que utilizam corticosteróides<sup>(189)</sup>.

Os corticosteróides, quando associados à CyA apresentam sinergismo na gênese de HAS pós-transplante. Porém, após ser atingida a dose de manutenção dos corticosteróides no transplante renal (0,15 a 0,25 mg/Kg de prednisona), é pouca ou inexistente a contribuição dos mesmos para a HAS<sup>(159, 191)</sup>. Existe ainda a possibilidade de combinação de novos agentes imunossupressores, que dispensam o uso dos corticosteróides em transplantes de órgãos sólidos<sup>(192)</sup>.

Outros trabalhos apontam para o papel estimulatório que os glicocorticóides exercem na ingestão de alimentos, favorecendo o ganho de peso ou contribuindo para o aumento do efeito vasopressor de outras substâncias<sup>(183, 184, 193)</sup>.

A corticoterapia tem sido associada à doença cardiovascular pós-transplante, sendo porém, uma covariável ligada ao número de

rejeições agudas do enxerto, agindo de maneira independente da HAS e da hipercolesterolemia<sup>(194)</sup>. Entretanto, a presença de anormalidade da função renal não é necessária para a existência de HAS associada ao uso de corticosteróides<sup>(179)</sup>.

Parece existir associação entre a dose cumulativa de esteróides e a presença de HAS pós-transplante, assim como risco aumentado de doenças cardiovasculares<sup>(04, 37)</sup>. Correlação direta é observada quando a retirada dos corticosteróides tem se mostrado benéfica para a diminuição da frequência e da gravidade da HAS pós-transplante em crianças e adultos<sup>(55, 195)</sup>, além de uma menor necessidade de drogas anti-hipertensivas para o controle da pressão arterial<sup>(183)</sup>. Quando são comparados níveis pressóricos em pacientes transplantados, os que utilizam baixas doses de corticosteróides apresentam uma incidência menor de HAS. Porém, uma correlação positiva entre o uso de corticosteróides e a HAS somente é vista nos meses iniciais pós-transplante renal, quando as doses utilizadas são bastantes elevadas<sup>(196)</sup>.

A conversão do uso de corticosteróides, de um esquema de uso diário para outro em dias alternados, com manutenção da dose total empregada, reduz de maneira significativa os níveis pressóricos<sup>(185, 189, 197-200)</sup>, embora relatos diferentes possam ser obtidos, onde o esquema terapêutico de corticosteróides em dias alternados não trouxe modificações no controle da pressão arterial pós-transplante renal<sup>(4)</sup>.

A incidência de diabete melito pós-transplante renal nos protocolos em que os corticosteróides são utilizados está entre 15 e 46%<sup>(201)</sup>. A retirada precoce de corticosteróides, na era ciclosporina A, produz um inaceitável número de rejeições agudas com perdas precoces do enxerto renal<sup>(202)</sup>. Com a introdução do tacrolimus como

imunossupressor, a ausência da corticoterapia reduziu de 12,9% para 2,4% a incidência de diabetes melito pós-transplante. Estes resultados podem ser relevantes para a redução de fatores de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares<sup>(203)</sup>.

#### 1.1.4 Estenose da Artéria do Enxerto Renal

A estenose da artéria do enxerto renal (EAER) é causa comum e bastante estudada de HAS pós-transplante<sup>(38, 204, 205)</sup>. Sua prevalência difere entre as séries de trabalhos publicados, pois em alguns centros a realização de arteriografia do enxerto renal é um procedimento rotineiro e sistemático para todos os pacientes<sup>(205)</sup>, enquanto em outros o exame só é realizado na vigência de HAS resistente à terapêutica medicamentosa<sup>(206)</sup>.

A prevalência de estenose da artéria do enxerto renal apresenta um valor médio aproximado de 5 %, variando entre 1 e 25%<sup>(183, 204, 205, 207-216)</sup>. No transplante renal pediátrico a prevalência de estenose da artéria do enxerto renal varia entre 5 e 15 %<sup>(217-220)</sup>. Este percentual elevado se prende ao fato de serem utilizados, para o transplante pediátrico na maioria dos casos, rins de tamanho reduzido, provenientes de crianças menores de três anos<sup>(221)</sup>. A incidência de estenose da artéria do enxerto renal está diminuindo, à medida que as técnicas de conservação e implante do enxerto vêm se adequando à proteção da porção arterial ligada à aorta<sup>(222)</sup>.

A estenose da artéria do enxerto renal assume grande importância no transplante, pois produz quadros de HAS grave,

comumente resistentes à terapêutica habitual, com complicações clínicas freqüentes, como perda do enxerto renal por nefroesclerose, isquemia, acidentes vasculares cerebrais ou óbito<sup>(223, 224)</sup>.

As causas de estenose da artéria do enxerto renal são múltiplas. Os mecanismos postulados envolvem rejeição aguda, aterosclerose, fatores hemodinâmicos, falhas na técnica cirúrgica empregada para o implante ou trauma vascular durante a retirada e/ou preservação do enxerto renal<sup>(207, 213, 225, 226)</sup>.

A HAS pós-transplante por estenose da artéria do enxerto renal pode ser prevenida na maioria dos casos. A possibilidade do surgimento de complicações graves como trombose do enxerto, encefalopatia hipertensiva e óbito, fazem da prevenção, do diagnóstico e da terapêutica imediata, fatores importantes do manuseio clínico.

Na estenose da artéria do enxerto renal, o declínio de função do rim transplantado é insidioso, quando comparado ao que acontece no processo de rejeição aguda<sup>(204, 208, 227)</sup>. Porém, outras circunstâncias apontam para a gênese imunológica, pois a incidência de EAER é maior em transplantes com doadores cadáver do que com doadores vivos, onde a compatibilidade HLA, geralmente, é melhor<sup>(226, 228)</sup>. Em uma outra grande série de casos, não foi evidenciada uma maior incidência de estenose da artéria do enxerto renal nos receptores de órgãos provenientes de doadores cadáver<sup>(229)</sup>.

A melhora do *clearance* de creatinina nos pacientes sabidamente portadores de estenose da artéria do enxerto renal, após a administração de corticosteróides, é secundária a efeitos anti-inflamatórios não específicos, ou reforça o fato de ser a rejeição vascular um fator importante na gênese da estenose arterial<sup>(230)</sup>.

Os episódios de estenose da artéria do enxerto renal ocorrem com maior frequência nos primeiros meses pós-transplante, onde os fenômenos de rejeição aguda são mais frequentes <sup>(179)</sup>. Existe grande correlação histológica entre as lesões da artéria renal e os achados vasculares presentes na rejeição imunológica do enxerto, com presença de fatores do complemento <sup>(205)</sup> e fibrinogênio em ambos <sup>(204)</sup>.

A maioria dos casos de estenose da artéria do enxerto renal são desencadeados por falhas técnicas durante o ato cirúrgico <sup>(179, 231)</sup>. A torção do segmento da artéria ilíaca interna, desfazendo a angulação necessária junto à anastomose, é causa comum. As manifestações de HAS neste grupo de pacientes são precoces, pois o fator mecânico causal está presente desde o início do transplante <sup>(232)</sup>. A angulação é perpetuada por aderências fibróticas entre a artéria renal e as estruturas adjacentes, devido ao tamanho excessivo da artéria hipogástrica <sup>(204, 232)</sup>.

Um outro mecanismo de agressão pode ser produzido no momento da perfusão arterial do enxerto renal por lesão direta da íntima durante a canulação <sup>(140, 205, 207, 213)</sup> ou pela aplicação de grampos vasculares <sup>(208, 226, 233, 234, 235)</sup>.

Durante a perfusão arterial para preservação do enxerto renal, as ligaduras que fixam a cânula à artéria podem danificar a parede do vaso. A maioria dos autores concorda que esta porção lesada deve ser retirada antes da revascularização do órgão <sup>(207, 210, 213, 236)</sup>.

As lesões endoteliais podem revelar sítios antigênicos, tornando o vaso mais susceptível a agressões imunológicas <sup>(226, 228)</sup>, ligando de modo teórico a estenose da artéria do enxerto renal à rejeição vascular. A ocorrência de estenose da anastomose, ou de qualquer outro segmento

da artéria renal deve ser postulada na vigência de crises repetidas de rejeição vascular e surgimento de HAS de difícil controle<sup>(224)</sup>.

Apesar dos achados clínicos serem de grande valor no diagnóstico da estenose da artéria do enxerto renal, não são suficientes para a indicação da terapêutica, que inclui procedimentos invasivos com morbidade e mortalidade consideráveis<sup>(205, 237, 238)</sup>. Várias técnicas de imagem são utilizadas para o diagnóstico, com a arteriografia se apresentando como o procedimento de escolha<sup>(222)</sup>.

Outros métodos diagnósticos podem ser utilizados. A ultrasonografia com doppler tem se tornado a modalidade preferida para triagem de pacientes com elevação da pressão arterial de modo persistente e resistente à terapêutica anti-hipertensiva, com acurácia elevada, porém, operador dependente<sup>(239)</sup>. A angiografia por ressonância magnética enriquecida por gadolínio apresenta sensibilidade e especificidade próximos a 100%<sup>(240)</sup>. A ultrasonografia endovascular, realizada durante o posicionamento de *stents*, resulta em aumento adicional do lúmen arterial<sup>(241)</sup>.

### 1.1.5 Presença dos Rins Nativos

A persistência da HAS após um transplante bem sucedido, com normalização da função renal, surege a ocorrência de hipertensão arterial sistêmica renina-dependente, e de uma possível associação com a presença dos rins nativos<sup>(159, 242-245)</sup>. Pacientes previamente hipertensos e sem história de nefrectomia bilateral, freqüentemente se tornam normotensos após o transplante renal, sendo postulado que haveria uma

diminuição progressiva da secreção de renina pelos rins nativos à medida que os mesmos avançam em um processo fibroesclerótico<sup>(40, 246)</sup>.

A realização de nefrectomia bilateral pré-transplante renal está associada a uma menor prevalência da HAS pós-transplante<sup>(159, 246, 247)</sup>. A nefrectomia bilateral está indicada nos casos onde o controle da pressão arterial não é atingido após o primeiro ano de transplante<sup>(247, 248)</sup>. Interessante relato demonstrou que após um índice de nefrectomia bilateral pré-transplante renal de 94 %, a incidência de HAS pós-transplante não se mostrou diferente em relação à literatura da época, pondo em dúvida o papel dos rins nativos na gênese da HAS<sup>(4)</sup>.

Este mecanismo de hipertensão arterial sistêmica é provavelmente mediado pelo sistema renina-angiotensina, resultante do excesso da produção de renina, pois a função do sistema renina-angiotensina permanece preservada mesmo após a capacidade excretória renal ter sido irreversivelmente perdida<sup>(249)</sup>.

O aumento da secreção de renina pelos rins nativos induz a vasoconstrição arteriolar e a liberação de renina pelo enxerto renal<sup>(159, 248)</sup>. O nível de renina plasmática circulante não é considerado um fator preditivo de sucesso quanto ao controle da pressão arterial após a nefrectomia bilateral<sup>(248)</sup>. Porém, existem relatos discordantes na literatura, onde se evidencia o valor da atividade de renina periférica elevada em predizer o sucesso da nefrectomia, mesmo em pacientes onde a concentração de renina em veia de rins nativos é normal<sup>(38)</sup>. Uma alternativa à cirurgia é o uso de bloqueador da enzima conversora de angiotensina, que além de exercer o controle da pressão arterial, aumenta o fluxo plasmático para o enxerto renal<sup>(40)</sup>.

A elevada diferença artério-venosa renal de renina em pacientes hipertensos, quando comparada aos normotensos, aponta para a presença dos rins nativos como um dos agentes etiológicos da HAS pós-transplante renal<sup>(248)</sup>. A nefrectomia nesta situação seria curativa ou produziria melhor controle da pressão arterial<sup>(250)</sup>.

A nefrectomia bilateral pré ou pós-transplante renal não está livre de riscos para o paciente, principalmente naqueles em vigência de terapia imunossupressora. A taxa de mortalidade é de aproximadamente 3,6%, sendo maior que 11% nos pacientes com idade superior a 50 anos. A morbidade também é elevada, chegando aos 58,7%<sup>(251)</sup>. Outro ponto negativo para a realização de nefrectomia bilateral é a importância que possuem os rins nativos nos pacientes renais crônicos em diálise, principalmente na produção de eritropoetina e no controle da volemia através da diurese residual<sup>(252)</sup>.

O procedimento permanece reservado para situações onde existe evidência clínico-laboratorial importante da presença dos rins nativos na gênese da HAS: pacientes com função do enxerto renal normal após o primeiro ano de transplante, sem rejeição crônica ou outra doença parenquimatosa, portanto sem perspectiva de retorno para o tratamento dialítico em um futuro próximo<sup>(252)</sup>.

O desconforto produzido pela nefrectomia bilateral pode ser substituído, com a mesma eficácia, pela embolização dos rins nativos. O objetivo da embolização dos rins nativos é a eliminação da função do aparelho justa-glomerular, abolindo assim a produção de renina, onde todas as arteríolas devem ser permanentemente ocluídas, pois a patência de vasos colaterais pode aumentar a isquemia e piorar o controle da pressão arterial<sup>(253)</sup>. Uma opção à cirurgia convencional é a

realização de nefrectomia bilateral laparoscópica, apresentando bons resultados<sup>(254)</sup>.

## 1.1.6 Rejeição (Imunológica) do Enxerto Renal

### 1.1.6.1 Nefropatia Crônica do Enxerto Renal

No período que antecedeu a utilização clínica da CyA, a rejeição crônica do enxerto renal era a principal causa de HAS pós-transplante (243, 247, 248, 40). Esta síndrome é caracterizada pela progressiva deterioração da função renal, HAS, proteinúria e evidências histológicas de doença microvascular e túbulo-intersticial<sup>(61)</sup>.

O número exato de pacientes que desenvolvem IRC *de novo* pós-transplante por rejeição crônica do enxerto renal não é perfeitamente conhecido. Quando são excluídos os pacientes que evoluem para óbito com enxerto funcionante, a incidência pode variar entre 50 a 90%, na maioria das séries publicadas<sup>(57, 255)</sup>.

Os achados histopatológicos da rejeição crônica lembram o padrão de nefroesclerose hipertensiva, com proeminente estreitamento dos pequenos vasos intra-renais<sup>(40)</sup>. Existem, porém, contestações a tais afirmativas, onde a rejeição crônica estaria associada a alterações fibrointimais de grandes vasos, em oposição às lesões provocadas pela HAS em pequenos vasos e arteríolas<sup>(256)</sup>. A gravidade das alterações histológicas presentes na rejeição crônica do enxerto renal e a perda progressiva da função do enxerto apresentam correlação direta com o grau de HAS<sup>(256, 257)</sup>.

A HAS que acompanha a rejeição do enxerto renal é freqüentemente mediada pelo sistema renina-angiotensina, sendo a terapia dirigida para o controle do volume intravascular e utilização de bloqueadores da enzima conversora de angiotensina. A retenção de sódio, como complicação da rejeição crônica, é rara e parece explicar apenas em parte, a associação freqüente ente HAS e rejeição crônica (40).

Uma vez estabelecido o processo de rejeição crônica do enxerto renal, a progressão para o estágio final de doença é bastante comum. A rejeição crônica associada à presença de HAS e coadjuvada pelo grau de não controle da pressão arterial, em especial uma elevação da pressão arterial diastólica, está associada a uma maior rapidez na perda da função do enxerto renal, quando comparada com pacientes normotensos ou hipertensos controlados (257).

#### **1.1.6.2 Rejeição Aguda**

O processo de rejeição aguda do enxerto renal também está associado à HAS pós-transplante renal. Na rejeição aguda a diminuição da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal é acompanhada de aumento da resistência vascular renal e da ativação do sistema renina-angiotensina<sup>(144)</sup>.

Outras substâncias vasoativas também contribuem para as alterações hemodinâmicas observadas na rejeição aguda. Os componentes da resposta imunológica (interleucina 2, interferon gama, fator de necrose tumoral alfa) estimulam a liberação de endotelina, com modulação da produção de prostaglandinas. A retenção de sódio e a

sobrecarga hídrica também contribuem para o aparecimento ou o agravamento da HAS. A utilização de corticosteróides, em altas doses, de forma terapêutica, costuma causar pronta redução da pressão arterial, o que só vem a confirmar o envolvimento da rejeição aguda na gênese da HAS<sup>(144)</sup>.

### 1.1.7 Hipertensão Primária Recorrente

O envolvimento renal na patogênese da hipertensão arterial primária, foi sugerido por Goldblatt em 1958, porém, somente com o aparecimento de modelos experimentais com a utilização de camundongos espontaneamente hipertensos e transplantes renais cruzados com outras cepas normotensas, é que foi demonstrado o papel causal do rim na HAS, favorecendo a hipótese de envolvimento genético no controle da pressão arterial<sup>(258)</sup>.

Ainda não foi possível determinar a recorrência ou o aparecimento da hipertensão arterial primária no transplante renal, embora já esteja bem documentado o seu desaparecimento e a abolição de suas conseqüências, como a insuficiência cardíaca e a retinopatia<sup>(40,259)</sup>. Não tem sido demonstrado um aumento na incidência de HAS nos pacientes transplantados renais quando os enxertos são provenientes de doadores cadáver com história familiar de HAS primária<sup>(159)</sup>, embora existam relatos que neste grupo de pacientes a necessidade de terapia anti-hipertensiva seja maior, principalmente nos primeiros meses pós-transplante renal<sup>(260)</sup>.

Os pacientes que evoluem com óbito por hemorragia subaracnóide são a principal fonte de órgãos para o transplante renal, sendo que na maioria das vezes existe uma história familiar de HAS. O grupo de receptores dos referidos enxertos renais estaria mais propenso a apresentar hipertensão arterial sistólica sustentada, quando comparado a receptores de rins provenientes de doadores cadáver com óbito por tumor cerebral ou trauma crânio-encefálico <sup>(261)</sup>.

Estudo em modelo animal mostra que rins provenientes de doadores hipertensos, quando transplantados em receptores sabidamente normotensos, podem tornar os últimos hipertensos <sup>(262, 263)</sup>. O efeito anti-hipertensivo do enxerto renal, onde a hipertensão primária não ocorre quando se utiliza um rim de doador normotenso está amplamente demonstrado <sup>(258, 259, 264-268,)</sup>, embora observações contrárias tenham sido relatadas <sup>(269, 270, 271)</sup>.

O enxerto renal proveniente de um doador portador de hipertensão arterial primária condiciona o aparecimento de HAS pós-transplante por diminuição da capacidade de eliminação de sódio, com expansão do compartimento intravascular <sup>(272)</sup>, em consonância com a hipótese de Guyton <sup>(273)</sup>, onde o rim seria capaz de corrigir quaisquer desvios da normalidade da pressão arterial, para valores ideais com o ajuste da excreção de sódio. Em conseqüência, a pressão arterial elevada não poderia ser mantida por um longo período em um rim fisiologicamente preservado. O excesso da ingestão de sódio também não condicionaria maiores níveis pressóricos <sup>(274)</sup>.

A recorrência de doenças sistêmicas, com repercussão sobre o enxerto renal é uma causa rara de HAS, não existindo correlação entre pressão arterial pós-transplante e doença de base da IRC. <sup>(02, 38, 85, 96, 98)</sup>.

O exemplo mais comum é a recorrência do diabetes melito, que frequentemente se acompanha de HAS pós-transplante renal <sup>(275)</sup>. A recorrência de glomeruloesclerose focal idiopática também está associada à HAS, especialmente nos casos de glomeruloesclerose maligna <sup>(276)</sup>.

De um modo geral a recorrência das glomerulopatias pós-transplante renal, principalmente a nefropatia por IgA e a glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo II, não se associam com o desenvolvimento de HAS. Isto também é verdadeiro nos pacientes que fazem uso de CyA <sup>(144)</sup>.

A HAS pós-transplante renal pode ser influenciada pela correção da anemia, característica do paciente renal crônico. A normalização dos níveis de hemoglobina contribui para o aumento da viscosidade sanguínea, que de acordo com a lei de Poiseville, aumenta a resistência vascular periférica, com conseqüente aumento da pressão arterial <sup>(277)</sup>.

Nos casos de HAS refratária, principalmente quando o hematócrito é superior a 53%, a flebotomia tem se mostrado uma medida anti-hipertensiva eficaz, tanto em transplantados renais, quanto em pacientes em tratamento dialítico.

### 1.1.8 Obesidade

A obesidade é fator de risco importante na gênese da HAS e das doenças cardiovasculares na população em geral e em receptores

de transplante renal<sup>(278-280)</sup>. Quando comparado dentro do próprio grupo, o paciente renal crônico em tratamento dialítico regular, com sobrepeso ou obesidade parece evoluir com maior sobrevida<sup>(281-284)</sup>.

O impacto da obesidade no transplante renal permanece não completamente definido, variando desde complicações mínimas como infecção da ferida cirúrgica<sup>(285,-291)</sup>, até situações clínicas complexas com evolução para perda do enxerto<sup>(285-297)</sup> ou óbito<sup>(290, 292, 298, 299)</sup>. Baum e colaboradores, em 2002, demonstraram que o aparecimento de diabetes melito pós-transplante renal está associado a obesidade, principalmente quando o tacrolimus faz parte do tratamento imunossupressor<sup>(300)</sup>.

Resultados contraditórios são encontrados na literatura, quanto à relação existente entre obesidade no período pós-transplante renal e a sobrevida do paciente e do enxerto. O sobrepeso e a obesidade não se associam à diminuição da sobrevida do paciente ou do enxerto renal<sup>(287, 292, 293)</sup>, contrariando resultados de estudos dos anos 70 e 80<sup>(290, 292, 298, 301)</sup>.

## 1.2 Outros Fatores de Risco Ligados à Prevalência da HAS e Doença Cardiovascular Pós-Transplante Renal

### 1.2.1 Hiperlipidemia

Uma associação entre lipídeos e doença renal crônica foi originalmente descrita por Virchow em 1860, intitulada “Degeneração gordurosa do epitélio renal na doença de Bright”<sup>(302)</sup>.

A doença renal crônica é freqüentemente acompanhada por modificações no metabolismo dos lipídeos, se caracterizando por um aumento do triglicerídeo total e de sua fração de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Esta anormalidade não melhora com o início do tratamento dialítico<sup>(303)</sup>.

A HAS pós-transplante renal está freqüentemente associada à hiperlipidemia<sup>(304)</sup>, o que trouxe uma surpresa para aqueles que esperavam que o transplante renal corrigisse todas as anormalidades metabólicas associadas à doença renal crônica. Ao contrário, distúrbios dos lipídios podem até piorar no período pós-transplante renal<sup>(305)</sup>.

Existe uma maior mortalidade ou retorno ao tratamento dialítico nos transplantados renais hiperlipidêmicos<sup>(36)</sup>, fazendo da hiperlipidemia um importante fator de risco a longo prazo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares<sup>(306)</sup>.

A hiperlipidemia é uma complicação bem conhecida após o transplante renal, havendo aumento do colesterol total e de sua fração de alta densidade (HDL) ou em combinação com o aumento de

triglicerídeos, fração do colesterol de baixa densidade (LDL) e lipoproteína<sup>(307-312)</sup>.

As anormalidades no metabolismo dos lipídeos, no período pós-transplante renal têm sido atribuídas à administração de corticosteróides, diuréticos, CyA, beta-bloqueadores, disfunção do enxerto renal com proteinúria, hiperglicemia e obesidade<sup>(313-319)</sup>.

O efeito hiperlipidêmico dos agentes imunossupressores é mais pronunciado no período inicial pós-transplante renal, quando altas doses dos mesmos são administradas. De modo independente do regime imunossupressor, entre 50 e 80% dos pacientes transplantados renais exibem algum grau de hiperlipidemia, que pode persistir por todo o período funcional do enxerto renal<sup>(307, 310, 314, 316, 320, 321)</sup>.

A utilização de imunossupressores constitui a principal causa de hiperlipidemia pós-transplante renal, em oposição à sua função de aumento da sobrevida do enxerto renal.<sup>(306)</sup>

- A azatioprina não interfere no metabolismo dos lipídeos, sendo sugerido que a CyA e os corticosteróides, de modo independente e sinérgico, promovem o aparecimento de hiperlipidemia<sup>(322, 323, 324)</sup>. A utilização de CyA não tem se acompanhado de redução da hiperlipidemia pós-transplante renal, como a princípio era esperado, pela diminuição das doses necessárias de corticosteróides. Pacientes transplantados renais, mantidos em esquema imunossupressor com prednisona e azatioprina, apresentam hipertrigliceridemia entre 50 e 78%, com grau variável de hipercolesterolemia<sup>(316, 320)</sup>.

Os corticosteróides induzem uma resistência periférica à insulina, fazendo da hiperinsulinemia um fator importante na gênese da hiperlipidemia, principalmente na produção excessiva de lipoproteínas de

densidade muito baixa, na tentativa de explicar a associação entre hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e o uso de corticosteróides. Outro mecanismo dependente dos corticosteróides para a produção de VLDL é o aumento da lipogênese hepática<sup>(325, 326)</sup>.

Não tem sido evidenciada correlação entre a dose de corticosteróides e os níveis de colesterol sérico, embora a utilização dos esteróides em dias alternados possa normalizar o lipidograma<sup>(327, 328)</sup>.

O aparecimento de hipercolesterolemia em pacientes não transplantados, sem doença renal crônica, em uso de CyA, sugere que esta droga interfere no metabolismo do colesterol<sup>(322)</sup>.

O uso da CyA é associado a um aumento predominantemente nos níveis de LDL colesterol, acometendo mais de 50% dos pacientes<sup>(329, 330)</sup>, com uma aparente inibição da conversão de colesterol em ácidos biliares, pela diminuição da síntese da enzima 26-hidroxilase<sup>(331)</sup>. Outro mecanismo envolvido na hipercolesterolemia induzida pelo uso de CyA seria sua ligação com os receptores de LDL, impedindo mecanismos de retroalimentação que controlam a síntese de colesterol<sup>(331, 332, 333)</sup>.

Em pacientes transplantados renais foi demonstrado ainda que a CyA produz, aos moldes dos corticosteróides, intolerância à glicose e hiperinsulinemia<sup>(76, 334-336)</sup>.

A descontinuação da CyA, em protocolos de imunossupressão com conversão programada, não chegou a evidenciar melhora nos níveis de colesterol e triglicerídeos, sendo tal fato verdadeiro somente para a retirada total dos corticosteróides. Porém, a diminuição dos níveis séricos de LDL colesterol, que acompanha a descontinuação dos corticosteróides, condiciona uma diminuição proporcional de HDL

colesterol, mantendo assim a relação existente entre o colesterol total e o HDL colesterol<sup>(320)</sup>.

O interesse pelo estudo da hiperlipidemia pós-transplante renal tem aumentado em virtude do risco de aterosclerose prematura com morbidade e mortalidade cardiovascular maiores nos pacientes em que os níveis de colesterol não são devidamente controlados, chegando a superar as complicações infecciosas<sup>(337)</sup>.

Alguns estudos experimentais sugerem ainda, que a hipercolesterolemia acelera a progressão da doença renal e que a correção dos níveis de colesterol sérico para a normalidade poderia retardar a perda de função renal, sendo relevante na patogênese e tratamento da rejeição crônica do enxerto renal, cuja histologia se assemelha à da aterosclerose<sup>(338, 339)</sup>.

Em estudos observacionais, a hipercolesterolemia antes<sup>(340)</sup> e depois<sup>(341)</sup> do transplante renal é preditora de perda do enxerto por rejeição crônica.

O aumento do colesterol sérico, assim como de sua fração LDL, tem sido implicado em dano crônico ao enxerto renal, com agravamento de lesões vasculares estabelecidas imunologicamente<sup>(34, 94, 96, 148)</sup>. A fração HDL do colesterol apresenta uma correlação negativa com a presença de rejeição crônica do enxerto renal, sendo os valores maiores que 35mg% tidos como protetores<sup>(342)</sup>.

Foi observada uma relação direta entre níveis elevados de colesterol sérico durante o período dialítico, dano crônico ao enxerto e queda progressiva da função renal após seis meses de transplante, embora, as populações estudadas não possuam número de pacientes ideais para uma análise conclusiva<sup>(343, 341)</sup>.

Uma associação inversa é relatada entre níveis de triglicerídeos pré e pós-transplante renal, taxa de filtração glomerular e rejeição crônica do enxerto renal. Em um mesmo momento, após um ano de transplante renal, a utilização de globulina antilinfocítica produziu redução dos níveis séricos de triglicerídeos e aumento da sobrevida do enxerto renal<sup>(344)</sup>.

A perda do enxerto renal, em qualquer tempo pós-transplante, está associada a níveis de triglicerídeos superiores a 200mg%, de modo independente da massa muscular, sexo, presença de diabetes melito, HAS e níveis de colesterol sérico<sup>(342)</sup>.

Entretanto, é sugerido que a hipertrigliceridemia seria somente uma conseqüência da rejeição crônica ao enxerto renal. Fato semelhante também é observado em transplantes cardíacos, onde a hipertrigliceridemia está frequentemente associada à aterosclerose acelerada do enxerto cardíaco, em uma proporção maior que os níveis de colesterol<sup>(345-348)</sup>.

- A deposição de lipídeos na região túbulo-intersticial, após *clearance* glomerular, pode promover infiltração de monócitos com liberação de mediadores inflamatórios, resultando em lesão definitiva das células mesangiais. Uma correlação positiva entre níveis de lipídeos séricos pré e pós-transplante renal sugere uma predisposição genética para a hiperlipidemia<sup>(341)</sup>.

A decisão de se iniciar o tratamento para a dislipidemia pós-transplante renal, assim como a estimativa de sucesso terapêutico, está baseada em inferências a partir de populações não transplantadas<sup>(349)</sup>.

Existe muita relutância quanto ao tratamento da hiperlipidemia pós-transplante renal. A incerteza que a diminuição dos níveis de colesterol sérico irá ser acompanhado por uma menor mortalidade

cardiovascular, parece ser o ponto de maior resistência ao emprego da terapêutica. Um segundo argumento seria a ausência de drogas eficazes e inócuas no tratamento da dislipidemia do paciente transplantado renal<sup>(303)</sup>.

No momento existem poucos estudos clínicos que sugiram a redução dos níveis lipídicos na diminuição da velocidade de progressão de doença renal no homem<sup>(303)</sup>.

A dieta hipolipídica é tida como a atitude inicial a ser tomada para o controle dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos no transplante renal. O nível de colesterol considerado ótimo está situado abaixo de 200 mg %, com a fração LDL permanecendo inferior a 100 mg %<sup>(350, 351)</sup>.

As complicações que advêm da utilização das drogas hipolipêmicas são potencialmente fatais. A colestiramina e o colesterol podem interferir com a absorção gastrointestinal da CyA. A hiperuricemia e a gota, causadas pela CyA, são exarcebadas com a utilização concomitante de ácido nicotínico. Um quadro de miosite é provocado pela utilização de genfibrozil e clofibrate em altas doses, além de relatos de maior freqüência de malignidade<sup>(336)</sup>. A creatininocinase sérica deve ser monitorada durante todo o tratamento medicamentoso, com níveis limites de dez vezes a normalidade<sup>(352, 353, 354)</sup>. Outras drogas a produzirem rabdomiólise são os inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, principalmente com o uso concomitante de CyA, por possuírem metabolismo hepático comum. São exemplos a lovastatina, a pravastatina e a sinvastatina<sup>(336)</sup>.

A dose recomendada de lovastatina não deve ser superior a 40mg por dia<sup>(320)</sup>, constituindo a droga de escolha para o tratamento da

dislipidemia pós-transplante renal<sup>(352, 353, 354)</sup>. A descontinuação periódica dos agentes hipolipêmicos seria a estratégia ideal para a prevenção de efeitos colaterais<sup>(355)</sup>.

Alguns estudos onde somente a terapia dietética foi utilizada na tentativa de controle da dislipidemia pós-transplante renal mostraram resultados insatisfatórios<sup>(356, 357)</sup>. Constitui consenso que a diminuição de massa corporal é o mais importante no manejo dos distúrbios do metabolismo dos lipídeos nos pacientes transplantados renais<sup>(358)</sup>, não existindo até o momento nenhuma classe de anti-hipertensivos tida como coadjuvante ideal do tratamento da hiperlipidemia pós-transplante renal. Outra abordagem terapêutica reservada a pacientes com contra-indicações especiais para a terapia medicamentosa é a plasmaferese de LDL<sup>(355)</sup>.

### 1.2.2 Proteinúria

A presença de proteinúria persistente, está fortemente associada à diminuição progressiva da função e da sobrevida do enxerto renal<sup>(359, 360, 361)</sup>, podendo representar o dobro do risco relativo de perda do enxerto em comparação aos transplantados renais que não apresentam proteinúria<sup>(359)</sup>.

A proteinúria na população em geral, especialmente em diabéticos e pacientes hipertensos, tem sido associada com doença cardiovascular<sup>(362, 363, 364)</sup>, que é a principal causa de óbito em transplante renal<sup>(365)</sup>. A proteinúria significativa, maior ou igual a 0,2 g, ocorre entre 9

e 41% dos receptores de transplante renal sendo as rejeições agudas, crônicas e as glomerulopatias *de novo* as causas mais comuns<sup>(360)</sup>.

A proteinúria transitória, pós-transplante renal imediato, geralmente associada à rejeição aguda, não possui significado prognóstico<sup>(361, 366)</sup>. Vários estudos clínicos prospectivos têm demonstrado que o grau de proteinúria guarda relação direta com a velocidade de progressão da perda da função renal, tanto em diabéticos quanto em não diabéticos<sup>(365)</sup>.

A proteína filtrada pelo glomérulo é reabsorvida pelas células proximais tubulares. O excesso de proteína intratubular leva à proliferação das células tubulares e síntese de substâncias vasoativas pró-inflamatórias<sup>(367, 368)</sup>, com migração de macrófagos e linfócitos T para o interstício, com síntese de matriz extracelular e fibrose<sup>(369)</sup>. Portanto, a proteinúria não deve ser considerada somente um simples marcador de injúria glomerular, mas, sobretudo, um agente tóxico<sup>(359)</sup>.

- Em recente trabalho foi identificado que a sobrevida do enxerto renal aos cinco e dez anos pós-transplante foi significativamente menor no grupo com proteinúria maior que 0,5 g/dia quando comparado aos não proteinúricos. No mesmo estudo, a ocorrência de doença cardiovascular no grupo com proteinúria maior que 0,5 g/dia foi marcante (39,4 vs. 20,9%)<sup>(365)</sup>.

A grande maioria dos estudos experimentais, com abordagem terapêutica visando a redução da proteinúria, utilizam os inibidores da ativação do sistema renina-angiotensina, que teriam ação sobre a proteinúria de modo independente do controle pressórico sistêmico<sup>(370)</sup>. Embora não tenha sido evidenciada a influência positiva do uso de bloqueadores da enzima conversora de angiotensina (ECA) na sobrevida

do enxerto renal, é bastante conhecido o trabalho pioneiro do professor Barry Brenner, em 1986, que demonstrou o efeito nefroprotetor desses agentes em modelo experimental de ablação de cinco sextos da massa renal. No grupo tratado com bloqueadores da ECA, a presença de proteinúria progressiva e lesões glomerulares foi significativamente menor em comparação aos grupos tratados com reserpina, hidralazina e hidroclorotiazida<sup>(371)</sup>.

A hipoalbuminemia e a hipercolesterolemia quase sempre acompanham os quadros de proteinúria, estando a primeira fortemente associada a todas as causas de mortalidade, e a segunda, à perda progressiva da função do enxerto renal<sup>(372)</sup>.

Peterson e colaboradores, em 1995, em consenso do *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), apontaram que a pressão arterial ideal em pacientes com proteinúria anormal deve ser inferior a 130 X 80 mmHg<sup>(373)</sup>, e que a nefroproteção aumenta com a restrição de proteína animal<sup>(374)</sup>, dieta hipossódica<sup>(375)</sup> e uso de diuréticos<sup>(376)</sup>.

### 1.2.3 Hiperhomocisteinemia

A homocisteína é um aminoácido, produto intermediário do catabolismo protéico, que se não removido da circulação pela transulfuração para cisteína ou remetilação para metionina, pode apresentar propriedades tóxicas<sup>(377, 378)</sup>.

A homocisteína pode ser metabolizada de duas formas: uma denominada transulfuração, via dependente da vitamina B6, cujo produto

final é a cisteína, e uma outra, com formação de metionina, denominada remetilação, sendo aqui envolvido como cofator o folato em sua forma ativa e a vitamina B12<sup>(379)</sup>.

Os níveis séricos elevados de homocisteína podem influenciar a geração de radicais livres e a acilação de proteínas, interferindo potencialmente em reações enzimáticas, estruturas protéicas e em outras moléculas biológicas, com conseqüências funcionais que envolvem várias classes biomoleculares, entre elas o DNA e os fosfolípidos de membrana<sup>(380-384)</sup>, levando à lesão do endotélio vascular e aterosclerose<sup>(384, 385)</sup>.

A década de noventa tem sido importante no desenvolvimento de estudos que ligam a hiperhomocisteinemia ao risco elevado de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombozes arteriais e venosas, além de infartos placentários, parto prematuro e defeitos do tubo neural<sup>(386)</sup>. Massy e colaboradores, em 1994, demonstraram a associação de hiperhomocisteinemia e doença cardiovascular no período pós-transplante renal<sup>(377)</sup>.

São causas de hiperhomocisteinemia, as deficiências enzimáticas, a doença renal crônica e o estado carencial nutricional, principalmente o ácido fólico e as vitaminas B6 e B12<sup>(385, 387, 388)</sup>.

A hiperhomocisteinemia é fator de risco independente para o aumento da mortalidade cardiovascular na população em geral<sup>(389-398)</sup> e de modo particular em pacientes portadores de insuficiência renal crônica<sup>(388, 399-402)</sup>, seja em tratamento conservador ou dialítico<sup>(402)</sup>, onde níveis séricos de homocisteína se encontram elevados até quatro vezes a normalidade<sup>(377)</sup>.

Recentemente foram identificados níveis elevados de homocisteína em transplantados renais, mesmo com função do enxerto normal<sup>(403)</sup>. Hiperhomocisteinemia foi encontrada em 78 % dos pacientes transplantados renais, observando-se também uma correlação linear entre a taxa de filtração glomerular e os níveis séricos de homocisteína<sup>(404-413)</sup>. Em análise multivariada, foi observado que para cada micromol de homocisteína sérica acima de 15 $\mu$ mol/L, o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular pós-transplante aumenta em 6%<sup>(414)</sup>.

A excreção renal deste aminoácido não é superior a 2%, existindo diminuição do *clearance* plasmático por possível papel inibitório das toxinas urêmicas no metabolismo da homocisteína<sup>(415)</sup>, o que leva à proposição de que a homocisteína não seja fator de risco verdadeiro para doença cardiovascular, e simplesmente, uma consequência benigna da disfunção renal<sup>(416)</sup>.

Indivíduos saudáveis ou portadores de insuficiência renal crônica, com ingestão deficiente de folato apresentam risco para o desenvolvimento de hiperhomocisteinemia<sup>(417, 418)</sup>. O tratamento em urêmicos é feito com ácido fólico em altas doses, apresentando resultados amplamente favoráveis<sup>(419-422)</sup>.

Em transplantados renais a utilização de ácido fólico e de vitamina B6, como suplemento alimentar, está correlacionada à diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína e dos inibidores da ativação do plasminogênio, com possível diminuição do dano endotelial oxidativo<sup>(403)</sup>.

### 1.3 Tratamento da HAS Pós-Transplante Renal

A hipótese que existe uma associação entre HAS e a sobrevida do enxerto renal provoca o surgimento de algumas questões importantes. Seria imperativo descobrir se o controle efetivo da pressão arterial traria vantagens de aumento da sobrevida do enxerto renal. Outro ponto diz respeito à escolha do anti-hipertensivo mais eficiente no controle da pressão arterial<sup>(423)</sup>. O aumento da sobrevida do enxerto renal nos últimos anos suscitou um maior interesse no tratamento das complicações tardias pós-transplante. Em tese a HAS está intimamente ligada à aterosclerose e, conseqüentemente, à morte prematura do paciente transplantado ou deterioração acelerada da função do enxerto renal, o que torna imperativo o acompanhamento e o rigoroso controle pressórico pós-transplante renal.

Nos pacientes com níveis pressóricos iguais ou superiores a 140 x 90 mmHg, a terapia medicamentosa está indicada quando houver insucesso no controle da pressão arterial após a instituição de medidas dietéticas e comportamentais<sup>(424)</sup>.

A abordagem terapêutica anti-hipertensiva inicial compreende a utilização de medidas não medicamentosas para o controle da pressão arterial na tentativa de minimizar a morbidade e a mortalidade cardiovascular. As principais medidas são o controle de peso corporal, com uma dieta pobre em sódio e em gorduras saturadas, realização de exercícios físicos e a abolição da ingestão de álcool e da utilização de nicotina<sup>(425)</sup>. O fumo está associado a um aumento de aproximadamente 30% no risco de perda do enxerto renal, principalmente pela associação direta com doença cardiovascular e o óbito pós-transplante, não

parecendo influenciar no retorno dos pacientes para o tratamento dialítico<sup>(426)</sup>.

Outros fatores que devem orientar o tratamento farmacológico são:

- Oferecer segurança de combinação com agentes imunossupressores;
- Reduzir os riscos de AVC, IAM e outras doenças cardiovasculares;
- Não apresentar nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade;
- Serem efetivos qualquer que seja a etnia do paciente;
- Não promover alterações nos níveis séricos de glicose, lipídeos, imunossupressores, assim como na freqüência cardíaca;
- Não induzir tolerância anti-hipertensiva;
- Possuir boa relação custo benefício.

Anti-hipertensivo com tais características ainda não se encontra disponível. Nenhum agente anti-hipertensivo tem se mostrado mais eficaz ou bem tolerado que outros no tratamento da HAS pós-transplante renal. O início da terapia anti-hipertensiva deve ser individualizada aos fatores de risco de cada paciente. As principais classes terapêuticas de anti-hipertensivos utilizadas no período pós-transplante renal são:

- Bloqueadores dos canais de cálcio;
- Beta bloqueadores;
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os antagonistas dos receptores de angiotensina II (AT II);
- Diuréticos.

A terapia anti-hipertensiva medicamentosa atual para o tratamento da HAS associada ao uso de CyA inclui duas classes de potentes fármacos: os bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da enzima conversora de angiotensina. Outros agentes que fazem parte do arsenal terapêutico são os diuréticos, já que existe uma evidência que em humanos a CyA induz uma retenção de sódio<sup>(3)</sup>.

Em tese, os antagonistas dos canais de cálcio são os anti-hipertensivos ideais para o tratamento da HAS associada ao uso de CyA. Os mesmos possuem ação vasodilatadora preferencial em arteríola aferente, onde inibem o influxo de cálcio nos canais lentos de membrana<sup>(427)</sup>, efeito antagônico ao da CyA, aumentando o fluxo plasmático renal, com aumento da natriurese<sup>(427-430)</sup>.

A literatura também mostra efeitos nefroprotetores semelhantes quando compara os bloqueadores de canais de cálcio dihidropiridínicos com os inibidores de enzima conversora de angiotensina. Os primeiros inibem o crescimento renal compensatório e a hipertrofia glomerular, enquanto os últimos reduzem a pressão capilar glomerular<sup>(423)</sup>.

Em situações onde a isquemia glomerular por vasoconstrição arteriolar aferente é o fator predominante na gênese da HAS, o uso dos bloqueadores dos canais de cálcio está indicado. Entretanto, se a hiperperfusão e a hipertensão glomerular são marcantes, a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina guarda maior importância<sup>(431)</sup>.

O antihipertensivo ideal para o tratamento da HAS pós-transplante renal deve manter a pressão arterial em níveis inferiores a 140x90 mmHg, com valores ideais próximos de 125x75 mmHg em pacientes com proteinúria anormal<sup>(432)</sup>.

Os antagonistas dos canais de cálcio estabilizam as membranas das células tubulares renais, diminuindo a peroxidação lipídica, prevenindo a sobrecarga de cálcio mitocondrial, minimizando a formação de radicais livres, inibindo a agregação plaquetária<sup>(433)</sup>, além de possuírem alguma função imunossupressora<sup>(434)</sup>, impedindo a proliferação e ativação de células T com inibição da ação de macrófagos e células NK<sup>(435)</sup>.

O cálcio regula várias funções intra-celulares, incluindo o sinal que aumenta a proliferação de linfócitos T, inibindo a ativação dos mesmos, embora a concentração ideal da droga para a produção de imunossupressão seja bastante superior àquela habitualmente empregada, o que sugere mecanismo distinto para o aumento da sobrevida do enxerto renal<sup>(436, 437)</sup>. Diltiazem, amlodipina, nicardipina e verapamil, representantes desta classe de anti-hipertensivos, inibem o metabolismo dos inibidores da calcineurina, fazendo com que os níveis séricos de CyA e tacrolimus devam ser cuidadosamente monitorados e reajustados<sup>(438-440)</sup>.

Os principais efeitos vasculares ou hemodinâmicos dos antagonistas dos canais de cálcio incluem a diminuição da pressão arterial média e da resistência vascular renal, com aumento do fluxo plasmático renal (FPR) e da taxa de filtração glomerular(TFG). De modo teórico existem várias razões para considerar esta classe anti-hipertensiva como de escolha para o tratamento da HAS pós-transplante renal: diminuição da injúria glomerular perfusional, efeito protetor para a nefrotoxicidade induzida pela CyA, além da redução da incidência de disfunção precoce e aumento da sobrevida do enxerto renal a longo prazo<sup>(441)</sup>. Porém, alguns estudos prospectivos identificaram que a

sobrevida do enxerto renal é semelhante quando compara o uso dos antagonistas do cálcio com os beta-bloqueadores<sup>(442)</sup>.

Entre os bloqueadores dos canais de cálcio conhecidos, os dihidropiridínicos, isradipina<sup>(428)</sup>, felodipina<sup>(443)</sup>, nicardipina, nifedipina e nitrendipina possuem a faculdade, com exceção da nicardipina, de não interferir no metabolismo da CyA<sup>(433)</sup>.

O uso pré-transplante renal de verapamil está associado a uma melhor função renal inicial do enxerto, podendo também funcionar como agente protetor da nefrotoxicidade crônica induzida pela CyA<sup>(444)</sup>.

A utilização de bloqueadores de canais de cálcio em pacientes normotensos e em uso de CyA aumenta em 15% a taxa de filtração glomerular, enquanto em pacientes que utilizam prednisona e azatioprina tal parâmetro permanece inalterado<sup>(445)</sup>.

O uso de bloqueadores de canais de cálcio pode provocar taquicardia, sendo plausível a utilização de um beta-bloqueador com seletividade cardíaca<sup>(61)</sup>. A longo prazo, os bloqueadores dos canais de cálcio têm sido implicados em aumento do colesterol total e triglicerídeos<sup>(446)</sup> além de risco agudo de eventos cardiovasculares em pacientes transplantados renais<sup>(447)</sup>.

Uma combinação anti-hipertensiva aceitável é a adição de bloqueadores alfa e beta adrenérgicos aos bloqueadores dos canais de cálcio, em função do estímulo que a CyA exerce sobre o sistema nervoso simpático<sup>(102)</sup>.

O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina permanece controverso<sup>(61)</sup>. O lisinopril tem mostrado propriedade de reduzir a excreção de proteínas em receptores de transplante renal com proteinúria maciça, enquanto mantém estável a função renal<sup>(448)</sup>, com

bom controle da pressão arterial<sup>(449)</sup>. Alguns efeitos adversos podem resultar do uso do lisinopril. Os principais são a diminuição dos níveis séricos de hemoglobina<sup>(450, 451)</sup>, diminuição do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular, podendo ainda causar insuficiência renal aguda, porém, reversível com a suspensão da droga<sup>(452)</sup>.

A CyA, envolvida na gênese da HAS, provoca vasoconstrição arteriolar aferente, reduzindo a pressão de perfusão e a taxa de filtração glomerular, que somente é mantida pela constrição arteriolar eferente, em um mecanismo dependente da angiotensina II. A administração dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, interfere com a autorregulação hemodinâmica, causando relaxamento arteriolar eferente, com prejuízo ainda maior para a taxa de filtração e pressão de perfusão glomerular. Entretanto, na maioria dos casos, as alterações da função renal não são significativas<sup>(452, 453)</sup>.

Os efeitos vasodilatadores primários dos inibidores da ECA e dos AT II, se prendem ao bloqueio da resposta fisiológica à angiotensina II. Em condições onde o enxerto renal está sob baixa pressão de perfusão, como estenose arterial, rejeição vascular crônica e síndrome nefrótica, o uso de inibidores da ECA pode comprometer de modo significativo o fluxo sanguíneo ao enxerto<sup>(454)</sup>.

Uma diminuição da proteinúria foi observada em transplantados, com quadro de rejeição crônica ao enxerto renal, em uso de fosinopril por doze meses<sup>(448)</sup>. Resultados semelhantes foram obtidos com losartan potássico<sup>(455)</sup>. Em modelos animais de nefropatia crônica por CyA, somente o losartan potássico e o enalapril atenuaram a expressão do fator de crescimento fibrogênico beta-1 (TGF $\beta$ -1), com melhora da nefropatia crônica por ciclosporina A<sup>(456)</sup>. Um estudo comparativo em modelo experimental animal não mostrou benefícios do controle da

pressão arterial sobre o grau de glomeruloesclerose, quando se utiliza enalapril ou terapia tríplice com hidralazina, reserpina e hidroclorotiazida<sup>(25)</sup>.

Uma nova classe de agentes anti-hipertensivos, que em breve poderá fazer parte da terapêutica, são as drogas anti-endotelina. A utilização de anticorpos anti-endotelina ou o uso de antagonistas dos receptores de endotelina estão sendo investigados<sup>(457)</sup>.

Os beta-bloqueadores não possuem efeitos clínicos importantes no fluxo plasmático renal e na taxa de filtração glomerular ou na resistência vascular renal em pacientes não transplantados<sup>(458)</sup>. Huysmans e colaboradores, em 1988<sup>(459)</sup>, constataram que o uso de beta-bloqueadores é pouco efetivo no tratamento da HAS pós-transplante renal em pacientes que possuem rins nativos, provavelmente pela ativação do sistema renina angiotensina.

Os beta-bloqueadores apresentam indicação no tratamento da HAS em pacientes com exacerbação dos efeitos hemodinâmicos da CyA, principalmente taquicardia, além de reduzirem a morbimortalidade após IAM, o que torna esta classe terapêutica ideal para transplantados renais com história de doença coronariana crônica<sup>(460, 461)</sup>.

O mecanismo exato pelo qual os diuréticos reduzem a pressão arterial é desconhecido. Nas primeiras quatro a seis semanas de tratamento o mecanismo parece ser volume dependente, seguido por ausência de responsividade vascular ao sistema nervoso simpático<sup>(462)</sup>. Estes agentes são considerados de escolha em pacientes transplantados com excesso de fluido e de sódio.

De modo alternativo, pode ainda ser utilizado na tentativa de controle pressórico, um vasodilatador de ação central ou periférica como a clonidina ou o prazosin<sup>(36)</sup>.

Outro ponto de extrema importância para o controle da pressão arterial pós-transplante renal é a monitorização e ajuste constante dos níveis séricos de CyA, para limites terapêuticos não tóxicos<sup>(454)</sup>.

Hipertensão arterial sistêmica que se inicia após o transplante renal costuma ser resistente à monoterapia, necessitando de esquemas múltiplos. Porém, uma diminuição rápida da pressão arterial é inapropriada para a maioria dos pacientes, pela possibilidade de disfunção ou trombose do enxerto renal.

A totalidade dos dados sugerem que o controle estrito da pressão arterial, independente da classe farmacêutica empregada, é o principal objetivo do tratamento anti-hipertensivo<sup>(454)</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Determinar a prevalência da hipertensão arterial pós-transplante renal e fatores associados, bem como o impacto da hipertensão arterial e a sobrevida pós-transplante em pacientes submetidos a transplante renal no HUPE-UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994 .

### **2.2 Objetivos específicos**

- Determinar a distribuição de receptores de transplante renal segundo o comportamento da pressão arterial pós-transplante, classificado em três grupos: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos não controlados.

- Verificar se a essa distribuição estão associados fatores presentes no período pré-transplante ou relacionados ao transplante renal.

- Verificar o impacto da hipertensão arterial na sobrevida pós-transplante, comparando a sobrevida nos grupos normotenso, hipertenso controlado e hipertenso não controlado, analisando também a influência, na sobrevida, de fatores associados à hipertensão.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODO

#### 3.1 Casuística

Foram avaliados, através de estudo retrospectivo, 322 pacientes receptores de transplantes renais realizados no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ), no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Foram incluídos no estudo os receptores que tiveram o enxerto renal funcionando por um período mínimo de seis meses. O período de acompanhamento analisado estendeu-se da data do transplante até junho de 1995. Outros pontos de finalização das observações foram a data do óbito do paciente ou da perda do enxerto renal, com retorno para o tratamento dialítico. Todos os dados foram obtidos dos prontuários de acompanhamento ambulatorial, tendo informações dos períodos pré e pós-transplante renal.

Foi definido como portador de HAS o paciente com pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 140 e 90mmHg, respectivamente, em mais de 50% das observações ou aqueles que faziam uso de drogas anti-hipertensivas, mesmo com a pressão arterial mantida em níveis normais<sup>(425)</sup>.

### 3.2 Variáveis Clínico-Laboratoriais

Os pacientes foram classificados quanto a pressão arterial em três grupos:

01. Normotensos (pressão arterial inferior a 140 x 90 mmHg);
02. Hipertensos controlados com drogas anti-hipertensivas (pressão arterial dentro dos limites da normalidade, acima mencionada); e
03. Hipertensos não controlados (pressão arterial sistêmica sistólica e/ou diastólica igual ou superior a 140x90 mmHg, respectivamente).

Os valores medidos da pressão arterial foram coletados a cada três meses no primeiro ano pós-transplante renal. A seguir, foram registrados anualmente, traduzidos pela média aritmética de todas as observações de cada período.

O estudo avaliou a relação existente entre o grau de controle da pressão arterial e a sobrevida do paciente e do enxerto renal. Vários outros fatores também foram analisados para verificar a relação dos mesmos com o comportamento da pressão arterial:

- idade do paciente à época do transplante renal;
- tempo de acompanhamento pós-transplante renal;
- sexo do receptor;
- índice de massa corporal (IMC) do receptor no período pré-transplante renal imediato e no último momento de observação, calculado pela divisão do peso corporal em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. Os índices considerados normais se encontram abaixo de 25 Kg/m<sup>2</sup>, sendo o sobrepeso e a obesidade

definidos por valores iguais ou superiores a 25 e 30 Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente<sup>(300)</sup>;

- cor da pele do receptor do enxerto renal, classificada como branco ou não branco;
- tipo de doador, classificado em quatro grupos: vivo HLA idêntico, vivo HLA haplo-idêntico, vivo HLA distinto e doador cadáver;
- doença renal primária (causa de IRC) que motivou o início da terapia dialítica e a realização do transplante renal;
- o tempo e o método de tratamento dialítico utilizado pelo receptor no período pré-transplante (hemodiálise, diálise peritoneal ambulatorial contínua ou tratamento conservador);
- presença de HAS no receptor nos períodos pré e/ou pós-transplante renal;
- número de classes de drogas anti-hipertensivas empregadas no tratamento da HAS nos períodos pré e pós-transplante renal;
- realização de nefrectomia pelo receptor no período pré ou pós-transplante renal (rins nativos);
- esquema imunossupressor, com especial atenção à utilização de ciclosporina A, em comparação com aqueles que em nenhum momento no período pós-transplante renal fizeram uso de inibidores da calcineurina;
- ocorrência e número de episódios de rejeição aguda do enxerto renal;
- presença de rejeição crônica do enxerto renal, definida como a diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular, meses ou anos após a realização de transplante renal bem sucedido, excluindo-se doença recorrente, estenose da artéria do enxerto renal, rejeição

aguda tardia, nefrotoxicidade por CyA ou por critérios histológicos (espessamento ou oclusão microvascular, isquemia glomerular e processo inflamatório e infiltrado intersticial<sup>(463)</sup>);

- presença de estenose da artéria do enxerto renal, comprovada por arteriografia renal;
- óbito e/ou óbito por doença cardiovascular;
- presença de proteinúria no período pós-transplante renal, com a normalidade expressa em valores menores que 200 mg/ 24 h;
- situação funcional do enxerto e do paciente ao final do estudo (enxerto funcionando, retorno para o tratamento dialítico ou óbito).

### 3.3 Análise Estatística

Os dados foram apresentados em tabelas e gráficos, com valores absolutos e percentuais. Para as variáveis quantitativas foram calculados parâmetros descritivos: valores mínimo e máximo, média e desvio padrão.

Foi usado o teste exato de Fisher para analisar associações entre duas variáveis dicotômicas. O teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson e o teste da razão de verossimilhança foram empregados para verificar o impacto das diversas variáveis na classificação da pressão arterial, nos períodos pré e pós-transplante renal<sup>(464)</sup>.

A sobrevida do enxerto ou do paciente foi computada pelo método de Kaplan-Meier<sup>(465)</sup>. Para análise dos fatores de risco na sobrevida do enxerto e do paciente foi utilizado o modelo de regressão de Cox. Para análise dos fatores de risco no contexto multifatorial, foram considerados os fatores que na análise univariada apresentaram significância ao nível máximo de 15%. Na análise de regressão múltipla foi utilizado o método backward stepwise, segundo a estatística de Wald<sup>(466)</sup>.

Os dados foram processados e analisados, utilizando-se o programa "SPSS FOR WINDOWS, versão 10.0". Em todos os testes adotou-se o nível de significância máximo de 5%.

## 4 RESULTADOS

O tempo de acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo, como mostra o quadro 1, varia de 6 a 238,9 meses (m), com média ( $\bar{x}$ ) de  $73,0 \pm 55,3$  m. A idade dos pacientes na época do transplante também variou amplamente, de 3,7 a 67,9 anos (a).

**Quadro 1** – Valores mínimo e máximo, média e desvio padrão do tempo de acompanhamento e idade ao transplantar, de 322 receptores submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

	Min.	Max.	$\bar{x}$	s
<b>Tempo de acompanhamento (m)</b>	6	238,9	73,0	55,3
<b>Idade do paciente ao transplantar</b>	3,7	67,9	33,3	12,7

Min. = valor mínimo observado  
 Max. = valor máximo observado  
 $\bar{x}$  = média aritmética  
 s = desvio padrão

Como pode ser visto na Figura 1, a maior parte dos transplantes (87,3%) foi realizada com enxertos provenientes de doadores vivos, sendo 55,9% destes HLA haplo-idênticos, 23,5% HLA idênticos e os 20,6% restantes, HLA distintos. Apenas 12,7% dos transplantes foram realizados com rim proveniente de doador cadáver.

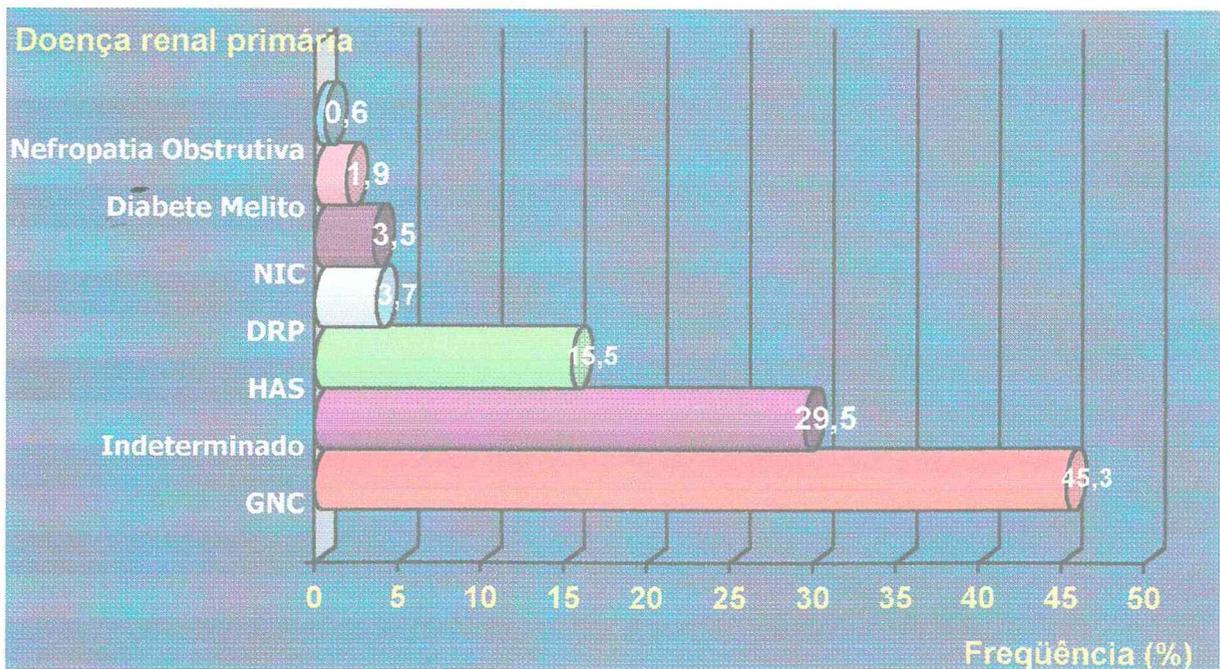
**Figura 1** – Distribuição dos tipos de doadores em 322 transplantes renais realizados no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994 no HUPE – UERJ.



Observa-se, na população estudada, predomínio de receptor do sexo masculino (n= 193; 59,9% vs. n= 129; 40,1%), e maior freqüência de pacientes de cor branca (63,4%, n= 204).

A doença renal primária observada com maior freqüência neste grupo de pacientes foi a glomerulonefrite crônica, descrita em 45,3% dos casos. Seguem-se causas indeterminadas (29,5%) e nefrosclerose hipertensiva, em 15,5% dos casos. Com incidência inferior a 5%, foram registrados a doença renal policística, a nefropatia túbulo intersticial crônica, o diabetes melito e a nefropatia obstrutiva. (Figura 2)

**Figura 2** – Freqüência da distribuição da doença renal primária, em 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

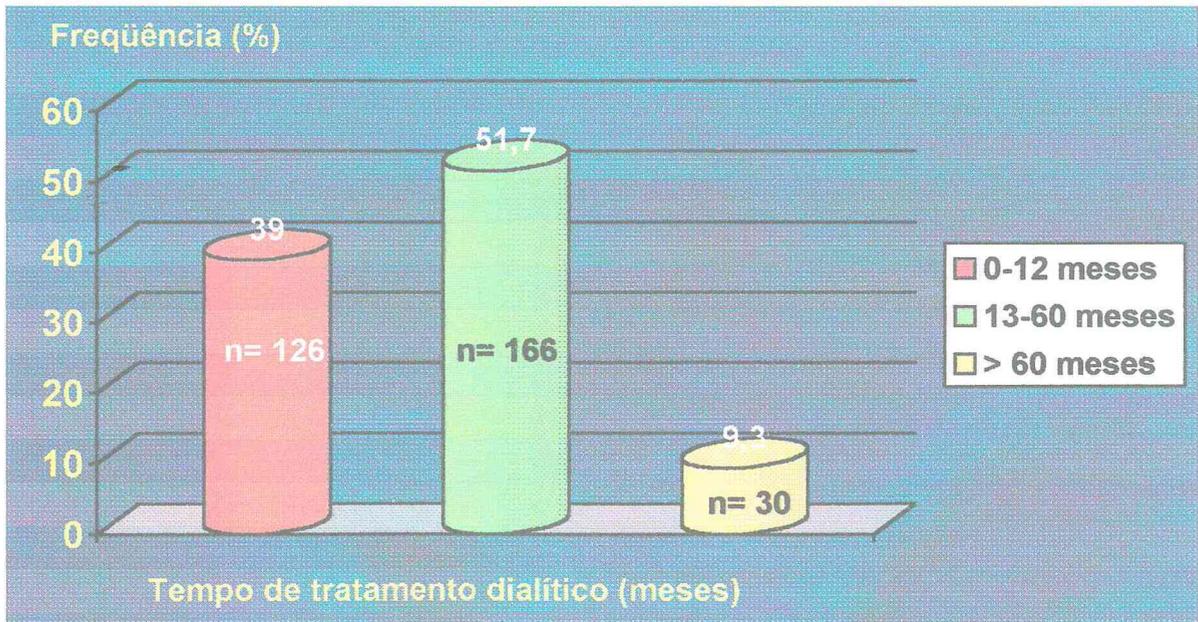


NIC= nefrite intersticial crônica  
 DRP= doença renal policística  
 HAS= nefrosclerose hipertensiva  
 GNC= glomerulonefrite crônica

No período pré-transplante renal, a hemodiálise convencional, foi o tratamento empregado em 93,2% (n= 300) dos pacientes, seguida pela diálise peritoneal (5,6%; n= 18). Apenas 1,2% dos pacientes (n= 4), passaram diretamente do tratamento conservador para o transplante. A quase totalidade dos pacientes transplantados, 98,1% (n=316) não foi submetida a nefrectomia pré-transplante renal.

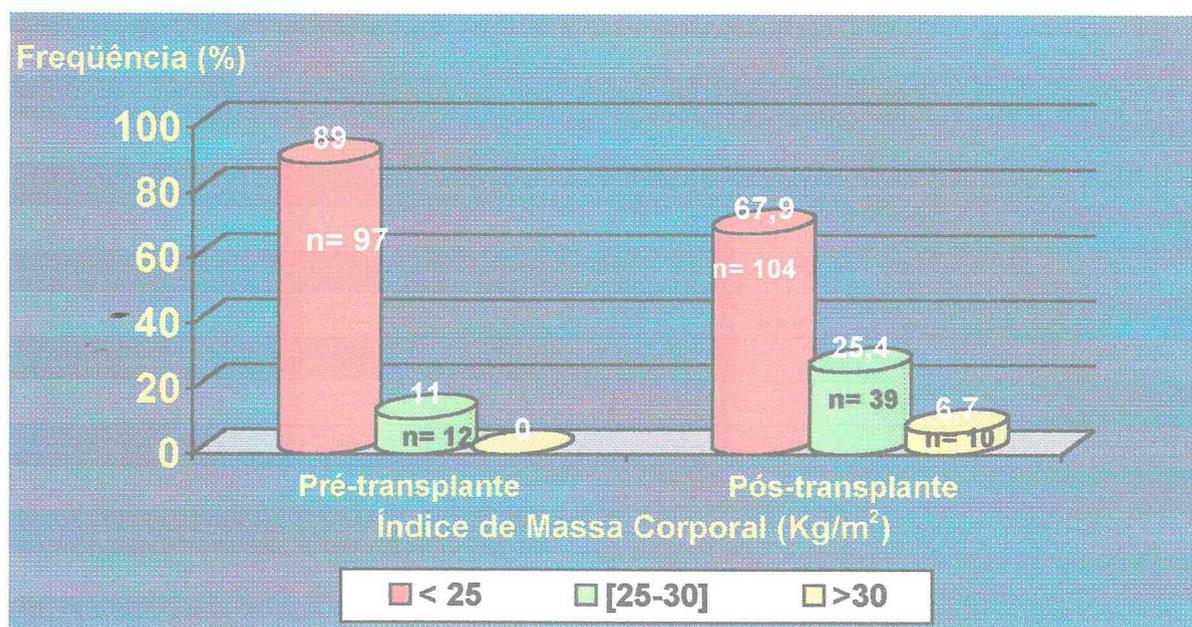
O tempo de tratamento dialítico pré-transplante renal foi igual ou inferior a um ano para 39,0% dos pacientes (n= 126), e superior a 5 anos em apenas 9,3% dos casos (n= 30), como mostra a Figura 3.

**Figura 3** – Distribuição, segundo o tempo de tratamento dialítico pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



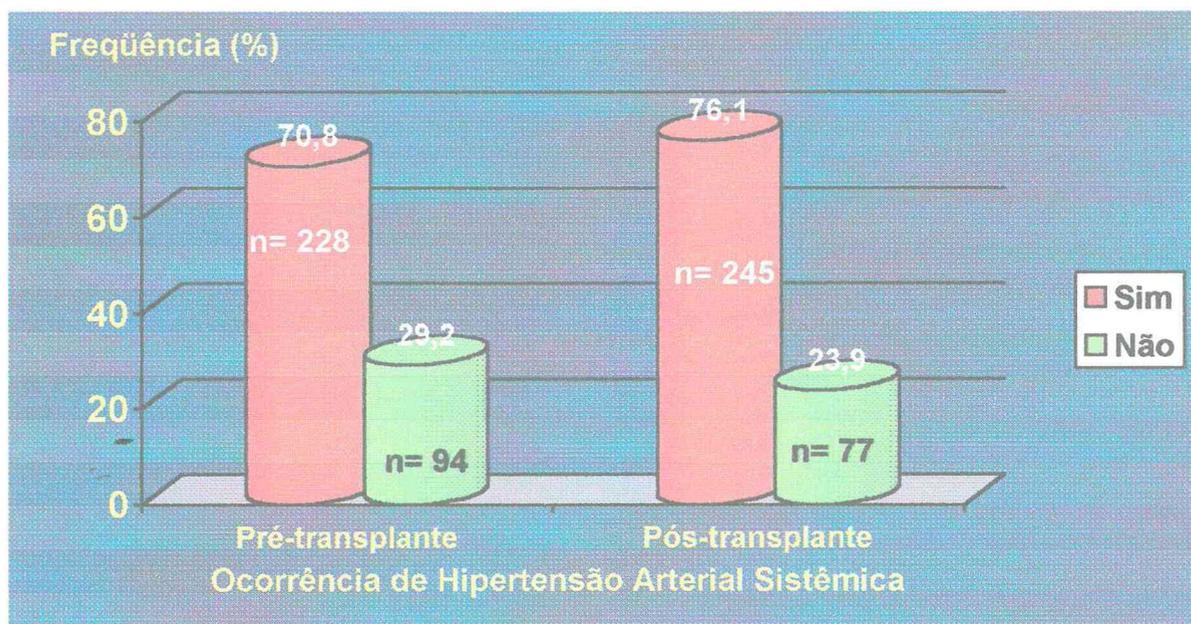
O índice de massa corporal no período pré-transplante renal, apresentou valores compatíveis com a normalidade em 89,0% das observações (n= 97), com 11,0% dos pacientes apresentando sobrepeso (n= 12). No período pós-transplante renal, 6,7% dos pacientes desenvolveram obesidade (n= 10), havendo aumento dos pacientes com sobrepeso para 25,4% (n= 39). (Figura 4)

**Figura 4** – Distribuição, segundo o índice de massa corporal nos períodos pré e pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



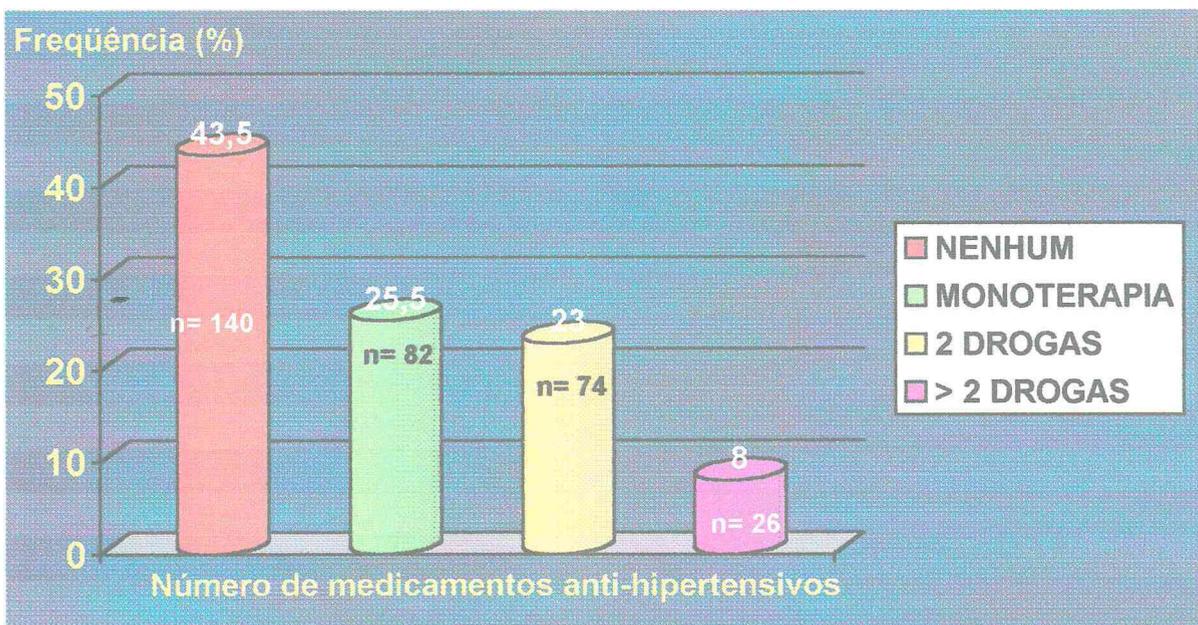
A prevalência de HAS, analisada de modo independente do controle pressórico, foi de 70,8% no período dialítico ou de tratamento conservador, pré-transplante (n= 228), elevando-se para 76,1% (n= 245) pós-transplante renal, como evidencia a Figura 5.

**Figura 5** – Distribuição segundo a ocorrência de HAS (independente do controle pressórico) nos períodos pré e pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



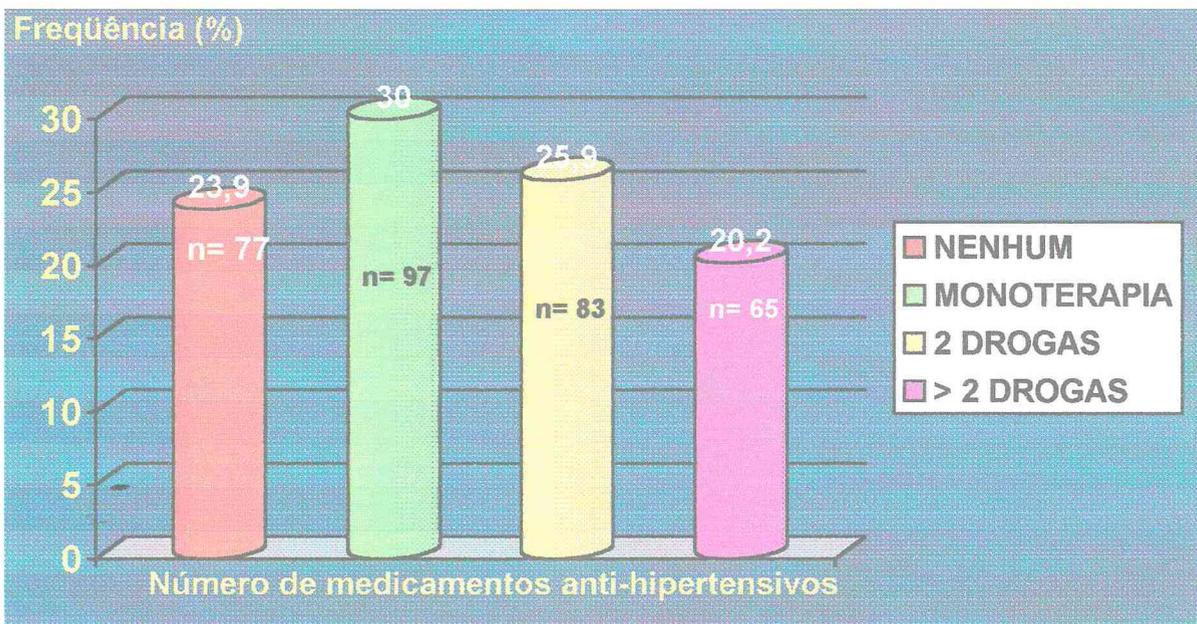
No período pré-transplante renal, 43,5% dos pacientes (n= 140) não faziam uso de medicações anti-hipertensivas. A monoterapia, biterapia ou utilização de mais de duas drogas anti-hipertensivas, no período pré-transplante renal, foi utilizada por 25,5% (n= 82), 23% (n= 74) e 8% (n= 26 ) dos pacientes, respectivamente, como representado na Figura 6.

**Figura 6** – Distribuição, segundo o emprego e número de medicamentos anti-hipertensivos, no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



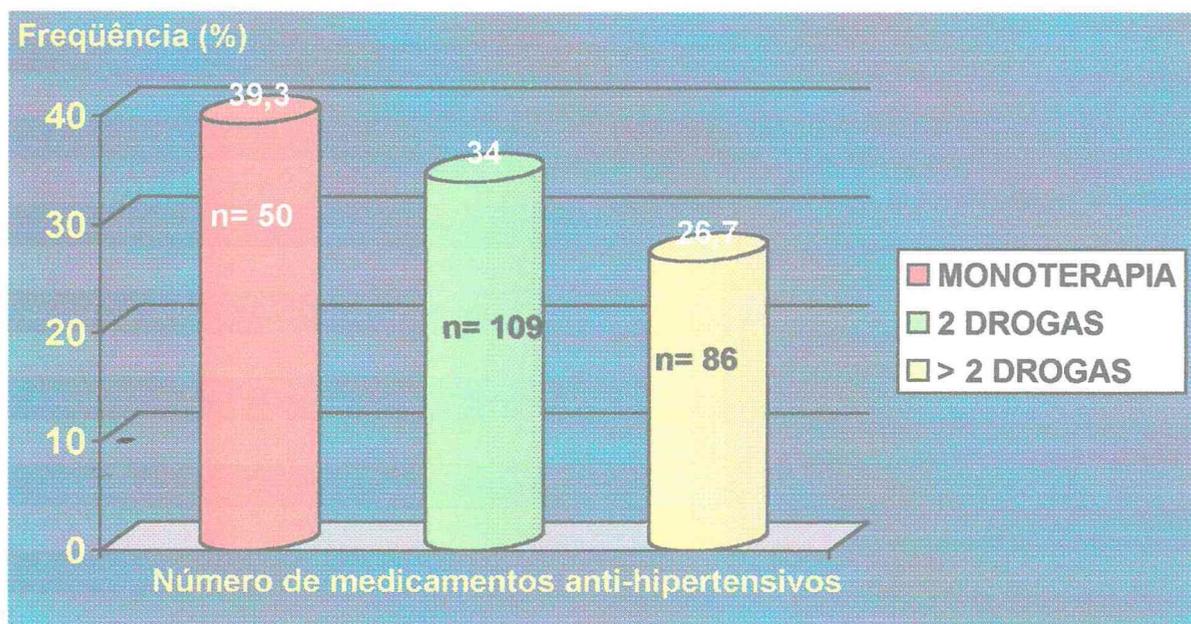
Já no período pós-transplante renal, como mostra a Figura 7, todos os pacientes hipertensos, que constituem 76,1% da amostra, encontram-se em uso de anti-hipertensivos.

**Figura 7** – Distribuição, segundo o emprego e número de medicamentos anti-hipertensivos, no período pós-transplante renal, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



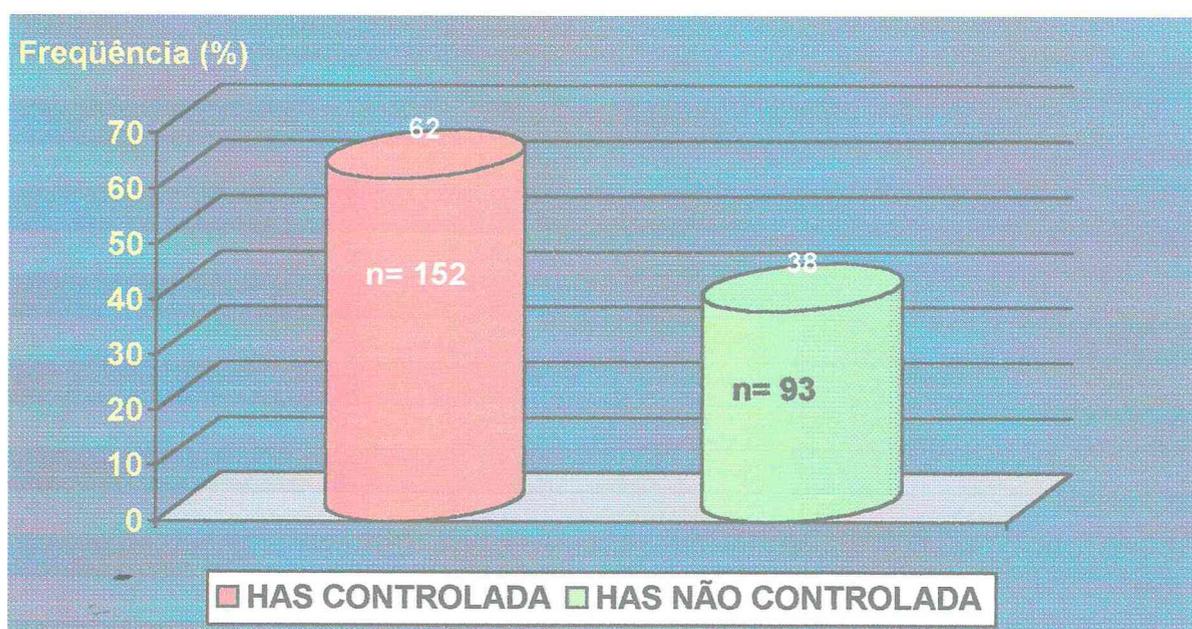
A Figura 8 detalha a distribuição de 245 pacientes hipertensos de acordo com o número de medicações empregadas: 26,7% destes (n= 86) necessitaram de mais de duas drogas, enquanto, 39,3% (n= 50) e 34% (n= 109) faziam uso de mono ou bi-terapia, respectivamente.

**Figura 8** – Distribuição, segundo o número de medicamentos anti-hipertensivos em uso, em 245 receptores de transplante renal que apresentavam hipertensão arterial pós-transplante, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994 no HUPE – UERJ.



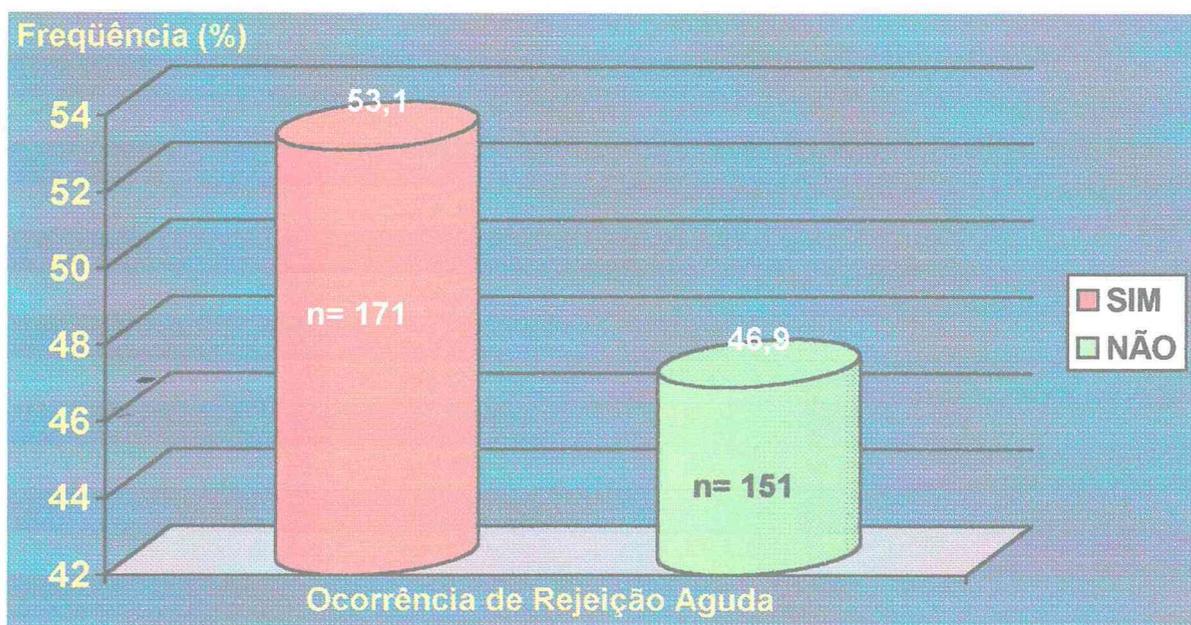
Nos 245 pacientes que apresentavam hipertensão pós-transplante, e que representavam 76,1% da amostra, o controle da pressão arterial só foi alcançado em 62,0% desta (n= 152).

**Figura 9** – Distribuição, segundo o controle da pressão arterial, em 245 pacientes hipertensos submetidos a transplante renal no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994 no HUPE – UERJ.

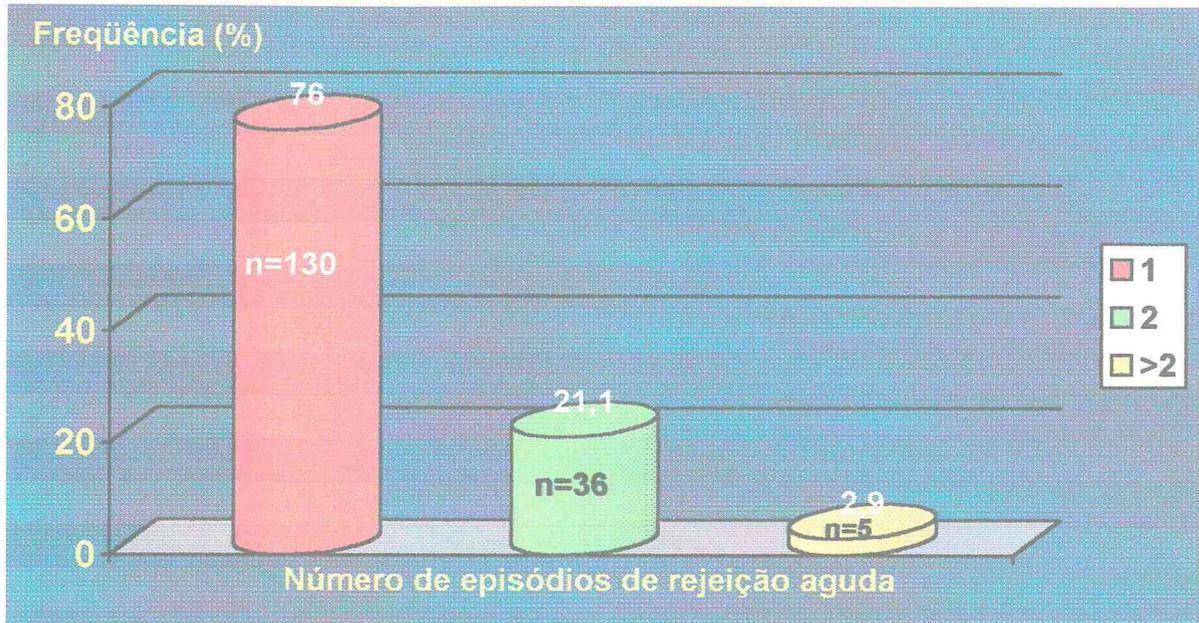


A ciclosporina A foi utilizada como droga imunossupressora em pouco mais da metade dos pacientes (54,6%; n= 176). A ocorrência de rejeição aguda foi verificada em 53,1% dos pacientes (n= 171) Figura 10, sendo que 76% (n= 130) tiveram um único episódio, 21,1% (n= 36) apresentaram 2 episódios e 2,9% (n= 5) mais de duas rejeições. Figura 11.

**Figura 10** – Distribuição, segundo a ocorrência de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



**Figura 11** – Distribuição, segundo número de episódios, em 171 pacientes que apresentaram rejeição aguda em transplantes renais realizados no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

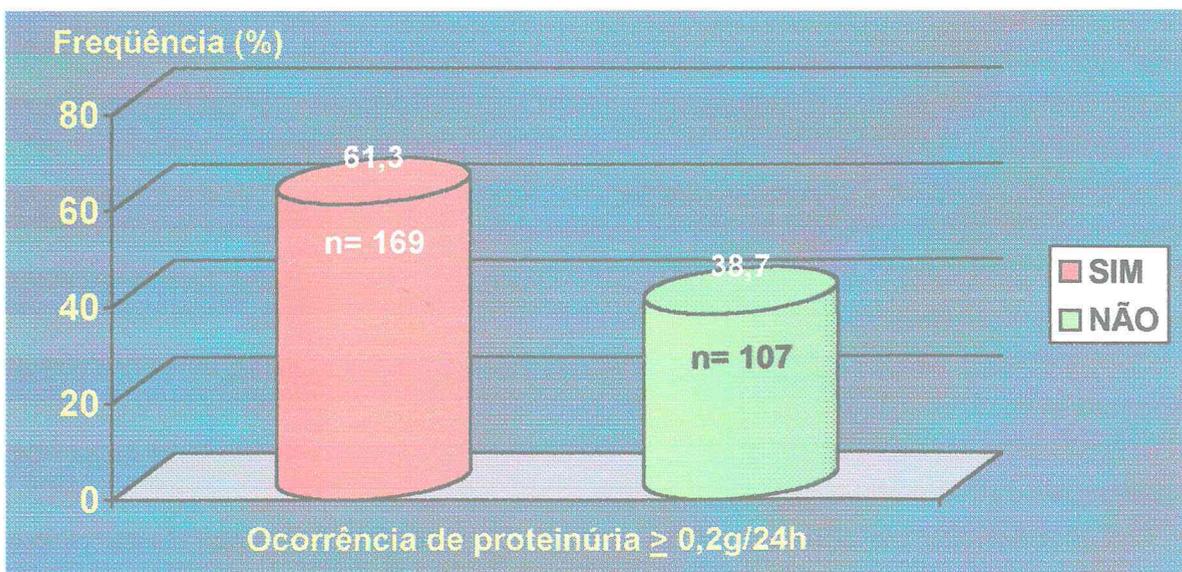


A rejeição crônica do enxerto renal foi evidenciada em 34,2% dos pacientes (n= 110), como se vê na Figura 12. A média de proteinúria de 24 horas igual ou acima de 0,2g foi observada em 61,3% dos pacientes após o transplante renal. Figura 13.

**Figura 12** – Distribuição, segundo a ocorrência de rejeição crônica, em 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



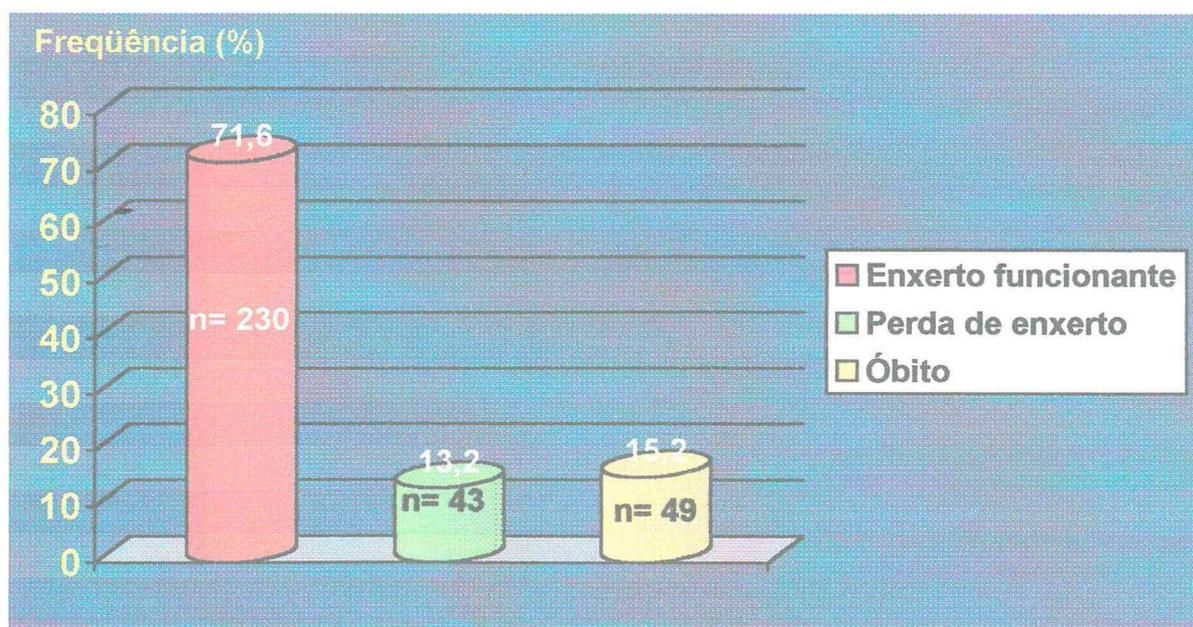
**Figura 13** – Distribuição, segundo a ocorrência de proteinúria igual ou acima de 0,2g/24h, em 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



Somente 1,2% dos pacientes (n= 4) tiveram comprovação, através de arteriografia renal, da presença de estenose da artéria do enxerto renal pós-transplante.

Ao final do período de observação, 71,6% dos pacientes (n= 230) apresentavam enxerto renal funcionante, 13,2% (n= 43) tinham retornado para o tratamento dialítico e 15,2% (n= 49) evoluído com óbito, como é visto na Figura 14. Doença cardiovascular foi a causa de óbito de 12,2% dos pacientes (n= 6).

**Figura 14** – Distribuição, segundo a condição do enxerto ao final do estudo ou a ocorrência de óbito, em 322 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ, no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



Na análise do comportamento da pressão arterial de acordo com o tipo de doador, verificou-se uma maior frequência de indivíduos normotensos nos grupos que recebem o transplante de doadores vivos HLA idênticos (31,8%) ou de cadáver (31,7%), seguidos do grupo com doadores vivos HLA haplo-idênticos (21%) e do grupo de doadores vivos HLA distintos (17,2%). A frequência de receptores com pressão arterial não controlada foi mais elevada nos grupos que receberam rim de doador cadáver e de doador vivo HLA distinto (39% e 32,8%, respectivamente). A Tabela 1 mostra essa distribuição e o teste do Qui-quadrado de Pearson sugere que o comportamento pressórico pós-transplante pode ter sido influenciado pelo tipo de doador ( $p = 0,04$ ).

**Tabela 1** – Classificação da pressão arterial no período pós-transplante segundo o tipo de doador, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

<b>Doador</b> \ <b>Classif. da PA</b>	<b>Nmt (%)</b>	<b>HtC (%)</b>	<b>HtNC (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Vivo HLA idêntico</b>	21 (31,8)	26 (39,4)	19 (28,8)	66 (20,5)
<b>Vivo HLA haplo-idêntico</b>	33 (21,0)	85 (59,1)	39 (19,9)	157 (48,8)
<b>Vivo HLA distinto</b>	10 (17,2)	29 (50,0)	19 (32,8)	58 (18,0)
<b>Cadáver</b>	13 (31,7)	12 (29,3)	16 (39,0)	41 (12,7)
<b>Total</b>	<b>77 (23,9)</b>	<b>152 (47,2)</b>	<b>93 (28,9)</b>	<b>322 (100,0)</b>

$$\chi^2 = 12,67; p = 0,04$$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

As Tabelas 2 e 3 permitem verificar que o comportamento da pressão arterial pós-transplante não foi influenciado pelo sexo ou cor da pele do receptor, respectivamente ( $\chi^2 = 2,23$ ;  $p = 0,322$ ;  $\chi^2 = 0,56$ ;  $p = 0,756$ ).

**Tabela 2** – Classificação da pressão arterial no período pós-transplante segundo o sexo do receptor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. da PA \ Sexo	Masculino (%)	Feminino (%)	Total (%)
Nmt	41 (21,0)	36 (28,0)	77 (23,9)
HtC	92 (48,0)	60 (47,0)	152 (47,2)
HtNC	60 (31,0)	33 (25,0)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>193 (59,9)</b>	<b>129 (40,1)</b>	<b>322 (100,0)</b>

$\chi^2 = 2,23$ ;  $p = 0,322$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

**Tabela 3** – Classificação da pressão arterial no período pós-transplante segundo a cor da pele do receptor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. da PA \ Cor	Não Branco (%)	Branco (%)	Total (%)
Nmt	27 (23,0)	50 (25,0)	77 (23,9)
HtC	54 (46,0)	98 (48,0)	152 (47,2)
HtNC	37 (31,0)	56 (27,0)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>118 (36,6)</b>	<b>204 (63,4)</b>	<b>322 (100,0)</b>

$\chi^2 = 0,56$ ;  $p = 0,756$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial



Em função do grande número de subgrupos formados, não foi possível verificar, através de teste estatístico, a existência da associação entre a doença renal primária e o comportamento pressórico pós-transplante, o que é mostrado na Tabela 4.

**Tabela 4** – Classificação da pressão arterial no período pós-transplante, de acordo com a doença renal primária, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Doença renal primária \ Classif. da PA	Nmt (%)	HtC (%)	HtNC (%)	Total (%)
HAS	05 (10,0)	29 (58,0)	16 (32,0)	50 (15,5)
GNC	39 (26,7)	66 (45,2)	41 (28,1)	146 (45,3)
Rins Policísticos	03 (25,0)	05 (41,7)	04 (33,3)	12 (3,7)
Diabete Melito	01 (16,7)	03 (50,0)	02 (33,3)	06 (1,8)
Indeterminada	27 (28,4)	41 (43,2)	27 (28,4)	95 (29,5)
NIC	02 (18,2)	07 (63,6)	02 (18,2)	11 (3,6)
Nefr. Obstrutiva	-	01 (50,0)	01 (50,0)	02 (0,6)
<b>Total</b>	<b>77 (23,9)</b>	<b>152 (47,2)</b>	<b>93 (28,9)</b>	<b>322 (100,0)</b>

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

HAS= Nefroesclerose hipertensiva

GNC= Glomerulonefrite crônica

NIC= Nefrite intersticial crônica

PA= Pressão arterial

Entretanto, ao comparar-se com os demais pacientes o grupo de receptores cuja IRC tem como causa a nefrosclerose hipertensiva, verifica-se que neste grupo apenas 10% dos indivíduos apresentavam-se normotensos no período pós-transplante renal. O teste do Qui-quadrado aplicado a esse padrão de distribuição revela a influência da nefrosclerose hipertensiva, como doença renal primária, na prevalência da hipertensão arterial pós-transplante ( $\chi^2 = 5,8$ ;  $p = 0,05$ ), o que pode ser visto na Tabela 5.

**Tabela 5** – Classificação da pressão arterial no período pós-transplante renal no grupo de receptores com IRC secundária a nefrosclerose hipertensiva em comparação com as demais doenças renais primárias, em um grupo de 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Doença renal primária Classif. da PA	HAS (%)	Outras (%)	Total (%)
<b>Nmt</b>	05 (10,0)	72 (26,5)	77 (23,9)
<b>HtC</b>	29 (58,0)	123 (45,2)	152 (47,2)
<b>HtNC</b>	16 (32,0)	77 (28,3)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>50 (15,5)</b>	<b>272 (84,5)</b>	<b>322 (100)</b>

$\chi^2 = 5,8$ ;  $p = 0,05$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

HAS= Nefrosclerose Hipertensiva

PA= Pressão arterial

O tipo de tratamento a que foram submetidos os pacientes no período pré-transplante ou a duração do tratamento não exerceram influência sobre o comportamento pressórico pós-transplante, como evidenciam as Tabelas 6 e 7.

**Tabela 6** – Classificação da pressão arterial segundo o tratamento pré-transplante, em um grupo de 318 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

<b>Tto pré-Tx</b> <b>Classif. da PA</b>	<b>Hemodiálise (%)</b>	<b>Diálise Peritoneal (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Nmt</b>	69 (23,0)	07 (38,9)	76 (23,8)
<b>HtC</b>	145 (48,3)	05 (27,8)	150 (47,1)
<b>HtNC</b>	86 (28,7)	06 (33,3)	92 (28,9)
<b>Total</b>	<b>300 (94,3)</b>	<b>18 (5,7)</b>	<b>318 (100,0)</b>

$$\chi^2 = 3,416; p = 0,181$$

Tto pré-Tx= tratamento pré-transplante

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

**Tabela 7** – Classificação da pressão arterial segundo o tempo de tratamento dialítico, em 172 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

<b>Cclassif. da PA</b> <b>Tempo em diálise (m)</b>	<b>Nmt (%)</b>	<b>HtC (%)</b>	<b>HtNC (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>01 – 19</b>	23 (24,2)	48 (50,5)	24 (25,3)	95 (55,2)
<b>20 – 39</b>	11 (22,4)	22 (44,8)	16 (32,8)	49 (28,4)
<b>≥ 40</b>	09 (32,1)	10 (55,7)	09 (32,1)	28 (16,4)
<b>Total</b>	<b>43 (25)</b>	<b>80 (46,5)</b>	<b>49 (28,5)</b>	<b>172 (100)</b>

$\chi^2 = 2,558$ ;  $p = 0,634$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

m= meses

Em virtude do pequeno número de pacientes submetidos a nefrectomia pré-transplante (n= 6; 1,8%) não foi possível avaliar estatisticamente a influencia deste procedimento na evolução da pressão arterial pós-transplante. Entretanto, é valido ressaltar que todos esses pacientes, como mostra a Tabela 8, necessitaram de medicação anti-hipertensiva após o transplante.

**Tabela 8** - Classificação da pressão arterial segundo a realização de nefrectomia, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. da PA \ Nefrectomia	Nefrectomia		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Nmt	-	77 (23,9)	77 (23,9)
HtC	04 (66,7)	148 (46,8)	152 (47,2)
HtNC	02 (33,3)	91 (29,3)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>06 (1,8)</b>	<b>316 (98,2)</b>	<b>322 (100,0)</b>

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

A existência de hipertensão arterial pré-transplante foi evidenciada como um fator associado ao comportamento pressórico após o transplante renal. Isso pode ser visto na Tabela 9, onde se verifica que apenas 12,35% dos pacientes previamente hipertensos não continuaram a apresentar hipertensão arterial pós-transplante e que se encontra nesse grupo a maior freqüência, 33,8%, de hipertensos não controlados. O que se ressalta na Tabela 10 é que 87,7% dos pacientes previamente hipertensos necessitaram de tratamento anti-hipertensivo após o transplante. Esses achados constituem associação com alta significância estatística ( $\chi^2 = 58,18$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 9** - Distribuição da freqüência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

HAS pré-Tx Classif. da PA	Sim (%)	Não (%)	Total (%)
Nmt	28 (12,3)	49 (52,1)	77 (23,9)
HtC	123 (53,9)	29 (30,9)	152 (47,2)
HtNC	77 (33,8)	16 (17,0)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>228 (70,8)</b>	<b>94 (29,2)</b>	<b>322 (100)</b>

$\chi^2 = 58,18$ ;  $p < 0,001$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

**Tabela 10** – Distribuição da freqüência de hipertensão arterial pós-transplante, de acordo com a existência da hipertensão no período pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

HAS pré-transplante	Classif. da PA	Nmt (%)	HtC + HtNC (%)	Total (%)
	<b>Sim</b>		28 (12,3)	200 (87,7)
<b>Não</b>		49 (52,1)	45 (47,9)	94 (29,2)
<b>Total</b>		77 (23,9)	245 (76,1)	322 (100)

$\chi^2 = 58,18; p < 0,001$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

O emprego da ciclosporina A no tratamento imunossupressor foi identificado na amostra como um fator associado a uma maior frequência de hipertensão controlada no pós-transplante renal (52,8% vs. 40,4%,  $\chi^2=6,95$ ;  $p=0,03$ ), o que é mostrado na Tabela 11.

**Tabela 11** – Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo o emprego de ciclosporina A no tratamento imunossupressor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. da PA	Emprego de CyA		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Nmt	40 (22,8)	37 (25,4)	77 (23,9)
HtC	93 (52,8)	59 (40,4)	152 (47,2)
HtNC	43 (24,4)	50 (34,2)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>176 (54,6)</b>	<b>146 (45,4)</b>	<b>322 (100)</b>

$\chi^2 = 6,95$ ;  $p = 0,03$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

CyA= Ciclosporina A

PA= Pressão arterial

A ocorrência de rejeição aguda registrada em 53,1% dos receptores, como pode ser visto na Tabela 12, não influenciou o comportamento da pressão arterial pós-transplante.

**Tabela 12** – Classificação da pressão arterial pós-transplante renal segundo a ocorrência de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. da PA \ Rej. Aguda	Rej. Aguda		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Nmt	35 (21,0)	42 (28,0)	77 (23,9)
HtC	85 (50,0)	67 (44,0)	152 (47,2)
HtNC	51 (29,0)	42 (28,0)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>171 (53,1)</b>	<b>151 (46,9)</b>	<b>322 (100)</b>

$$\chi^2 = 2,41; p = 0,30$$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

A presença de rejeição crônica, esteve fortemente associada ao não controle da PA pós-transplante (36,5% vs. 25%) sendo também observado no grupo de pacientes com rejeição crônica uma frequência menor de indivíduos normotensos (14,5% vs. 28,8%). Esses dados, mostrados na Tabela 13, configuram associação estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 9,50$ ;  $p = 0,009$ ).

**Tabela 13** – Classificação da pressão arterial pós-transplante renal, segundo a ocorrência de rejeição crônica, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. PA \ Rej. crônica	Rej. crônica		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Nmt	16 (14,5)	61 (28,8)	77 (23,9)
HtC	54 (49,0)	98 (46,2)	152 (47,2)
HtNC	40 (36,5)	53 (25,0)	93 (29,1)
<b>Total</b>	<b>110 (34,1)</b>	<b>212 (65,9)</b>	<b>322 (100)</b>

$\chi^2 = 9,50$ ;  $p = 0,009$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

A Tabela 14 demonstra a associação existente entre a ocorrência de rejeição aguda e o desenvolvimento de rejeição crônica. Os 151 pacientes que não apresentaram episódio de rejeição aguda, em sua grande maioria (83,5%), não evoluíram com rejeição crônica.

**Tabela 14** – Frequência do desenvolvimento de rejeição crônica, segundo a ocorrência prévia de rejeição aguda, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Rejeição aguda \ Rejeição crônica	Rejeição aguda		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Sim	85 (49,7)	25 (16,5)	110 (34,1)
Não	86 (50,3)	126 (83,5)	212 (65,9)
<b>Total</b>	<b>171 (53,1)</b>	<b>151 (46,9)</b>	<b>322 (100)</b>

$$\chi^2 = 39,18; p < 0,001$$

O desenvolvimento de rejeição crônica também ocorreu com maior frequência em pacientes que apresentaram mais de um episódio de rejeição aguda, em comparação com aqueles que apresentaram apenas um episódio isolado (69% vs. 43%). A associação significativa pode ser vista na Tabela 15.

**Tabela 15** – Frequência do desenvolvimento de rejeição crônica, segundo o número de episódios de rejeição aguda, em 171 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

N.º Rejeição aguda	Rejeição crônica		
	01 (%)	> 01 (%)	Total (%)
Sim	56 (43,0)	29 (69,0)	85 (49,7)
Não	74 (57,0)	12 (31,0)	86 (50,3)
<b>Total</b>	<b>130 (76,0)</b>	<b>41 (24,0)</b>	<b>171 (100)</b>

$$\chi^2 = 49,782; p < 0,001$$

O tempo de acompanhamento pós-transplante não parece exercer influência sobre a distribuição dos diferentes padrões da pressão arterial observada na amostra, como pode ser observado na tabela 16.

**Tabela 16** – Classificação da pressão arterial pós-transplante, segundo o tempo de acompanhamento, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

<b>Classif. da PA</b> <b>Acomp (m)</b>	<b>Nmt (%)</b>	<b>HtC (%)</b>	<b>HtNC (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>06 – 49</b>	36 (25,3)	65 (42,5)	53 (34,0)	153 (47,5)
<b>50 – 109</b>	17 (18,9)	50 (55,6)	23 (25,6)	90 (27,9)
<b>110 – 159</b>	134 (29,2)	22 (45,8)	12 (19,4)	48 (14,9)
<b>160 – 239</b>	10 (32,3)	15 (48,4)	06 (47,5)	31 (9,7)
<b>Total</b>	<b>77 (29,3)</b>	<b>152 (47,2)</b>	<b>93 (28,9)</b>	<b>322 (100)</b>

$$\chi^2 = 7,447; p = 0,282$$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

Acomp= Tempo de acompanhamento pós-transplante

m= meses

PA= Pressão arterial

Como mostra a Tabela 17, no período pré-transplante, o desenvolvimento de hipertensão arterial não guardou relação com o índice de massa corporal, devendo ser enfatizado o não registro de obesidade naquele período.

**Tabela 17** – Ocorrência de hipertensão arterial, segundo o índice de massa corporal no período pré-transplante renal, em 109 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

IMC pré-Tx (Kg/m <sup>2</sup> )	HAS pré-Tx		
	Sim (%)	Não (%)	Total (%)
< 25	70 (72,2)	27 (25,8)	97 (89,0)
[25-30]	06 (50,0)	06 (50,0)	12 (11,0)
> 30	-	-	-
<b>Total</b>	<b>76 (69,7)</b>	<b>33 (30,3)</b>	<b>109 (100)</b>

Teste exato de Fisher; p = 0,179

IMC= índice de massa corporal

HAS= Hipertensão arterial sistêmica

TX= Transplante renal

HAS Pré-TX= nefroesclerose hipertensiva pré-transplante

IMC Pré-Tx= Índice de massa corporal pré-transplante

PA= Pressão arterial

O índice de massa corporal pré-transplante, determinado através do peso observado na última avaliação do paciente no período, não guardou relação com o comportamento pressórico pós-transplante, o que pode ser visto na Tabela 18.

**Tabela 18** – Classificação da pressão arterial pós-transplante, segundo índice de massa corporal pré-transplante, em 109 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

IMC pré-Tx (Kg/m <sup>2</sup> )	Classif. da PA		
	Nmt (%)	HtC + HtNC (%)	Total (%)
< 25	20 (20,6)	77 (79,4)	97 (88,9)
[25-30]	03 (25,0)	09 (75,0)	12 (11,1)
> 30	-	-	-
<b>Total</b>	<b>23 (21,1)</b>	<b>86 (78,9)</b>	<b>109 (100)</b>

Teste exato de Fisher; p = 0,714

IMC = índice de massa corporal

PA = pressão arterial

TX = Transplante renal

IMC Pré-Tx= Índice de massa corporal pré-transplante

PA= Pressão arterial

Entretanto, após o transplante renal, o índice de massa corporal registrado no mesmo período influenciou o comportamento pressórico como mostrado na Tabela 19. O grupo de pacientes com sobrepeso é majoritariamente (84,7%) composto por pacientes hipertensos, bem como a totalidade dos obesos, em contrapartida, 84,2% dos normotensos fazem parte do grupo que apresenta índice de massa corporal normal.

**Tabela 19** – Classificação da pressão arterial pós-transplante, segundo o índice de massa corporal determinado no mesmo período, em 153 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

IMC pós-Tx (Kg/m <sup>2</sup> )	Classif. da PA		
	Nmt (%)	HtC + HtNC (%)	Total (%)
< 25	32 (30,8)	72 (69,2)	104 (67,9)
[25-30]	06 (15,3)	33 (84,7)	39 (25,4)
> 30	-	10 (100)	10 (6,70)
<b>Total</b>	<b>38 (24,8)</b>	<b>115 (75,2)</b>	<b>153 (100)</b>

Teste exato de Fisher; p = 0,016

IMC = índice de massa corporal

PA = pressão arterial

TX = transplante renal

IMC= Índice de massa corporal pós-transplante renal

PA= Pressão arterial

Embora a distribuição de pacientes com proteinúria normal e com proteinúria elevada tenha sido semelhante no grupo de pacientes normotensos (54,8% vs. 45,2%), a presença de proteinúria igual ou superior a 0,2g/24h foi identificada em 77,5% dos hipertensos não controlados e em 59% dos hipertensos controlados, como é visto na Tabela 20 ( $\chi^2 = 16,06$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 20** – Classificação da pressão arterial após transplante renal, segundo a ocorrência de proteinúria  $\geq 0,2$ g/24h, em 276 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Proteinúria de 24 h Classif. da PA	Proteinúria de 24 h		Total (%)
	<0,2 g (%)	$\geq 0,2$ g (%)	
Nmt	35 (54,8)	29 (45,2)	64 (100)
HtC	54 (41)	78 (59)	132 (100)
HtNC	18 (22,5)	62 (77,5)	80 (100)
<b>Total</b>	<b>107 (38,8)</b>	<b>169 (61,2)</b>	<b>276 (100)</b>

$\chi^2 = 16,06$ ;  $p < 0,001$

Nmt – Normotenso

HtC – Hipertenso Controlado

HtNC – Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

A Tabela 21 permite verificar que no grupo total de pacientes hipertensos o achado de proteinúria anormal está presente em 82,8% destes e em apenas 17,2% dos normotensos ( $\chi^2 = 8,04$ ;  $p = 0,005$ ).

**Tabela 21** – Distribuição, segundo o controle da pressão arterial e ocorrência de proteinúria de 24h  $\geq 0,2$ g, em 276 receptores de transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Proteinúria/24h	Classif. da PA		
	Nmt (%)	HtC + HtNC (%)	Total (%)
< 0,2 g	35 (32,7)	72 (67,3)	107 (38,7)
$\geq 0,2$ g	29 (17,2)	140 (82,8)	169 (61,3)
<b>Total</b>	<b>64 (23,2)</b>	<b>212 (76,8)</b>	<b>276 (100)</b>

$\chi^2 = 8,04$ ;  $p = 0,005$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

A ocorrência de hipertensão arterial pós-transplante é identificada na amostra como um fator associado ao retorno ao tratamento dialítico, pois em 90,7% dessas situações a HAS esteve presente ( $\chi^2 = 8,45$ ;  $p = 0,012$ ). A Tabela 22 permite verificar também que o retorno ao tratamento dialítico ocorreu em 14,8% dos receptores que tinham hipertensão controlada, esse foi o destino de 25% dos hipertensos não controlados.

**Tabela 22** – Distribuição de enxertos funcionantes e de retorno ao tratamento dialítico, segundo o controle da pressão arterial pós-transplante, em 273 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

<b>Estágio final</b> <b>Classif. da PA</b>	<b>Funcionante (%)</b>	<b>Tratam. Dialítico (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Nmt</b>	58 (92,5)	04 (7,5)	62 (100)
<b>HtC</b>	115 (85,2)	20 (14,8)	135 (100)
<b>HtNC</b>	57 (75)	19 (25)	76 (100)
<b>Total</b>	<b>230 (84,2)</b>	<b>43 (15,8)</b>	<b>273 (100)</b>

$\chi^2 = 8,45$ ;  $p = 0,012$

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

Como pode ser visto na Tabela 23, a ocorrência de óbito não foi influenciada pelo comportamento pressórico pós-transplante. Essa associação também não foi demonstrada em relação com óbitos ocorridos por doença cardiovascular, embora todos tenham ocorridos em pacientes hipertensos (Tabelas 24 e 25).

**Tabela 23** – Ocorrência de óbito, segundo a classificação da pressão arterial pós-transplante renal, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. da PA	Óbito		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Nmt	15 (19,4)	62 (80,6)	77 (23,9)
HtC	17 (11,1)	135 (88,9)	152 (47,2)
HtNC	17 (18,2)	76 (81,8)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>49 (15,2)</b>	<b>265 (84,8)</b>	<b>322 (100)</b>

Teste exato de Fisher = 0,164

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= Pressão arterial

**Tabela 24** – Ocorrência de óbito por doença cardiovascular, segundo a classificação da pressão arterial pós-transplante renal, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Classif. da PA \ Óbito por DCV	Óbito por DCV		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
Nmt	-	77 (24,4)	77 (23,9)
HtC	02 (33,3)	150 (47,5)	152 (47,2)
HtNC	04 (66,7)	89 (28,1)	93 (28,9)
<b>Total</b>	<b>06 (1,8)</b>	<b>316 (98,2)</b>	<b>322 (100)</b>

Teste exato de Fisher = 0,164

Nmt= Normotenso

HtC= Hipertenso Controlado

HtNC= Hipertenso Não Controlado

PA= pressão arterial

DCV= doença cardiovascular

**Tabela 25** – Frequência de óbitos por doença cardiovascular, segundo o controle da pressão arterial pós-transplante, num total de 49 óbitos ocorridos, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

Óbito por DCV	Classif. da PA	Nmt + HtC (%)	HtNC (%)	Total (%)
	<b>Sim</b>		02 (33,3)	04 (66,7)
<b>Não</b>		30 (69,8)	13 (30,2)	43 (87,8)
<b>Total</b>		<b>32 (65,3)</b>	<b>17 (34,7)</b>	<b>49 (100)</b>

Teste exato de Fisher;  $p = 0,164$

Nmt – Normotenso

HtC – Hipertenso Controlado

HtNC – Hipertenso Não Controlado

Utilizando os quartis para construção de faixas etárias, encontramos os seguintes grupos: pacientes com idade inferior a 25,5 anos, entre 25,5 e 34,2 anos, maiores que 34,2 anos e menores que 42,1 anos e superiores a 42,1 anos.

A idade do paciente ao transplantar, como mostra a tabela 26, parece influenciar o comportamento da PA após o transplante renal, sendo verificado no grupo com idade inferior a 25,5 a, menor prevalência da hipertensão não controlada, bem como maior frequência de normotensão e de hipertensão controlada (  $p=0,032$  ).

**Tabela 26** - Distribuição, segundo o controle da pressão arterial e Idade do paciente ao transplantar, em 322 receptores de transplante renal no HUPE- UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.

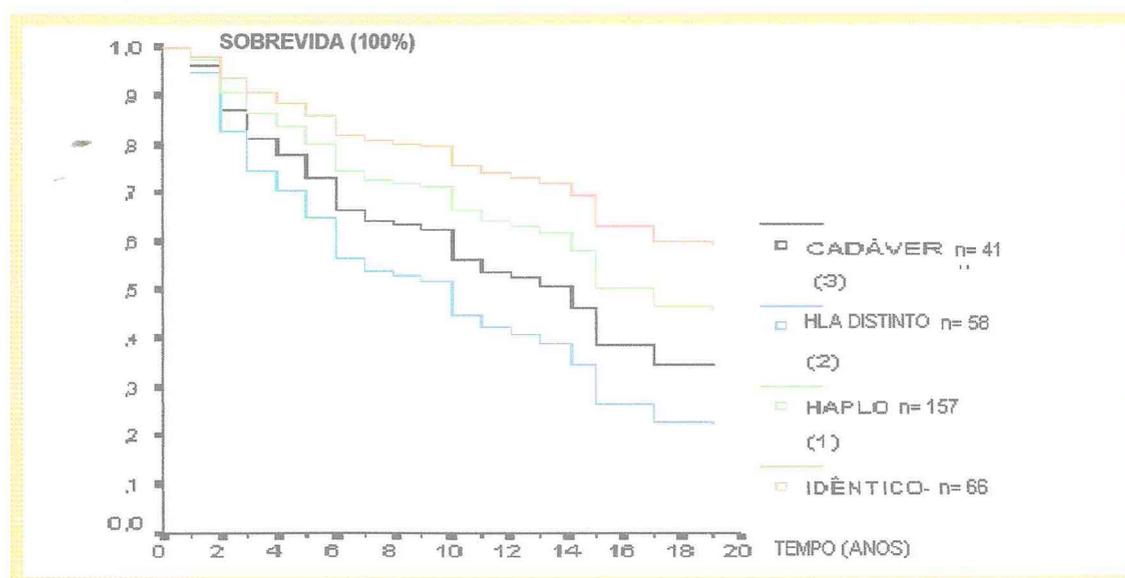
Idade ao TX (anos)	Classif. da PA			
	Nmt (%)	HtC (%)	HtNC (%)	TOTAL (%)
< 25,5	26 (32,5)	41 (51,3)	13 (16,2)	80 (100)
25,5 a 34,2	11 (13,8)	41 (51,2)	28 (35,0)	80 (100)
34,3 a 42,1	18 (22,5)	35 (43,7)	27 (33,8)	80 (100)
> 42,1	22 (27,2)	34 (42,0)	25 (30,8)	81 (100)
<b>TOTAL</b>	<b>77 (23,9)</b>	<b>151 (47,1)</b>	<b>93 (29,0)</b>	<b>321 (100)</b>

$X^2 = 13,757$ ;  $p = 0,032$

São descritas a seguir as análises da sobrevida do enxerto, realizadas através da regressão de Cox, considerando as variáveis que estiveram associadas a hipertensão arterial sistêmica pós-transplante ou que influenciaram a sua distribuição. Neste grupo de análises, a ocorrência de óbito, mesmo com enxerto funcionando, foi considerada perda do enxerto.

Na Figura 15 pode-se verificar que, em comparação a doadores vivos HLA idênticos, a sobrevida no grupo de doadores HLA distintos é inferior ( $p= 0,002$ ), representando este tipo de doador um *odds ratio* de 2,879.

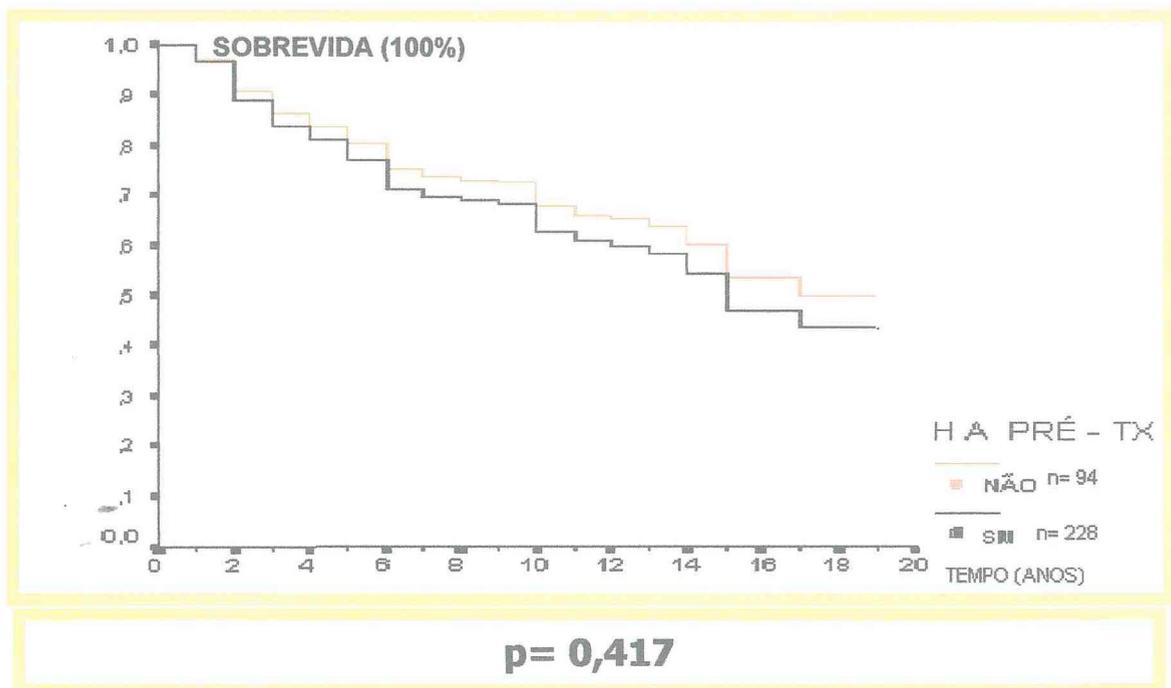
**Figura 15** – Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com o tipo de doador, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



**(1)  $p= 0,189$ ; (2) OR= 2,879,  $p= 0,002$ ; (3)  $p= 0,069$**

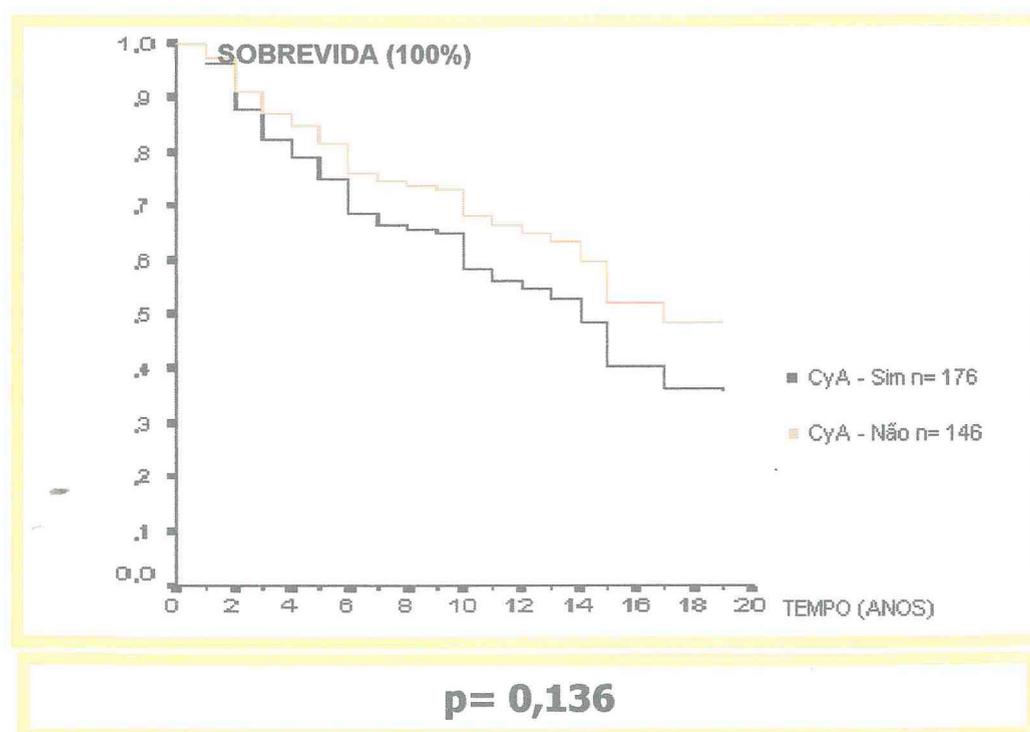
Como mostra a Figura 16, a existência de hipertensão arterial pré-transplante não exerceu influência na sobrevida do enxerto ( $p=0,417$ ).

**Figura 16** – Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com a existência de hipertensão arterial sistêmica pré-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



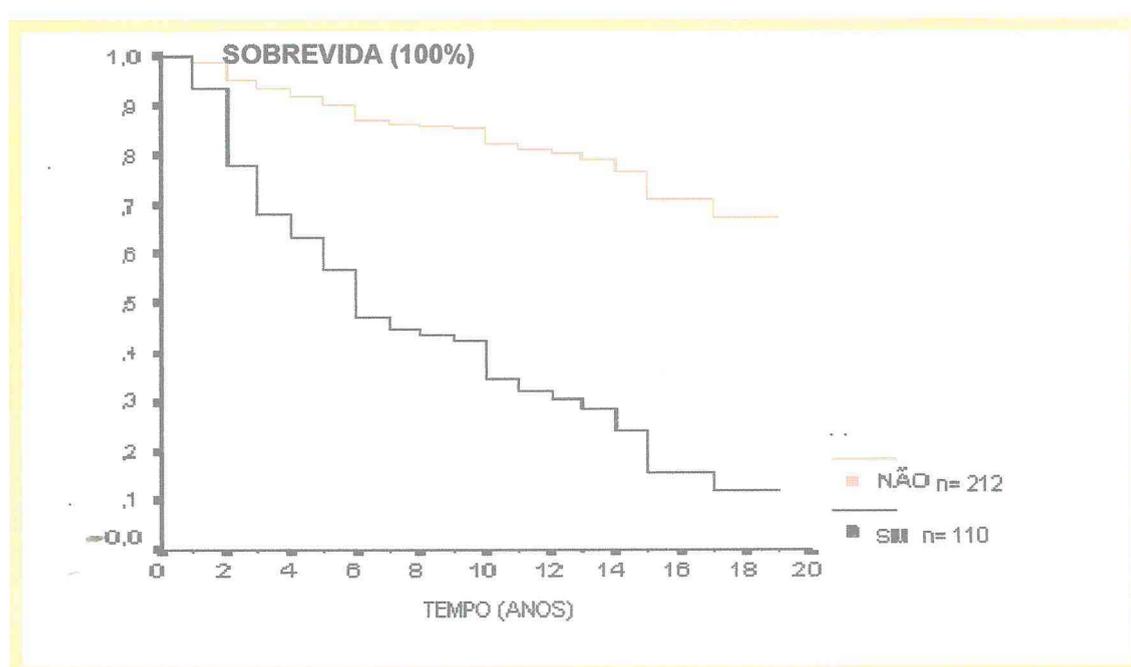
O emprego da ciclosporina A como imunossupressor não influenciou a sobrevida do enxerto renal ( $p= 0,136$ ), como é visto na Figura 17.

**Figura 17** – Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com o emprego de ciclosporina A no tratamento imunossupressor, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



A presença de rejeição crônica, como evidencia a Figura 18, reduz de modo significativo a sobrevida do enxerto renal ( $p= 0,001$ ) e representa *odds ratio* de 5,343.

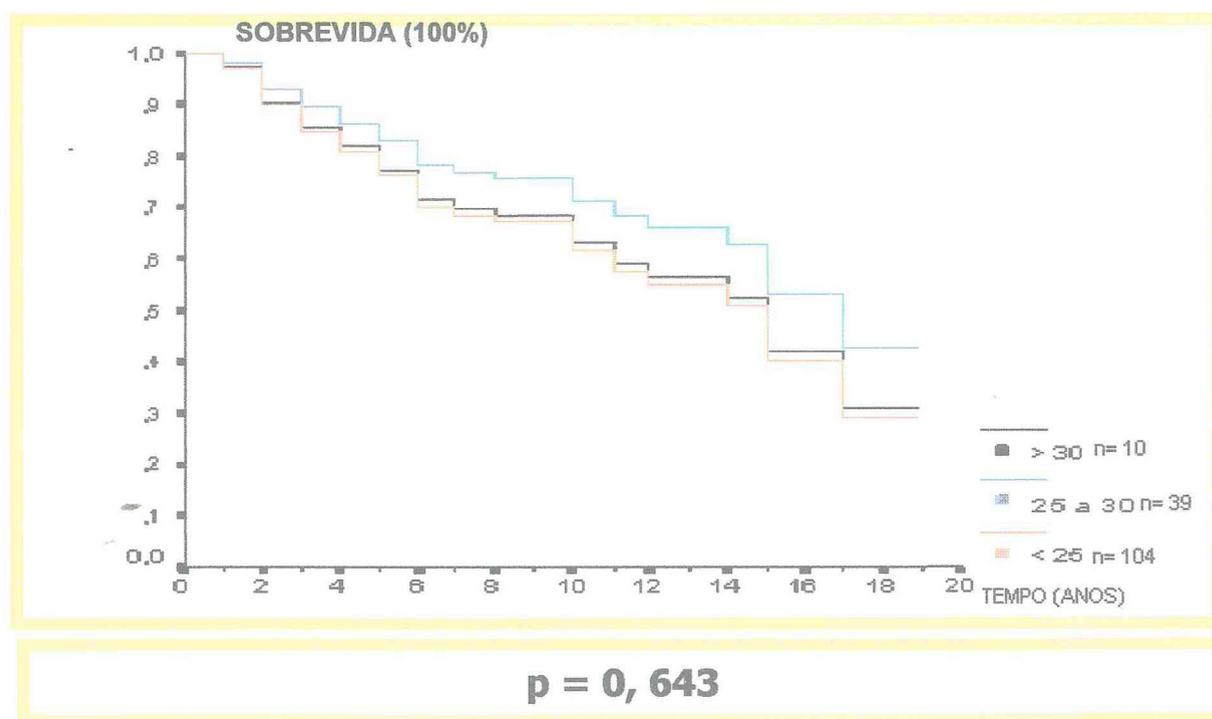
**Figura 18** – Sobrevida estimada do enxerto renal, segundo a ocorrência de rejeição crônica, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



**OR= 5,343; p= 0,001**

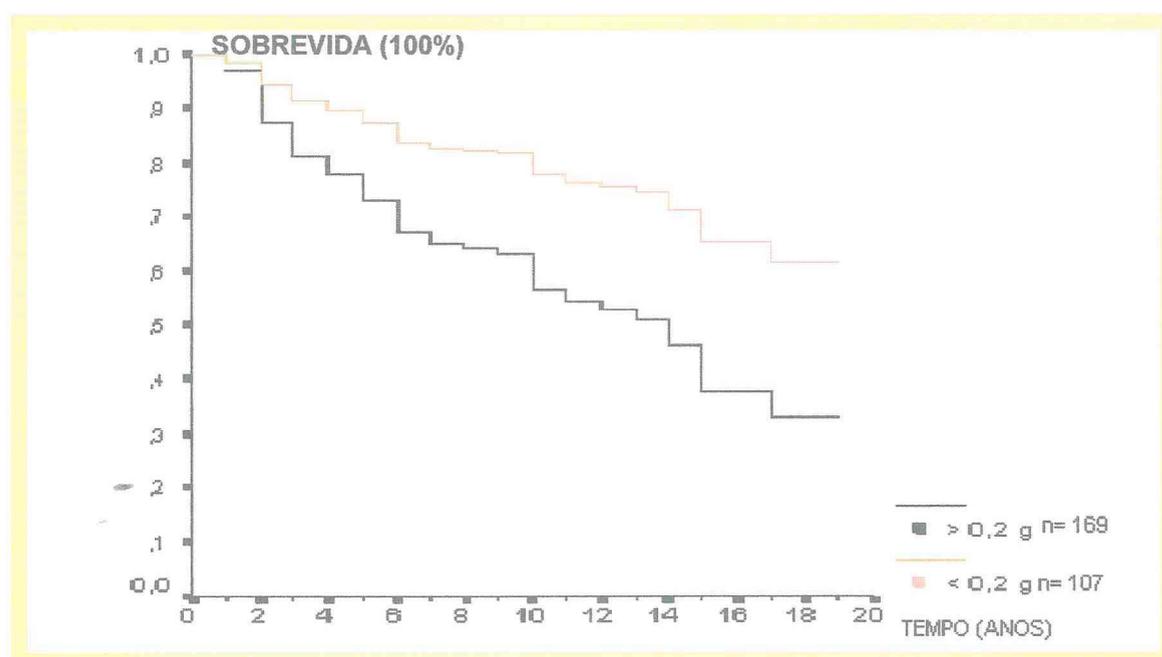
O índice de massa corporal pós-transplante renal não exerceu influência na sobrevida do enxerto ( $p= 0,643$ ) como representado na Figura 19.

**Figura 19** – Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com o índice de massa corporal pós-transplante, em 153 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



A presença de proteinúria igual ou superior a 0,2g/24h determina uma redução significativa na sobrevida do enxerto ( $p < 0,001$ ) e constitui *odds ratio* de 2,284, o que é visto na Figura 20.

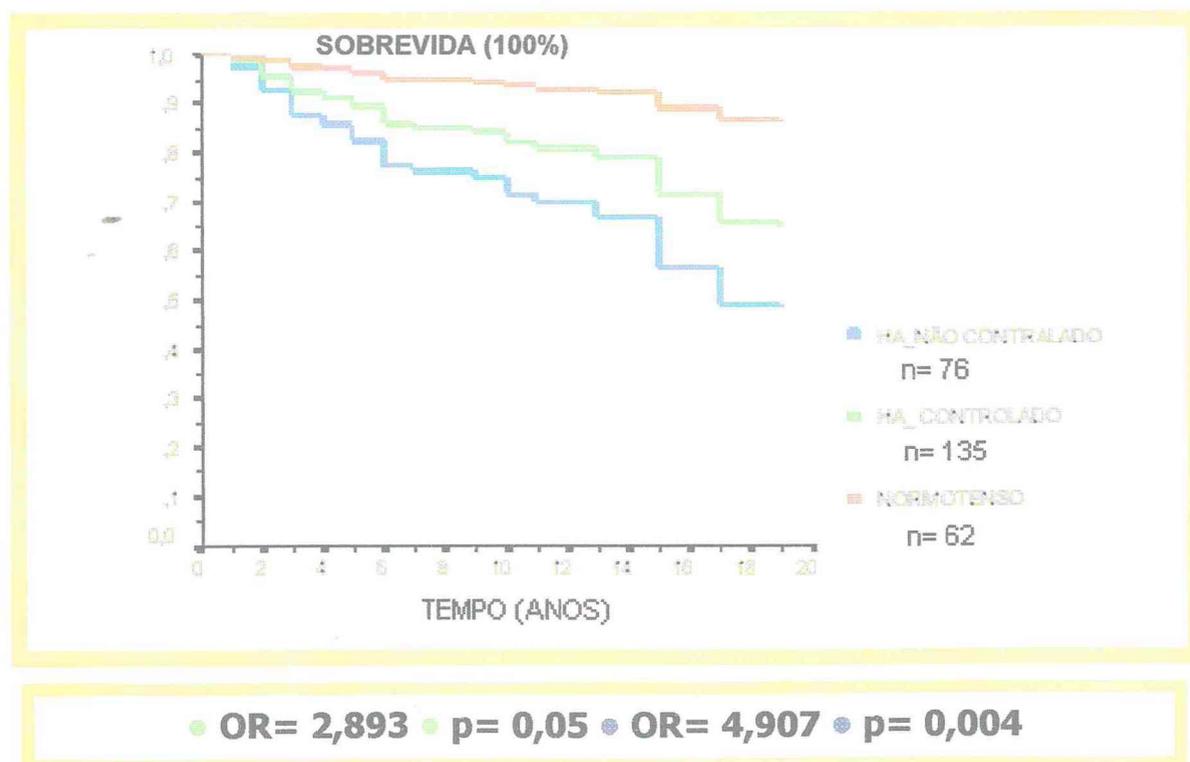
**Figura 20** – Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com a ocorrência de proteinúria pós-transplante, em 276 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



**OR= 2,284  $p < 0,001$**

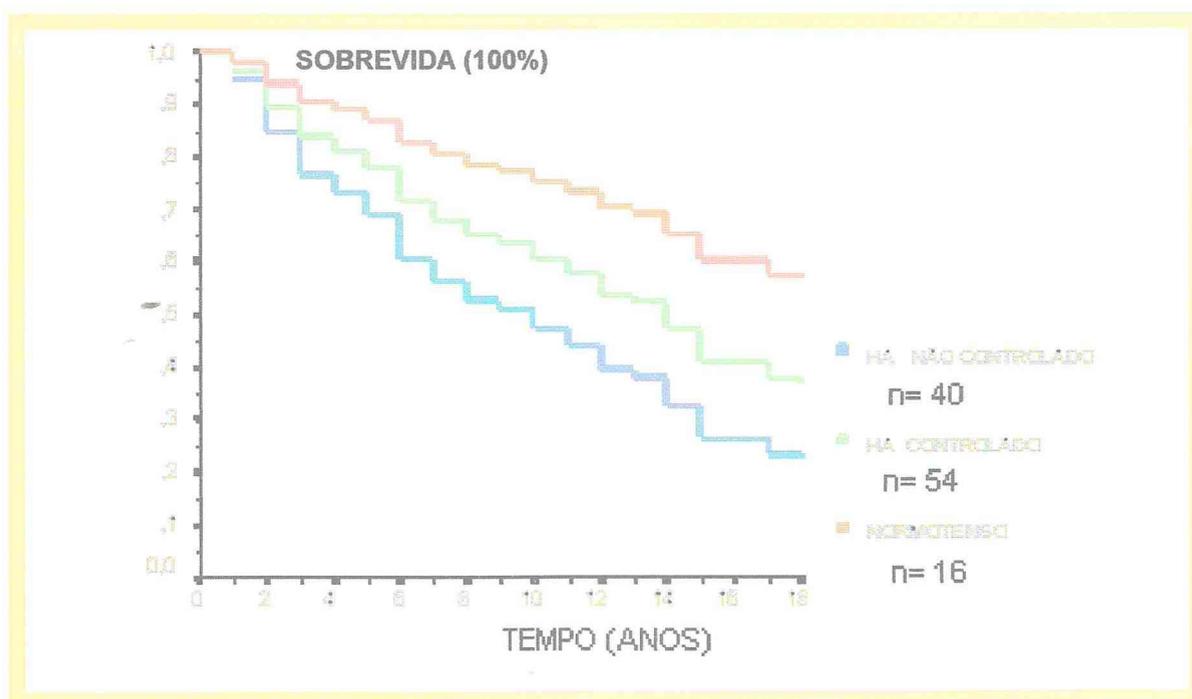
A estimativa da sobrevida, censurando os óbitos ocorridos, permite verificar que o não controle da pressão arterial reduziu de modo mais marcante a sobrevida ( $p= 0,004$ ), representando *odds ratio* de 4,907. Nesta análise, a sobrevida do enxerto em hipertensos controlados é também inferior àquela observada no grupo de normotensos ( $p= 0,05$ ) com *odds ratio* de 2,893, como demonstra a Figura 21.

**Figura 21** – Sobrevida do enxerto, calculada através do método de regressão de Cox, com censura dos óbitos ocorridos em função do comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 273 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



Ao analisar a sobrevida em função da presença de rejeição crônica e de acordo com o comportamento da pressão arterial, verifica-se também menor sobrevida no grupo com pressão arterial não-controlada ( $p= 0,001$ ;  $OR= 2,628$ ) seguida pela sobrevida do grupo com pressão arterial controlada, também inferior à dos indivíduos normotensos ( $p= 0,04$ ;  $OR= 1,176$ ), como é visto na Figura 22.

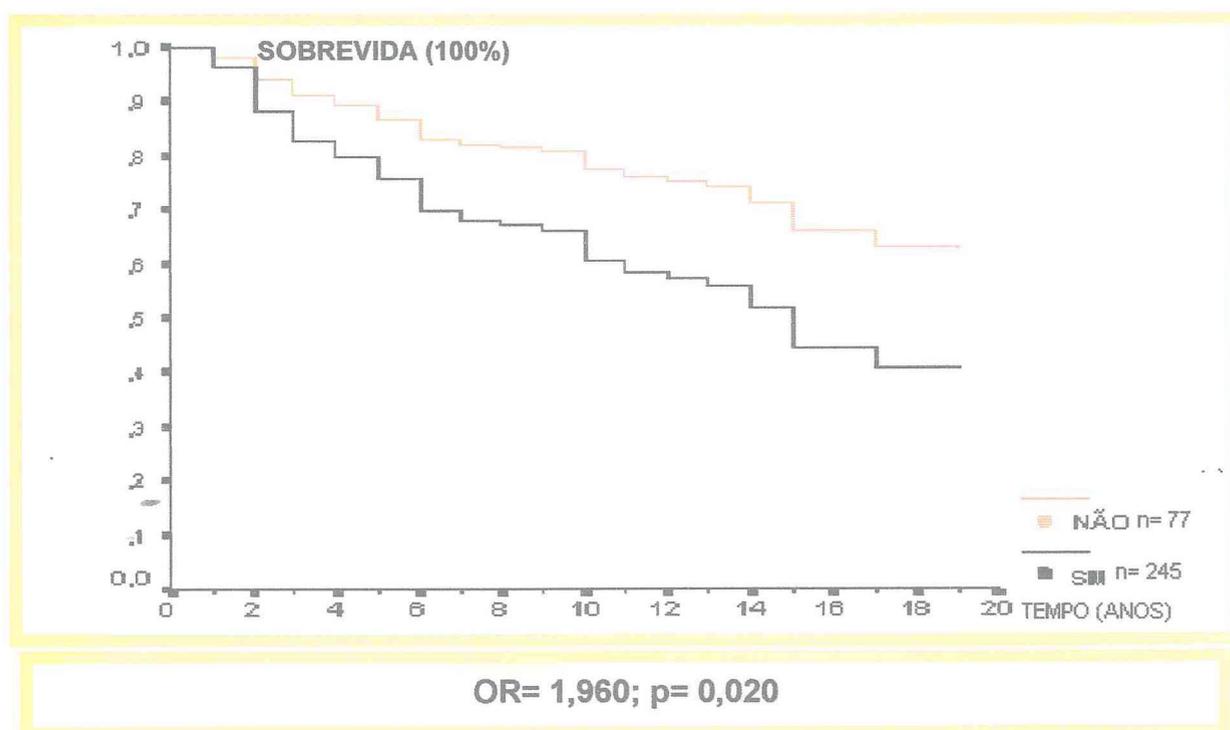
**Figura 22** – Sobrevida do enxerto renal na presença de rejeição crônica, segundo o comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 110 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



● **OR= 1,1760** ● **p= 0,047** ● **OR= 2,628** ● **p= 0,001**

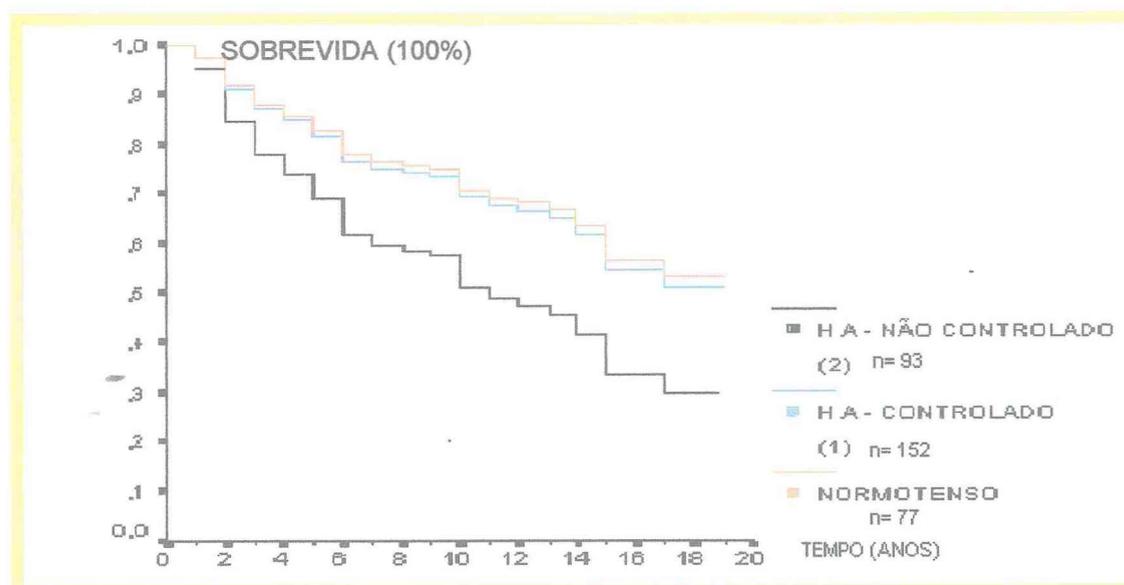
A ocorrência de hipertensão arterial pós-transplante determinou uma redução significativa da sobrevida do enxerto ( $p= 0,02$ ) como mostra a Figura 23.

**Figura 23** – Sobrevida estimada do enxerto renal, de acordo com a ocorrência de hipertensão arterial sistêmica pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



O controle adequado da pressão arterial associou-se a uma sobrevida do enxerto semelhante àquela observada no grupo de receptores normotensos ( $p= 0,819$ ) e a falta de controle da pressão determinou menor sobrevida ( $p= 0,02$ ) e *odds ratio* de 1,93, o que é visto na Figura 24.

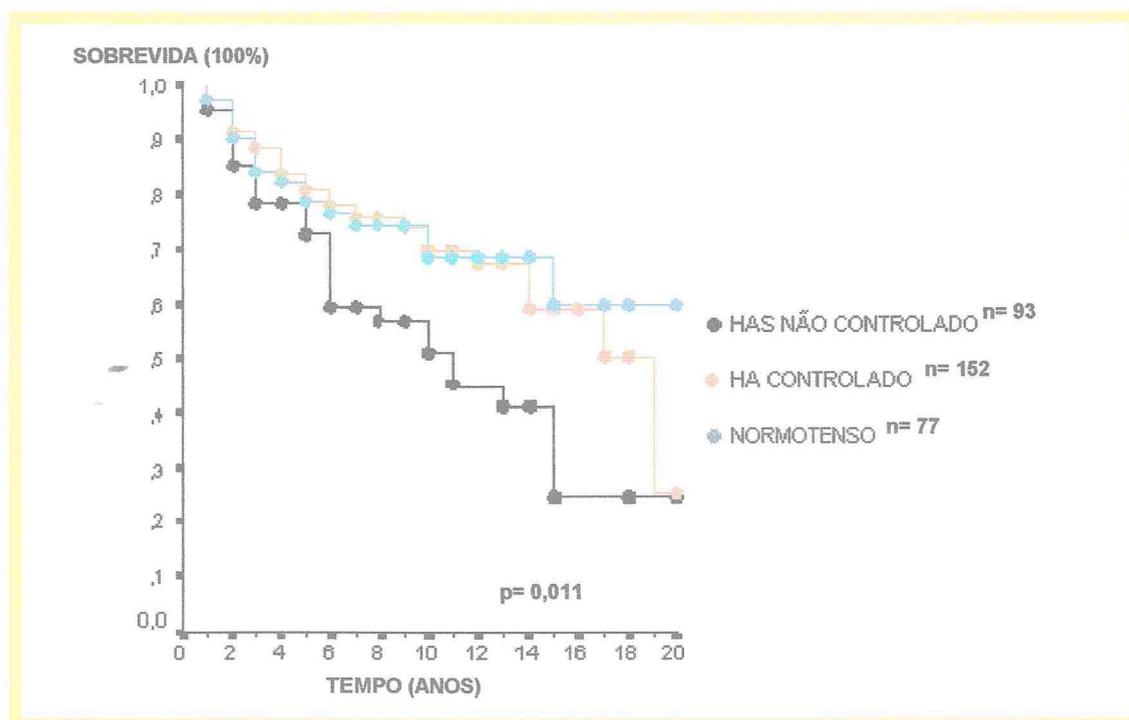
**Figura 24** – Sobrevida do enxerto, calculada através do método de regressão de Cox, de acordo com o comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



(1)  $p= 0,819$ ; (2)  $OR= 1,930$ ;  $p= 0,021$

A sobrevida global do enxerto, avaliada pelo método de Kaplan Meier, dezoito anos após o transplante foi de 61% no grupo normotenso, de 50% no grupo com pressão arterial controlada e de 26% no grupo com pressão arterial não controlada, como representado na Figura 25 ( $p= 0,011$ ).

**Figura 25** – Sobrevida do enxerto, calculada através do método de Kaplan-Meier, de acordo com o comportamento da pressão arterial pós-transplante, em 322 pacientes submetidos a transplante renal no HUPE – UERJ no período de outubro de 1975 a dezembro de 1994.



**$p= 0,011$**

Como parte final da análise, a regressão de Cox, aplicando o método backward stepwise, segundo a estatística de Wald, envolvendo as principais variáveis que estiveram associadas à ocorrência ou comportamento de hipertensão pós-transplante, revelou que na amostra estudada, a ocorrência de hipertensão arterial pós-transplante não controlada foi favorecida por três daqueles fatores: não utilização de cicloporina A no tratamento imunossupressor (OR= 5,556; p= 0,018), presença de hipertensão arterial sistêmica pré-transplante (OR= 8,264; p= 0,004) e proteinúria igual ou superior a 0,2g/24h (OR= 13,541; p< 0,001).

## 5 DISCUSSÃO

Com o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, da tipagem HLA e da imunossupressão farmacológica, o transplante renal passou a ser o tratamento de escolha para pacientes em estágio final de doença renal crônica<sup>(467)</sup>.

Apesar da melhora na sobrevida do enxerto renal, complicações a médio e longo prazo contribuem para o aumento do número de óbitos com enxerto funcionando, sendo esta a principal situação de perda de enxerto nos primeiros cinco anos pós-transplante<sup>(468)</sup>.

A mortalidade por doença cardiovascular em transplante renal é maior do que na população em geral, em qualquer faixa etária, em especial nos adultos jovens, onde o risco é superior a dez vezes<sup>(469)</sup>. A mortalidade por doença coronariana é 25 vezes maior em transplantados renais do que na população em geral, com a mesma idade e sexo<sup>(470)</sup>. Aproximadamente metade dos pacientes transplantados renais já apresentam riscos cardiovasculares, mesmo antes do início do tratamento dialítico<sup>(471)</sup>.

A expectativa de vida de um homem caucasiano entre 25 e 29 anos é estendida entre 11 e 18 anos após o transplante renal, comparado aos 50 anos da população não renal crônica<sup>(472)</sup>.

O prognóstico, a sobrevida do enxerto renal e do paciente, vêm apresentando contínua melhora desde o início dos transplantes<sup>(473-480)</sup>. A sobrevida do enxerto renal, ao final do primeiro ano pós-transplante aumentou, de 50% nos anos setenta, para 95% ao término do século XX. Porém, também houve aumento relativo do número de óbitos com

enxerto funcionante, passando de 23,8% para 37,5% nos últimos trinta anos, com aumento proporcional do óbito cardiovascular. Diminuir o número de óbitos pós-transplante renal está se tornando o meio mais eficaz de aumentar a sobrevida do enxerto<sup>(481)</sup>.

Entre todos os fatores de risco, a HAS é a que mais contribui para o aparecimento de DCV no período pós-transplante renal. A gênese da HAS pós-transplante renal contempla várias etiologias. Apesar de somente um mecanismo iniciar o quadro, a HAS é frequentemente, mantida por fatores múltiplos que interagem entre si<sup>(482)</sup>.

Na população em geral, o não controle da pressão arterial está associado ao risco aumentado de óbito. Tal fato também é verdadeiro para pacientes transplantados renais, o que só reforça a necessidade de controle estrito da pressão arterial neste grupo<sup>(166)</sup>.

A seguir discutiremos os resultados encontrados em nosso estudo e a relação dos mesmos com a gênese ou a perpetuação da HAS pós-transplante, além da contribuição destes para a diminuição da sobrevida do paciente e do enxerto renal.

## 5.1 Sexo

Nessa amostra, o percentual de homens transplantados (59,9%) foi maior que o de mulheres, de modo análogo à maioria das séries<sup>(300, 483)</sup>. Em nosso meio, provavelmente por razões não médicas, parece existir um maior privilégio do receptor do sexo masculino, em detrimento da mulher, quanto à oferta de rim para transplante com doador vivo.

À análise estatística, não revelou associação entre o grau de controle da pressão arterial pós-transplante renal e o sexo do receptor. Outros relatos, porém identificam resultados contraditórios.

Em camundongos espontaneamente hipertensos, a pressão arterial dos machos é maior que a das fêmeas, com o cromossomo Y estando associado à maior prevalência de HAS<sup>(484-486)</sup>. Em outro estudo experimental, o transplante renal cruzado entre machos e fêmeas não produziu alterações nos níveis pressóricos de ambos<sup>(487)</sup>.

Em transplante renal humano, pacientes do sexo masculino necessitaram de um maior número de drogas anti-hipertensivas para o controle da pressão arterial<sup>(171)</sup>. Relatos de Curtis, Luke e Jaquot não identificaram quaisquer relações entre a presença de HAS pós-transplante renal com o sexo do paciente<sup>(185, 196, 488)</sup>.

Apesar de não haver padrão definido para o comportamento pressórico em relação ao sexo, existe consenso que o sexo masculino apresenta maior risco relativo para apresentar complicações cardiovasculares no período pós-transplante renal, assim como na população em geral<sup>(58, 472)</sup>.

Em nossa avaliação, não foi observada diferença na sobrevida estimada do enxerto renal e do receptor entre os dois sexos, devendo ser

lembrado o trabalho de Silbiger, que em 1995, identificou que a progressão de muitas das doenças renais é mais rápida em homens, provavelmente pelo efeito nefroprotetor dos estrógenos<sup>(489)</sup>.

## 5.2 Cor da Pele

A nefroesclerose hipertensiva é a principal causa de IRC na população de raça negra<sup>(171)</sup>. Em nossa amostra houve predomínio de pacientes brancos (63,4%), provavelmente por fatores sócio-culturais e econômicos, e não por menor prevalência dos não brancos nas unidades de tratamento dialítico e nas listas de espera de transplante renal.

Kevin<sup>(483)</sup>, em 2000, relata uma frequência ainda maior de brancos, receptores de enxerto renal, 71,5% de 277 pacientes, em uma região dos Estados Unidos da América onde a prevalência de negros é bem maior do que os 23,8% da amostra.

O menor número de transplantes renais, em receptores não brancos assim como, o maior tempo de espera na lista para transplante com doadores cadáver, melhora artificialmente a sobrevida dos negros em tratamento dialítico<sup>(490)</sup>.

A prevalência de normotensão, HAS controlada ou não controlada, apresentou, em nosso trabalho, valores semelhantes entre os grupos branco e não branco, de modo análogo aos achados de Scantlebury<sup>(171)</sup>, em 1993. Neste mesmo trabalho foi demonstrado haver apenas maior necessidade de drogas anti-hipertensivas no grupo não branco (2,2 vs.1,9). Achados de First<sup>(491)</sup>, em 2001, evidenciaram que a pressão arterial média, no período pós-transplante renal, foi maior em não brancos ( 98,7 mmHg ) do que em brancos ( 95,7 mmHg ).

Cosio<sup>(492)</sup>, em 1995, estudou a interrelação entre a cor da pele, o papel da HAS e a sobrevida do enxerto renal. Neste grupo a prevalência de HAS em brancos (26%) e não brancos (33%) também foi

semelhante, porém, com valores bem inferiores aos encontrados em nossa amostra.

Isaacs<sup>(493)</sup>, em 1999, relata que dos pacientes transplantados renais que desenvolveram rejeição crônica, os não brancos evoluem mais rapidamente para a perda do enxerto.

Em nossa casuística, receptores não brancos apresentaram menor sobrevida estimada do enxerto (  $p=0,016$  ;  $OR=1,665$  ). Cosio e colaboradores<sup>(492)</sup>, em 1995, obtiveram resultados semelhantes, ao observarem que pacientes da raça negra apresentavam maior risco de perda do enxerto (  $p=0,007$  ) .

### 5.3 Proteinúria

A presença de proteinúria persistente e maior ou igual a 200 mg em nosso estudo (61,3%) é superior aos valores registrados na literatura, 9% a 41%<sup>(360)</sup>. Esta diferença existe, principalmente, por adotarmos níveis de normalidade inferiores aos 500 mg empregados na maioria dos estudos.

A presença de proteinúria minimamente alterada, constitui fator independente que favorece o desenvolvimento de lesões túbulo-intersticiais, guardando relação direta com a perda progressiva da função do enxerto renal<sup>(494)</sup>.

No grupo de pacientes que não obtiveram controle adequado da pressão arterial no período pós-transplante renal, 77,5% apresentaram proteinúria persistente e elevada ( $p < 0,001$ ). Devendo ser lembrado que o não controle da pressão arterial contribui para o aumento da velocidade de perda da função do enxerto renal<sup>(166, 483)</sup>. A proteinúria é também fator de risco associado à HAS e à hiperlipidemia pós-transplante renal, com conseqüente aumento da mortalidade cardiovascular<sup>(495)</sup>.

A presença de proteinúria pode indicar, de modo antecipado, doença cardiovascular generalizada, em particular doença isquêmica miocárdica, mesmo naqueles pacientes sem DCV prévia<sup>(58)</sup>.

Em nosso trabalho a sobrevida estimada do enxerto foi menor no grupo com proteinúria igual ou superior a 200mg/24h ( $p < 0,001$ ) e a presença de proteinúria corresponde a um *odds ratio* de 2,284. Fresnedo e colaboradores<sup>(372)</sup>, em 2002, adotando como limite da normalidade, proteinúria menor que 0,5 g, apresentaram resultados semelhantes com risco relativo de perda do enxerto de 4,81 no grupo com proteinúria.

Fresnedo e colaboradores<sup>(496)</sup>, em 2002, relataram que a sobrevida do enxerto renal aos 5 e aos 10 anos, nos grupos com proteinúria menor que 500mg ou maior ou igual a 0,5 g foi 90%, 60%, 80% e 25% respectivamente. No grupo com proteinúria maior ou igual a 0,5 g, a principal causa de óbito foi a doença cardiovascular (35% vs. 25%), em comparação ao grupo com proteinúria inferior, com um risco relativo de óbito de 1,92 para pacientes com proteinúria anormal.

## 5.4 Rejeição (imunológica) do enxerto renal

A rejeição imunológica, aguda ou crônica, é a causa mais freqüente de falência do enxerto renal<sup>(497)</sup>.

Em nossa avaliação, a ocorrência de rejeição aguda, 53,1%, foi bastante elevada. Guttman e colaboradores<sup>(498)</sup>, em 1998, após revisão da literatura, identificaram que a prevalência de rejeição aguda do enxerto renal situa-se entre 27% e 44%. Nossos valores são superiores, pois analisamos transplantes realizados nas décadas de 70 a 90.

Ianhez<sup>(499)</sup>, em 1993, estabeleceu conexão entre rejeição crônica e episódios de rejeição aguda celular isolada ou associada à rejeição vascular aguda. Foi sugerido que a associação resulta do controle inadequado dos episódios de rejeição aguda pelos imunossupressores disponíveis atualmente. Nossos dados guardam o mesmo significado, pois não somente a rejeição celular aguda esteve associada à rejeição crônica ( $\chi^2=39,18$ ;  $p<0,001$ ), como também os pacientes que apresentaram mais de um episódio de rejeição aguda estiveram mais propensos a evoluir com rejeição crônica ( $\chi^2=49,78$ ;  $p<0,001$ ). Almond<sup>(500)</sup>, em 1993, também constatou a associação entre o número de episódios de rejeição celular aguda e a rejeição crônica.

Kasike e colaboradores<sup>(472)</sup>, em 1996, observaram que dois ou mais episódios de rejeição aguda estiveram associados a um maior risco de isquemia miocárdica, provavelmente pelo dano endoepitelial ou pela necessidade de altas doses de corticosteróides<sup>(467)</sup>. O enxerto renal pode iniciar um processo imune com capacidade de generalização e acometimento vascular extra-renal<sup>(501, 502)</sup>. Kasike e colaboradores<sup>(194,</sup>

<sup>472)</sup>, em 1996 e 1998, em análise retrospectiva, encontraram associação entre o número de episódios de rejeição aguda e o risco de DCV pós-transplante, independente da função do enxerto renal, proteinúria e HAS.

Em nossa avaliação, 34,2% dos pacientes evoluíram com rejeição crônica. Esta análise considerou todos os pacientes da amostra, inclusive os que evoluíram com perda do enxerto por óbito. Tilney<sup>(503)</sup>, em 1991, estimou que as perdas de enxerto renal por rejeição crônica, quando o óbito é excluído, são de aproximadamente 25%.

A ocorrência de rejeição aguda do enxerto renal não esteve associada ao comportamento pressórico no período pós-transplante, em nossas observações ( $\chi^2=2,41$ ;  $p=0,3$ ). Porém, a ocorrência e um maior número de episódios de rejeição aguda, esteve associada a uma maior probabilidade de perda do enxerto renal,  $OR=2,154$  e  $OR=4,037$ , respectivamente. Mange e colaboradores<sup>(483)</sup>, em 2000, também identificaram, após análise multivariada, que o risco de perda do enxerto renal, era maior em pacientes que apresentaram episódios de rejeição aguda ( $OR=2,65$ ;  $p=0,01$ ).

Em nosso estudo, a presença de rejeição crônica parece associada ao grau de controle da pressão arterial pós-transplante renal. Dos pacientes com rejeição crônica, 36,5% apresentaram HAS não controlada, enquanto somente 14,5% eram normotensos ( $\chi^2=9,5$ ;  $p=0,009$ ). Estes valores revelam a íntima ligação entre a presença de HAS no período pós-transplante renal e a prevalência de rejeição crônica. A frequência de HAS, em pacientes portadores de rejeição crônica, se aproxima de 90%, sendo superior aos 50%, presentes em média, em todo o grupo de transplantados renais<sup>(159, 257)</sup>. Kasiske e colaboradores<sup>(256)</sup>, em 1991, demonstraram que o número de drogas anti-

hipertensivas e o grau de HAS pós-transplante se correlacionavam de modo direto com o dano histológico produzido pela rejeição crônica.

Em nossa amostra, a razão de verossimilhança para perda do enxerto renal, em pacientes portadores de rejeição crônica e HAS controlada ou HAS não controlada foi de 1,17 ( $p=0,047$ ) e 2,68 ( $p=0,001$ ), respectivamente. Tais dados sugerem que a associação de HAS controlada, e, principalmente, HAS não controlada, à rejeição crônica confere um pior prognóstico do enxerto a médio e longo prazo.

Hostetter e colaboradores<sup>(257)</sup>, em 1991, demonstraram que o declínio na função renal, estimado pela creatinina sérica, se correlacionou com o nível de pressão diastólica, fazendo que os níveis de pressão arterial não estivessem somente ligados ao grau de dano histológico do enxerto renal.

A presença de HAS e proteinúria são frequentes em pacientes com quadro de rejeição crônica. Apesar da proteinúria ser geralmente modesta na rejeição crônica, também é um fator de risco para a progressão para a IRC em fase final, de modo análogo a outras glomerulopatias<sup>(256, 504, 505)</sup>. O valor prognóstico da proteinúria para a perda do enxerto renal é mais evidente a partir do segundo ano de transplante<sup>(506)</sup>. Níveis de proteinúria superiores a um grama em 24 horas estão associados ao grau das lesões histológicas produzidas pela rejeição crônica, especialmente espessamento vascular, fibrose intersticial e reduplicação de membrana basal glomerular<sup>(256)</sup>. First<sup>(504)</sup>, em 1984, demonstrou ainda que três quartos (3/4) dos pacientes com proteinúria superior a dois gramas em 24 horas evoluem em um ano com perda do enxerto renal.

Uma vez que os dados mencionados suportam nossos achados, a projeção da sobrevida do enxerto renal acometido por rejeição crônica foi extremamente diminuída em nossa avaliação, com um risco relativo de perda do enxerto renal de 5,343 ( $p < 0,001$ ). A presença de proteinúria maior ou igual a 200 mg associada à rejeição crônica conferiu um *odds ratio* de perda do enxerto renal de 2,99 ( $p = 0,001$ ) na comparação com pacientes com proteinúria menor que 0,2 g em 24 horas.

Para dirimir dúvidas, sobre o impacto do não controle da pressão arterial na sobrevida do enxerto renal. Opelz e colaboradores<sup>(166)</sup>, em 1998, retiraram de um total de 30.000 pacientes, um grupo que não necessitou de terapia imunossupressora adicional, por não ter apresentado crises de rejeição aguda. O objetivo era saber se a HAS era meramente um marcador de lesão do enxerto renal, ou se o não controle da pressão arterial estaria associado, de modo insuspeito, à diminuição da sobrevida do enxerto renal. O resultado foi, extremamente esclarecedor, verificando-se que pacientes livres de rejeição, porém hipertensos não controlados, apresentam menor sobrevida do enxerto renal.

A dissociação de episódios de rejeição imunológica e não controle da pressão arterial, não implica necessariamente que quando presentes em um único paciente, não possam ter suas ações deletérias amplificadas, de modo análogo ao que acontece no modelo de hipertensão arterial de Goldblat superimposto por glomerulonefrite induzida por anticorpos anti-membrana basal glomerular<sup>(507)</sup>. O modelo determina no enxerto renal, acometido por um processo de vasculite imunológica, um dano maior pela susceptibilidade a agressões mecânicas do não controle da pressão arterial.

## 5.5 Tempo de tratamento dialítico, prevalência de HAS pós-transplante e óbito por doença cardiovascular

Em nosso trabalho, o tempo de tratamento dialítico não exerceu influencia sobre a prevalência de HAS pós-transplante renal. A literatura médica associa tempos prolongados em diálise com maior prevalência de DCV no período pós-transplante, particularmente quando a pressão arterial não é adequadamente controlada<sup>(508, 509)</sup>. Cosio e colaboradores<sup>(510)</sup>, em 1998, analisando o tempo em tratamento dialítico e a sobrevida do paciente em transplante renal, obtiveram relação inversamente proporcional; Somente 7% dos pacientes que não fizeram terapia dialítica evoluíram com complicações cardiovasculares, contra 23% daqueles em tratamento até por dois anos e 41% dos pacientes com mais de três anos, sugerindo ainda que os riscos cardiovasculares iniciais são adquiridos pelos pacientes renais crônicos ainda antes do início do tratamento dialítico. Mange e colaboradores, em 2001<sup>(511)</sup>, em estudo retrospectivo, analisaram 8000 pacientes transplantados sem tratamento dialítico prévio e identificaram uma sobrevida melhor em 52% dos pacientes ao final do primeiro ano pós-transplante quando comparados aos que foram submetidos à hemodiálise ou diálise peritoneal. Tal fato pode ser secundário a um maior estímulo do sistema imune em pacientes cronicamente submetidos a tratamento dialítico.

Forsythe<sup>(512)</sup>, em 2001, relata que o tratamento dialítico acelera o desenvolvimento de doença cardiovascular, onde a hipertrofia ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca congestiva e a miocardiopatia dilatada, têm associação direta com a presença e o não controle da pressão arterial, sendo portanto preditores de

morbimortalidade em diálise e em transplante renal. Estes achados também foram compartilhados por Ponticelli, em 2002<sup>(513)</sup>.

Somente 12,2% dos óbitos de nossos pacientes aconteceram por DCV. Uma explicação plausível se prende ao fato da avaliação acontecer desde a metade da década de 70, onde as causas infecciosas apresentavam maior prevalência, e os pacientes eleitos para os transplantes passarem por uma seleção mais rigorosa, com os portadores de cardiopatia não constando das listas de espera de rim para transplante. Esta seleção, explica em parte, a baixa prevalência de óbitos por doença cardiovascular em nossa amostra, e podendo ter também contribuído para o fato de não havermos identificado, na amostra, associação entre tempo de diálise e prevalência de HAS pós-transplante.

## 5.6 Índice de massa corporal

O índice de massa corporal, no período pré-transplante renal não esteve associado à prevalência da HAS em nenhum momento do estudo.

Essa variável no período pós-transplante renal, esteve associada, de modo direto e proporcional, à prevalência e controle da pressão arterial. Em nossa amostra todos os pacientes com IMC maior que 30 Kg/m<sup>2</sup> foram classificados como hipertensos.

Johnson e colaboradores<sup>(514)</sup>, em 2002, analisando 493 pacientes, não encontraram diferenças na prevalência de HAS nas diferentes classes de IMC, ou na mortalidade geral ou por DCV, além de identificar índices semelhantes na sobrevida do enxerto renal comparável. Estes resultados podem estar ligados a uma igualdade de prevalência semelhante de HAS em todos os grupos.

Estas assertivas não são verdadeiras em toda a literatura. Jacobs e colaboradores<sup>(515)</sup>, em 1995, identificaram que o grupo de pacientes que mais apresenta complicações cardiovasculares pós-transplante renal é o de obesos, principalmente aqueles com ganho de peso superior a 10% após o primeiro ano de transplante. Meier-Kriesche e colaboradores<sup>(293)</sup>, em 1999, detectaram melhor sobrevida do enxerto renal em pacientes magros (IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>), assim como Gill e colaboradores<sup>(292)</sup>, em 1993, também identificaram que pacientes obesos apresentam menor sobrevida em relação aos não obesos e com sobrepeso. É provável que estes resultados estejam comprometidos com a época de estudo, ou seja, início dos anos setentas e fim dos oitentas.

Em nossa avaliação o índice de massa corporal pós-transplante renal não exerceu influência na sobrevida do paciente ou do enxerto renal, embora a análise possa ter sido prejudicada por dados incompletos da amostra.

## 5.7 Imunossupressão com ciclosporina A

No grupo de pacientes tratados com ciclosporina A observou-se maior frequência de hipertensos controlados (52,8% vs. 40,4%) e um menor número de pacientes hipertensos não controlados (24,4% vs. 34,2%), ( $p=0,03$ ).

A literatura descreve a associação entre a presença de HAS e o uso crônico de ciclosporina A, também relacionado ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (38% vs. 8%), assim como à ausência de descenso noturno da pressão arterial<sup>(516)</sup>, fato que magnifica os efeitos da HAS sobre os órgãos alvo<sup>(517)</sup>.

A conversão de ciclosporina A para azatioprina e prednisolona é citada como causa de redução da pressão arterial média de pacientes transplantados renais<sup>(30)</sup>. Hricik e colaboradores<sup>(183)</sup>, em 1992, demonstraram que após a retirada dos esteróides do esquema imunossupressor em transplantados renais, também houve redução da pressão arterial, diminuindo assim o papel de importância maior da ciclosporina A na gênese de HAS pós-transplante renal.

Em nossos resultados, a utilização de ciclosporina A esteve associada a um melhor controle da pressão arterial, o que pode parecer um contrasenso. É possível supor que o grupo de pacientes que fez uso de ciclosporina A apresentou menor frequência de rejeição e, por este motivo, um melhor controle da pressão arterial.

O uso de ciclosporina A não alterou a projeção da sobrevida do paciente ou do enxerto renal, de modo análogo aos relatos de Isoniemi e colaboradores<sup>(341)</sup>, em 1994, que não constataram quaisquer diferenças na sobrevida do paciente e do enxerto renal, após quatro anos de

transplante, quando foram comparados esquemas de imunossupressão com ou sem ciclosporina A.

## 5.8 Tipo de doador

Opelz<sup>(518)</sup>, em 1993, revisitou o sistema HLA em transplante renal, confirmando que a sobrevida do enxerto a longo prazo é maior quanto melhor for o grau de compatibilidade. Terasaki e colaboradores<sup>(519)</sup>, em 1997, identificaram que a sobrevida do enxerto renal, medida pela meia vida, foi de 8,6 anos para enxertos provenientes de doadores cadáver, 12,1 anos para doadores vivos relacionados e 23,6 anos para HLA idênticos. Estimativa semelhante foi por nós encontrada, com diferença significativa na sobrevida do enxerto renal entre transplantes com doadores idênticos, haplo-idênticos e doadores cadáver ( $p=0,069$ ), ou vivos HLA distintos ( $p=0,002$ ).

Em nossa amostra, o não controle da pressão arterial esteve associado aos transplantes com enxertos oriundos de doadores cadáver ou vivos HLA distintos, em comparação aos idênticos e haplo-idênticos, ( $p=0,04$ ).

O não controle da pressão arterial, a incompatibilidade HLA e a diminuição da sobrevida do enxerto renal podem estar imbricados em uma relação de causa e efeito. Neste estudo não teremos a dimensão exata do impacto de cada variável na velocidade de diminuição da sobrevida do enxerto renal, entretanto, de modo independente, o não controle da pressão arterial é preditor de pior prognóstico, quando comparado à normotensão ou à HAS controlada.

## 5.9 Causa de doença renal crônica, prevalência de HAS pré-transplante e comportamento pressórico pós-transplante renal

Em nosso estudo, pacientes que tiveram como doença renal primária a nefrosclerose hipertensiva evoluíram no pós-transplante com menor frequência de normotensão, quando comparados a todas as outras causas de IRC (10% vs. 26,5%).

A presença de HAS no período pré-transplante renal não exerceu influência na sobrevida do enxerto, o que reforça a idéia da importância singular do controle efetivo da pressão arterial pós-transplante renal.

Como descrito, atenção especial deve ser prestada aos portadores de nefrosclerose hipertensiva, pois no período pós-transplante renal, aproximadamente metade destes pacientes apresentará complicações cardiovasculares<sup>(58)</sup>.

## 5.10 Idade do paciente ao transplantar

Relatos de Curtis, Luke e Jaquot não apresentam quaisquer relações entre a presença de HAS pós-transplante renal e a idade do paciente por ocasião do transplante<sup>(185, 196, 491)</sup>. Nossos dados, porém, são diferentes, onde os pacientes com idade superior a 42,1 anos apresentaram maior frequência de hipertensão arterial não controlada, quando comparado àqueles com idade inferior a 25,5 anos (30,9% vs. 16,3%), (  $p=0,032$ ).

Pacientes com idade superior a 50 anos à época do transplante, apresentam maior probabilidade de falência precoce do enxerto renal quando comparados a pacientes mais jovens. Tal fato perdeu a força após o amplo uso da ciclosporina A<sup>(513)</sup>. Fato oposto foi por nós observado, onde pacientes mais jovens, com idade inferior a 25,5 anos, apresentaram maior índice de retorno ao tratamento dialítico, quando comparados aos com idade superior a 42,1 anos (22,5% vs. 9,9%), ( $p=0,05$ ). Outro fator que pode influenciar a sobrevida, e que não constituiu objetivo deste trabalho, é a idade dos doadores, como mostrado por Isoniemi e colaboradores<sup>(341)</sup>, o grupo de receptores que evoluiu de modo mais rápido para a IRC, apresentava doadores com média de idade 6,6 anos maior.

### 5.11 Sobrevida do enxerto renal e controle da pressão arterial

Em nossa avaliação, houve um pequeno aumento da prevalência da HAS do período pré-transplante renal para o pós-transplante renal (70,8% vs. 76,1%). Porém, o não controle da pressão arterial, 38% dos hipertensos, se mostrou bastante elevado.

*The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Diagnosis of High Blood Pressure – JNC VI*” identificou que, apesar da elevada prevalência e complicações associadas à HAS, o controle da pressão arterial era inadequado, já que somente 27% dos pacientes possuíam níveis pressóricos dentro dos padrões da normalidade<sup>(425)</sup>.

O nível pressórico é importante preditor de doença renal crônica em fases tardias do transplante renal<sup>(31)</sup>. O interessante desta observação reside no fato que a pressão arterial é uma variável que pode ser controlada, ao contrário de outras estabelecidas e imutáveis: idade, cor da pele e sexo<sup>(166)</sup>. O tratamento efetivo da HAS está associado à diminuição da morbi-mortalidade em transplante renal<sup>(491)</sup>.

Opelz e colaboradores<sup>(222)</sup>, em 1998, em avaliação singular, com 29.751 pacientes, observaram uma associação importante entre elevação da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e diminuição da sobrevida do enxerto renal, de modo independente do uso de medicações anti-hipertensivas. Neste mesmo estudo, 55% dos receptores de enxerto renal provenientes de doadores cadáver tinham pressão arterial sistólica ao final do primeiro ano pós-transplante, maior

que 140 mmHg, valor que pode ser considerado alto se comparado à literatura.

Em nosso trabalho a perda do enxerto renal teve razão de verossimilhança de 1,960 para os pacientes hipertensos quando comparados aos normotensos ( $p=0,02$ ) e pacientes hipertensos controlados apresentaram risco de perda do enxerto renal semelhante aos normotensos. Existe, porém, diferença significativa ( $p=0,021$ ), na sobrevida do enxerto renal dos pacientes hipertensos não controlados, quando comparados aos hipertensos controlados, onde o índice de verossimilhança de perda do enxerto renal foi de 1,930. Resultados semelhantes aos nossos foram obtidos por Mange<sup>(483)</sup>, em 2000, que após avaliação de 277 receptores de transplante renal com doador cadáver, verificou que o risco relativo de perda do enxerto associado ao não controle da pressão arterial sistólica, diastólica e média foi de 1.12, de 1.45 e de 1,33, respectivamente.

Ponticelli<sup>(521)</sup>, em 1993, utilizando o inverso da creatinina como marcador de função renal, identificou que a perda do enxerto renal ao final do primeiro e do quinto ano, foi maior nos pacientes hipertensos não controlados, quando comparado àqueles normotensos e ao grupo com pressão arterial controlada com drogas anti-hipertensivas.

Cheigh<sup>(522)</sup>, em 1996, demonstrou que a sobrevida do enxerto renal dez anos após o transplante, em normotensos, hipertensos controlados e hipertensos não controlados foi de 81%, 58% e 50%, respectivamente.

Resultados promissores em pacientes com doença renal primária, onde a deterioração da função renal foi significativamente

minorada pela redução agressiva da pressão arterial, permitem propor estudo prospectivo com o mesmo objetivo em transplante renal<sup>(373)</sup>.

Além da relação existente entre o controle da pressão arterial e a sobrevida do paciente e do enxerto renal, este estudo deixa um questionamento de ordem prática: qual é a pressão arterial ótima para pacientes submetidos a tratamento dialítico ou para transplantados renais? Visto que o tema HAS e transplante renal é bastante amplo e ainda não inteiramente compreendido, requerendo esforços concentrados com o objetivo final de não somente dar anos e vida, mas, sobretudo, qualidade de vida aos anos dos pacientes portadores de doença renal crônica e receptores de transplante renal.

## 6 CONCLUSÕES

01- A prevalência da HAS pós-transplante na amostra estudada foi 76,1%, e em 38% destes não foi verificado controle efetivo da pressão arterial.

02- Classificado o comportamento da pressão arterial pós-transplante em três grupos, verificou-se a seguinte distribuição: normotensos - 23,9%, hipertensos controlados – 47,2% e hipertensos não controlados – 28,9%.

03- A ocorrência de hipertensão arterial pós-transplante e/ou a distribuição dos receptores nos três grupos de comportamento da pressão arterial pós-transplante esteve associada com os seguintes fatores: tipo de doador; presença de nefroesclerose hipertensiva como doença renal primária; ocorrência de HAS no período dialítico pré-transplante; idade do paciente ao transplantar; utilização de ciclosporina A no tratamento imunossupressor; índice de massa corporal pós-transplante renal; ocorrência de rejeição crônica; ocorrência de proteinúria igual ou maior que 200 mg/24h.

04- A ocorrência de HAS pós-transplante determinou uma redução significativa da sobrevida do enxerto renal.

05- A sobrevida do enxerto renal de hipertensos controlados foi semelhante à de receptores normotensos e significativamente superior à de hipertensos não controlados.

06- Os seguintes fatores, associados a ocorrência de hipertensão arterial, influenciaram na freqüência de pacientes hipertensos não controlados: presença de hipertensão arterial pré-transplante, não utilização de ciclosporina A no tratamento imunossupressor e proteinúria superior ou igual a 0,2g/24h.

## 7 REFERÊNCIAS

01. DAURGIDAS, J. T; BLAKE, P. G; ING, T. S. **Handbook of Dialysis**. 3.<sup>a</sup> ed. Philadelphia-USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
02. LUKE, R. G. et al. Mechanisms of posttransplant hypertension. In: **THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION CONGRESS, 1985. Proceedings...** , 1985 .
03. CURTIS, J. J. Hipertension Following Kidney Transplantation. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 23, n.º 3, p. 471-475, 1994.
04. BACHY, C.; ALEXANDRE, G. P. J.; DE STRIHOU, C.; VAN, Y. Hypertension after renal transplantation. **Br. Med. J.**, v. 2, p. 1287-1289, 1976.
05. QUALHEIM, R. E. et al. Changing patterns of end-stage renal disease due to hypertension. **Am. J. Kidney Dis.**, v. XVIII, n.º 3, p. 336-343, 1991.
06. DANNENBERG, A. L. et al. Progress in the battle against hypertension: changes in pressure levels in the United States from 1960 to 1980. **Hypertension**, v. 10, p. 226-233, 1987.
07. NATIONAL CENTER FOR HEART STATISTICS. **Blood pressure levels in persons 18-74 years of age in 1976-1980 and trends in blood pressure from 1960 to 1980 in the united states**. Vital and health statistics series II, N.º 234. DHHS. Pub. N.º (PHS) 86-1684. Public Health Service. Washington, DC., US Government Printing Office. July, 1986, 68 p.
08. RODBY, R. A.; VONESH, E. F.; KORBET, S. M. Blood pressures in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 23, n.º 3, p. 401-411, 1994.
09. HELD, P. J. et al. Survival and mortality. Excerpts from United States renal data system 1990 annual report. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 16, suppl. 2, p. 44-52, 1990.
10. BRINGER, H. et al. **THE EUROPEAN DIALYSIS & TRANSPLANT ASSOCIATION CONGRESS, 1980. Proceedings...**, 1980.v. 17, p.2-86.

11. IBELS, L. S. et al. Deaths from occlusive arterial disease in renal allograft recipients. **Br. Med. J.**, v. 3, p. 552-554, 1974.
12. SANDERS, C. E.; CURTIS, J. J. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. **Kidney Int.**, vol 48 sup 52 , p. S43-S47, 1995.
13. JAROWENKO, M. K. et al. Influence of cyclosporine on posttransplant blood pressure response. **Am. J. Kidney Dis.**, v. X, p. 98-103, 1987.
14. SCHLESSINGER, S.D. et al. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. **Am. J. Kidney Dis.**, v.23, nº 5, p. 655-660, 1984.
15. ROSTAND S. G. et al. Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 306, p. 1276-1279, 1982.
16. SUGIMOTO, T.; ROSANSKY, S. G. The incidence of treated end-stage renal disease in the eastern United States 1973-1979. **Am. J. Pub. Health**, v. 74, p. 14-17, 1984
17. WELLER, J. M. et al. End-stage renal disease in Michigan. Incidence, underlying causes, prevalence and modalities of treatment. **Am. J. Nephrol.**, v. 5, p. 84-95, 1985.
18. MCCLELLAN, W.; TUTTLE, E. ISSA, A. Racial differences in the incidence of hypertensive end-stage renal disease (ESRD) are not entirely explained by differences in the prevalence of hypertension. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 12, p. 285-290, 1988.
19. TIERNEY, W. M.; MACDONALD, C. J.; LUFT, F. C. Renal disease in hypertensive adults: Effect of race and type II diabetes mellitus. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 13, p. 485-493, 1989.
20. THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL INSTITUTES OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASE. US RENAL DATA SYSTEM. **Annual Data Report**. Betesda (MD) ,2001.
21. KAPLAN, N. M. **Clinical Hypertension**. Baltimore: Williams & Wilkins, 6.<sup>a</sup> ed, 1994.
22. MAMMEN, N.I.; et al. Aspects of hypertension in renal allograft recipients: a study of 1000 live renal transplants. **British Journal of Urology**, v.71, p.256-258, 1993.
23. RAO, T. K.; et al. Relationship of renal transplantation to hypertension in end-stage renal failure. **Arch. Med.**, v. 138, p. 1236-

1241, 1978.

24. BRENNER, B. M.; MEYER, T.W.; HOSTETTER, T. H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging renal ablation, and intrinsic renal disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 307, p. 652, 1982.
25. YOSHIDA, Y.; FOGO, A.; ICHIKAWA, I. Glomerular hemodynamic change versus hipertrophy in experimental glomerular sclerosis. **Kidney Int.**, v. 35, p. 654-660, 1989.
26. HENRICH, W. L. **Principles and Practice of Dialysis**. Baltimore-USA: Williams & Wilkins, 1994.
27. SCHRIER, R. W.; GOTTSCHALK, C. W. **Diseases of the kidney**. United States of America: Little Brown and Company, Fifth edition, 1993,.
28. FABREGA, A. J.; LOPEZ, B. M.; GONZALEZ, S. Problems in the long-term renal allograft recipient. **Crit. Care Clin.**, v. 6, p. 979-1005, 1990.
29. RAINE, A. E. G.; LEDINGHAM, J. G. G. Cardiovascular complications after renal transplantation. In:\_\_\_\_\_. **Kidney transplantation: Principles and practice**. 2.<sup>a</sup> ed. London, Orlando: Grune & Stratton, 1984. cap. 22, p. 469-487.
30. CHAPMAN, J. R. et al. Hypertension after renal transplantation. **Transplantation**, v. 43, n.º 6, p. 860-864, 1987.
31. VAN, Y. S. C.; VERCERSTRAETEN, P.; WAUTHIER, M. in HAMBURGER, J. CROSNIER, J. GRUNFIELD, J. et al. Prevalence, etiology, and treatment of late post transplant hypertension. **Nephrol.**, v. 12: p. 41-60, 1983.
32. JUNAID, A. et al. Physiological and structural responses to chronic experimental renal allograft injury. **Am. J. Physiol.**, v. 267, p. F102-F107, 1995.
33. MCKENZIE, H. S. et al. Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcome in rats. **J. Clin. Invest**, v. 94, p. 2148-2152, 1994.
34. TRIPATHI, K.; PRAKASH, J. Refractory hypertension in transplant recipients. **Transplant. Proc.**, v. 24, n.º 5 (october), p.1790, 1992.
35. SÁNCHEZ, J. Risk factors and prognostic significance of hypertension after renal transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 24, n.º

- 6 (December), p. 2738-2739, 1992.
36. DIVISION OF NEPHROLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY OF MINNESOTA COLLEGE OF MEDICINE, HEPARIN COUNTY MEDICAL CENTER. Possible causes and consequences of hypertension in stable renal transplant patients. **Transplantation**, v. 44, n.º 5, p. 639-642, 1987.
  37. SHU, K. H. et al. Hypertension following successful renal transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 24, n.º 4, p. 1583-1584, 1992.
  38. LEGENDRE, C. et al. Hypertension in kidney transplantation. **Klin. Wochenschr.**, v. 67, p. 919-922, 1989.
  39. WAUTHIER, N. et al. Prevalence and causes of hypertension late after renal transplantation. **Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.**, v. 19, p. 566-571, 1982.
  40. LUKE, R. G. Hypertension in renal transplant recipients. **Kidney Int.**, v. 31, p. 1024-1037, 1987.
  41. LASKOW, D. A.; CURTIS, J. J. Post-transplant hypertension. **Am. J. Hypertens.**, v. 3, p. 721-725, 1990.
  42. HAMILTON, D. V. et al. Hypertension in renal transplant recipients on cyclosporine A and corticosteroids and azathioprine. **Transplant. Proc.**, v. 14, p. 597-600, 1982.
  43. CURTIS, J. J. Cyclosporine-induced hypertension In: LARAGH, J. H.; BRENNER, B. M. Eds. **Hypertension pathophysiology: Diagnosis and management**. New York: Raven Press. Ltd: 1990, p. 1829-1835.
  44. OLIVARI, M. T.; ANTOLICK, A.; RING, W. Arterial hypertension in heart transplant recipients treated with triple-drug immunosuppressive therapy. **J. Heart Transplant.**, v. 8, p. 34-39, 1989.
  45. FRIST, W. H.; OYER, P. E.; SHUMWAY, N. E. Long-term hemodynamic results after cardiac transplantation. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 94, p. 658-693, 1987.
  46. HAKIM, M. et al. Cardiac transplantation with cyclosporine and steroids: Medium and long-term results. **Transplant. Proc.**, v. 20, p. 327-332, 1988.
  47. THOMPSON, M. E. et al. The contrasting effects of cyclosporin-A and azathioprine on arterial blood pressure and renal function following cardiac transplantation. **Int. J. Cardiol.**, v. 11, p. 219-229, 1986.

48. KIRK, A. J. B. et al. Cyclosporine-associated hypertension in cardiopulmonary transplantation. **Transplantation**, v. 48, p. 428-430, 1989.
49. LOUGHRAN, T. P. et al. Incidence of hypertension after marrow transplantation among 112 patients randomized to either cyclosporine or methotrexate as graft-versus-host disease prophylaxis. **Br. J. Haematol.**, v. 59, p. 547-553, 1985.
50. GRANT, D. et al. Adverse effects of cyclosporine following liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 19, p. 3463-3465, 1987.
51. MCENERY, P. et al. Renal transplantation in children. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, p. 1727-1732, 1992.
52. BROYER, M.; et al. Hypertension following renal transplantation in children. **Pediatr. Nephrol.**, v. 1, p. 16-21, 1987.
53. HOYER, P. F. et al. Four years experience with cyclosporin in pediatric kidney transplantation. **Acta. Paediatr. Scand.**, v. 79, p. 622-629, 1990.
54. OGBORN, M. R. et al. Cyclosporine A and hypertension in pediatric renal transplant recipients. **Transplant. Proc.**, v. 21, p. 1705-1706, 1989.
55. INGULLI, E.; TEJANI, A.; MARKELL, M. The beneficial effects of steroid withdrawal on blood pressure and lipid profile in children post-transplantation in the cyclosporine era. **Transplantation**, v. 55, p. 1029-1033, 1993.
56. BALUARTE, H. J. et al. Analysis of hypertension in children post renal transplantation: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). **Pediatr. Nephrol.**, 1994.
57. SCHWELTZER, E. et al. Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. **Ann. Sur.**, v. 214, p. 679-588, 1991.
58. ARIAS, M.; FERNÁNDEZ-FRESNEDO, F. Clinical markers and modifiable cardiovascular risk factors after kidney transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 33, p. 3677-3678, 2001.
59. LORENZETTI, M. et al. Risk factors for cardiovascular disease in patients with functioning kidney grafts. **Transplant. Proc.**, v. 30, p. 2047, 1999.
60. REAVEN, G. Banting lecture, 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p. 1595-1607, 1988.

61. FIRST, M. R. et al. Hypertension after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 4, sup. 9, p. 530-536, 1994.
62. MYERS, B. D. et al. Cyclosporine – Associated Chronic Nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, v. 311, n.º 11, p. 699-705, 1984.
63. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, v. 309, n.º 14, October, p. 809-815, 1983.
64. LASKOW, D. A. et al. Cyclosporine-Induced changes in glomerular filtration rate and urea excretion. *Am. J. Med.*, v. 88, p. 497-502, 1990.
65. CURTIS, J. J.; LUKE, R.; JONES, P.; DIETHELM, A. G. Hypertension in cyclosporine – treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am. J. Med.*, v. 85, p. 134-138, 1988.
66. KAHAN, B. D. **Cyclosporine**: applications in autoimmune diseases. Philadelphia: Grune & Stratton, 1988.
67. TINDAL, R. S. A.; ROLLINS, J. A.; PHILLIPS, J. T.; GREENLEE, R. G.; WELLS, L.; BELENDIUK, G. preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.*, v. 316, p. 319-324, 1987.
68. STILLER, C. R.; DUPRÉ, J.; GENT, M. et al. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science*, v. 223, p. 1362-1367, 1984.
69. BRYNKOV, J.; FREUND, L.; RASMUSSEN, S. N. et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.*, v. 321, p. 845-850, 1989.
70. CURTIS, J. J.; LUKE, R. G.; JONES, P.; DIETHELM, A. G.; WHELCHER, J. D. Hypertension after successful renal transplantation. *Am. J. Med.*, v. 79, p. 193-200, 1985.
71. BENNET, W. M. PULLMAN, J. P. Cyclosporine nephrotoxicity. *Ann. Intern. Med.* v. 305, p. 267-273, 1983.
72. PALESTINE, A. G.; NUSSENBLATT, R. B.; CHAN, C. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am. J. Med.*, v. 77, p. 652-656, 1984.
73. DERAY, G.; HOANG, P. L.; CACOUB, P.; HORNYCH, A.; LEGRAND, S.; AUPETIT, B.; ZOGBI, F.; LANDAULT, C.; CARAYON, A.; BAUMELOU, A.; JACOBS, C. Effects of cyclosporin on plasma renin activity, catecholamines and prostaglandins in

- patients with idiopathic uveitis. **Ann. J. Nephrol.** v. 8, p. 298-304, 1988.
74. BARRETT, A. J. et al. Cyclosporin A as prophylaxis against graft-versus-host disease in 36 patients. **Br. Med. J.** V 285, p. 162, 1982.
  75. MEYERS-LEHNERT, H.; SCHRIER, R. W. C. Cyclosporine A enhances vasopressin-induced  $Ca^{+2}$  mobilization and contraction in mesangial cells. **Kidney Int.** v. 34, p. 89-87, 1988
  76. COHEN, D. J.; LOERTSCHER, R.; RUBIN, M. F.; TILNEY, N. L.; CARPENTER, C. B.; STROM, T. B. Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. **Ann. Intern. Med.**, v. 101, p. 667-682, 1984.
  77. THOMPSON, M. E.; SHAPIRO, A. P.; JOHNSEN, A. M. et al. New onset of hypertension following cardiac transplantation: a preliminary report and analysis. **Transplant. Proc.** v. 15, suppl. 1, p. 2573-2577, 1983.
  78. BELLET, M.; CABROL, C.; SASSANO, P.; LÉGER, P.; CORVOL, P. MÉNARD, J. Systemic hypertension after cardiac transplantation: effect of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system. **Am. J. Cardiol.**, v. 56, p. 927-931, 1985.
  79. MOSS, N. G.; POWELL, S. L.; FALK, R. J. Intravenous cyclosporine activates afferent and efferent renal nerves and causes sodium retention in innervated kidneys in rats. **Medical Sciences**, v. 82, p. 8222-8226, 1985.
  80. KAHAN, BD: Drug therapy:Cyclosporin. **N. Engl. J. Med.** v. 321, p.1725-1731.1989.
  81. MASON, J. The pathophysiology of sandimmune cyclosporine in man and animals. Part. I. **Peditr. Nephrol.**, v. 4, p. 554-574, 1989.
  82. BENNETT, W. M.; PORTER, G. A. Cyclosporine-associated hypertension. **Am. J. Med.**, v. 85, p. 131-133, 1988.
  83. MYERS, B. D. et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. **Kidney Int.**, v. 33, p. 590-600, 1988.
  84. CURTIS, J. J.; LUKE, R. G.; DUBOVSKY, E.; DIETHELM, A. G.; WHELCHER, J. D.; JONES, P. Cyclosporine in therapeutic doses increases allograft vascular resistance. **Lancet**, p. 477-479, 1986.
  85. PALLER, M. S.; MURRAY, B. M. Renal dysfunction in animal models of cyclosporine toxicity. **Transplant. Proc.** v. 17, suppl. 1, p. 155-159, 1985.

86. MURRAY, B. M.; PALLER, M. S.; FERRIS, T. F. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. **Kidney Int.**, v. 28, p. 767-774, 1985.
87. GARR, M. D.; PALLER, M. S. Cyclosporine augments renal but not systemic vascular reactivity. **Am. J. Physiol.**, v. 258, p. F211-F217, 1990.
88. THOMSON, S. C. et al. Functional effects on glomerular hemodynamics of short-term chronic cyclosporine in male rats. **J. Clin. Invest.**, v. 83, p. 960-969, 1989.
89. MYERS, R. D. Cyclosporine nephrotoxicity. **Kidney Int.**, v. 30, p. 964-974, 1986.
90. BERG, K.J., et al. Side effects of cyclosporine A treatment in patients with rheumatoid arthritis. **Kidney Int.** v. 29, p.1180-1187, 1986.
91. TONNESEN, A.S.; HAMNER, R.W.; WEINMAN, E.J. Cyclosporine and sodium and potassium excretion in the rat. **Transplant. Proc. Suppl.1**, v.15, p.2730-2735. 1983.
92. BENNETT, W. M.; PULLIAM, J. P. Cyclosporine nephrotoxicity. **Ann. Inter. Med.** v. 99, p.851-854, 1983.
93. PALESTINE, A. G., et al. Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. **N. Engl. J. Med.** v. 314, p.1293-1298, 1996.
94. WIER, M. R.. et al. Acute effects of intravenous cyclosporine on blood pressure, renal hemodynamics, and urine prostaglandin production of healthy humans. **Transplantation**, v. 49, p. 41-47, 1990.
95. PERICO, N. et al. Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplant. **Transplantation**, v. 54, p. 56-60, 1992.
96. KON V. Et al Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. **Kidney Int.**, v. 37, p. 1487-1491, 1990.
97. PERICO N.; DADAN J.; REMUZZI G. Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 1, p.76-83. 1990.
98. DI BONA, G. The function of the renal nerves. **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.**, v. 94, p. 75-181, 1982.
99. MORGAN, B. J. et al. Cyclosporine reflexly increases arterial pressure

- in rats. **FASEB J. Abstract**, v. 3, p. A1145, 1989.
100. LOWER, R. R.; STOFER, R. C.; SHUMWAY, N. E. Homovital transplantation of the heart. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 41, p. 196-204, 1961.
  101. MOHANTY, P. K. et al. Impairment of cardiopulmonary baroreflex after cardiac transplantation in humans. **Circulation**, v. 75, p. 914-921, 1987.
  102. SCHERRER, U. et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, p. 693-699, 1990.
  103. SIEGEL, H. et al. Cyclosporine, the renin-angiotensin-aldosterone system, and renal adverse reactions. **Transplant. Proc.**, Supl. 1. v.15, p.2719-2725. 1983.
  104. GERKENS, J.F.; et al. The effect of salt intake in cyclosporine-induced impairment of renal function in rats. **Transplant. Biol.**, v. 38, p.412-417. 1984.
  105. GAZDAR, A. F.; DAMMIN, G. J. Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. **N. Engl. J. Med.**, v. 283, p. 222-224, 1970.
  106. KIBERD, B. Cyclosporine-induced renal dysfunction in human renal allograft recipients. **Transplantation**, v. 48, p. 965-969, 1989.
  107. TRĚSHAM, J. J. et al. Cyclosporine-induced hypertension in sheep. **Transplantation**, v. 49, n.º 1 (january), p. 144-148, 1990.
  108. BLANTZ, R.G. The glomerulus: passive filter or regulatory organ? **Klin. Wochenshr.**, v. 58, p. 957, 1980.
  109. DUGGIN, G. G. et al. Influence of cyclosporine A (CSA) on intrarenal control of GFR. **Clinical Nephrology**, v. 25, suppl. 1, p. S43-S45, 1986.
  110. MORAN, M.; TOMLANOVICH, S.; MYERS, B. D. Cyclosporine-induced chronic nephropathy in human recipients of cardiac allografts. **Transplant. Proc.**, v. 17, sup. 1, p. 185, 1985.
  111. SULLIVAN, B. A.; HAK, L. J.; FINN, W. F. Changes in renal vascular resistance associated with cyclosporine toxicity in the rat. **Clin. Res.**, v. 33, p. 499, 1985.
  112. LUSTIG, S. et al. Effect of cyclosporin on blood pressure and renin-aldosterone axis in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 253, p. H1596, 1987.
  113. KLASSEN, D. K.; SOLEZ, K.; BURDICK, J. F. Effects of cyclosporine

on human renal allograft renin and prostaglandin production. **Transplantation**, v. 47, n.º 6, p. 1072-1074, 1988.

114. BANTLE, J. P.; BOUDREAU, R. J.; FERRIS, T. F. Suppression of plasma renin activity by cyclosporine. **Am. J. Med.**, v. 83, p. 59-64, 1987.
115. STANED, B. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and vasopresin in cyclosporine-treated renal allograft recipients. **Clin. Nephrol.**, v. 28, p.186-189, 1987.
116. STURROCK, N. D. C.; LANG, C. C.; STRUTHERS, A. D. The renin angiotensin axis suppressed after initiation of cyclosporin therapy in man. In: ELIAHOU, H. E.; LAINA, A.; BAR-KHAYIM, Y.: **INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY**, 12.,1993, Jerusalem, Israel. **Abstracts...** Publications Committee, p. 542.
117. CURTIS, J. Hypertension and kidney transplantations. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 1, p. 100-105, 1992.
118. NIESZPOREK, T; GRZESZCZAK, W.; KOKOT, F.; ZUKOVSKA, S. E.; WIECEK, A.; KUSMIERSKI, S.; SZKODNY, A. Does the kind of immunosuppressive therapy influence plasma renin activity, aldosterone and vasopressin in patients with a kidney transplant? **Int. Urol. Nephrol.**, v. 21, p. 233-240, 1989.
119. MIMRAN, A.; MOURAD, G.; RUBSTEIN, J. The renin-angiotensin system and renal function in kidney transplantation. **Kidney Int.**, v. 30, supp. p. S114-S117, 1990.
120. ZUKOWSKA, S. F. Plasma levels of adrenaline and noradrenaline, plasma renin activity and arterial blood pressure in patients after kidney transplantation. **Pol. Arch. Med. Wewn.**, v. 86, p. 254-262, 1991.
121. BAXTER, C. R. et al. Cyclosporin A-induced increases in renin storage and release. **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, v. 37, p. 305, 1982.
122. BAXTER, C. R. et al. Stimulation of renin release from rat cortical slices by cyclosporin A. **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, v. 43, p. 417, 1984.
123. KASKEL, F. J. et al. Cyclosporine nephrotoxicity: sodium excretion, autoregulation, and angiotensin II. **Am. J. Physiol.**, v. 252, p. F733, 1987.
124. BANTLE, J. P. et al. Effect of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant

- recipients. **Arch. Intern. Med.**, v. 145, p. 505, 1985.
125. SCHWERMANN J.; BRIGGS J. P. Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate. **Kidney Int.**, v. 19, p. 802, 1981
  126. FRIEDMAN, A. L. et al. Cyclosporine nephrotoxicity in conscious sheep. **Transplant. Proc.**, v. 20, p. 595, 1988.
  127. WHITWORTH, J. A. et al. The hemodynamic effects of cyclosporin A in sheep. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol**, v. 14, p. 573, 1987.
  128. ROGERS, T. S. et al. Selective enhancement of thromboxane in macrophages and kidneys in cyclosporine-induced nephrotoxicity. **Transplantation**, v. 45, p. 153, 1988.
  129. KUHN, K. et al. Effect of cyclosporine A on blood pressure and prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> production. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 1987. **Proceedings...**, 1987.
  130. COFFMAN, T. et al. Evidence that prostaglandin and thromboxane production is stimulated in chronic cyclosporine nephrotoxicity. **Transplantation**, v. 43, p. 282, 1987.
  131. FREEMAN, R. H.; DAVIS, J. O.; VILLAREAL, D. Role of renal prostaglandin in the control of renin release. **Circulation Res.**, v. 54, p. 1-9, 1984.
  132. GERBER, J. G.; NIES, A. S.; FRIESINGER, G. C.; GERKENS, J. F.; BRANCH, R. A.; OATES, J. A. The effects of PGI<sub>2</sub> on canine renal function and hemodynamics. **Prostaglandins**, v. 16, p. 519-528, 1978.
  133. NAHMAN, N. S. et al. Cyclosporine nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats. **Transplantation**, v. 45, n.º 4, p. 768-772, 1988.
  134. KAWAGUCHI, A. et al. Disease in urinary thromboxane B<sub>2</sub> in rats caused by cyclosporine. **Transplantation**, v. 40, p. 214, 1985.
  135. PERICO, N. et al. Functional significance of exaggerated renal thromboxane A<sub>2</sub> synthesis induced by cycloporin A. **Am. J. Physiol.**, v. 251, p. F581, 1986.
  136. SCHNABEL, F. R.; WAIT, R. B.; KAHNG, K. U. Relationship of urinary thromboxane excretion to cyclosporine nephrotoxicity. **Transplantation** (in press).
  137. DUNN, M. J. **Renal prostaglandins in Renal Endocrinology**. Baltimore: Williams and Wilkins, p. 1-74, 1983.
  138. LUKE, D. R. et al. Effects of cyclosporine on the isolated perfused rat

- kidney. **Transplantation**, v. 43, p. 795, 1987.
139. BARROS, E. J. G. et al. Glomerular hemodynamics and hormonal participation in cyclosporine nephrotoxicity. **Kidney Int.**, v. 32, p. 19, 1987.
  140. YOUNGELMAN, D. F. et al. Effects of chronic cyclosporine administration on renal blood flow and intrarenal blood flow distribution. **Transplantation**, v. 51, n.º 2, p. 503-509, 1991.
  141. BEEUWKES, R. Efferent vascular patterns and early vascular-tubular relations in the dog kidney. **Am. J. Physiol.**, v. 221, p. 1361, 1971.
  142. BARROW, E. J. G. et al. Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. **Kidney Int.**, v. 32, p. 19, 1987.
  143. YANAGISAWA, M. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. **Nature**, v. 332, p. 411-415, 1988.
  144. CARTON, R. S.; CURTIS, J. J.. **Textbook of nephrology**. Williams and Wilkins, third edition, p. 1694-1699, 1995.
  145. TAKEDA, Y. et al. Effects of endothelin receptor antagonist in rats with cyclosporine-induced hypertension. **Hypertension**, v. 26 ,p. 932-936, 1995.
  146. TAKAGI, M.; TSUKADA, H.; MATSUOKA, H.; YAGI, S. Inhibitory effect of endothelin on renin release in vitro. **Am. J. Physiol.**, v. 57, p. 833-838, 1989.
  147. MUNTER, K.; HACKENTHAL, E. The effects of endothelin on renovascular resistance and renin release. **J. Hypertens.**, v. 7, suppl. p. s276-s277, 1989.
  148. BUNCHMAN, T. E.; BROOKSHIRE, C. A. **Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells**. St Louis, Missouri: St. Louis University-Department of Pediatric Nephrology.
  149. SIMONSON, M. S. et al. Endothelin stimulates phospholipase C, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange, c-fos expression and mitogenesis in rat mesangial cells. **J. Clin. Invest.**, v. 83, p. 708-712, 1989.
  150. BENIGNI, et al. A specific endothelin subtype. A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. **Kidney Int.**, v. 44, p. 440-444, 1993.
  151. NIELD, G. H.; IVORY, K.; WILLIAMS, D. G. Glomerular thrombi and

- infarction in rabbits with serum sickness following cyclosporine therapy. **Transplant. Proc.**, v. 15, suppl. 1, p. 2782-2786, 1983.
152. NEILD, G. H. et al. Effect of cyclosporine on prostacyclin synthesis by vascular tissue in rabbits. **Transplant. Proc.** (suppl. 1), p. 2398-2400, 1983.
153. LAU, D. C. W.; WONG, F. L.; HWANG, W. S. Cyclosporine toxicity on cultured rat microvascular endothelial cells. **Kidney Int.**, v. 35, p. 604-613, 1989.
154. ZOIA, C. et al. Cyclosporin-induced endothelial cell injury. **Lab. Invest.**, v. 55, p. 455-462, 1986.
155. MOUQUET, C. et al. Is the vasoconstrictive effect of cyclosporine mediated by endothelin in kidney transplantation? **Transplant. Proc.**, v. 26, n.º 1 (february), p. 277-278, 1994.
156. WATSCHINGER, B.; SAYEGH, M. H. Endothelin in organ transplantation. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 27, suppl. 1, p. 151-161, 1996.
157. PERNOW, J. Potent selective vasoconstrictor effects of endothelin in the pig kidney in vivo. **Acta Physiol. Scand.**, v. 134, p. 573-574, 1988.
158. KAHAN, B. D. Cyclosporine: the agent and its action. **Transplant. Proc.**, v. 17, suppl. 1, p. 5-18, 1985.
159. LÜKE, R. G. Pathophysiology and treatment of post-transplant hypertension. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 2, suppl. 1, p. 537-544, 1991.
160. CURTIS, J.J. Cyclosporine and posttransplant hypertension. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 2, suppl. 3, p. S243-S245, 1992.
161. JUNE, C. H.; THOMPSON, C. B.; KENNEDY, M. S.; NIMS, J.; THOMAS, E. D. Profound hypomagnesemia and renal magnesium wasting associated with the use of cyclosporine for marrow transplantation. **Transplantation**, v. 39, p. 620-624, 1985.
162. HANDSCHUMACHER, R. E. et al. Cyclosporin: A specific cytosolic binding protein for cyclosporine. **Science**, v. 226, p. 544-547, 1984.
163. KUMANO, K.; WANG, G.; ENDO, T.; KUWAO, S. FK 506-Induced nephrotoxicity in rats. **Transplant. Proc.**, v. 23, n.º1, p.512-515, 1991.
164. SANDER, M.; LYSON, T.; THOMAS, G.D. Sympathetic neural mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. **Am. J. Hypertens.** (suppl), p.S121-S127, 1996.

165. STARZL, T.E. FK 506 versus cyclosporine. **Transplant. Proc.**, v. 25, n.º 1, p. 511-512, 1993.
166. MOHAMED, H. S.; VELLA, J. P.; BRENNAN, D. C. **Hypertension after renal transplantation**. Disponível em: <<http://www.utdol.com>>. Acesso em: 28 jun. 2003.
167. SHAPIRO, R. et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/ mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. **Transplantation.**, v. 67, p. 411-415, 1999.
168. MACLEOD, A. M.; THOMSON, A.W. FK 506: immunosuppressant for the 1990s? **Lancet**, v. 337, p. 25-27, 1991.
169. TEXTOR, S. C. De novo hypertension after liver transplantation. **Hypertension**, v. 22, p. 257-267, 1993.
170. TEXTOR, S.C.; WEISNER, R.; WILSON, D.J. Systemic and renal hemodynamic differences between FK 506 and cyclosporine in liver transplant recipients. **Transplantation**, v. 55, p.1332, 1993.
171. SCANTLEBURY, V. et al. Posttransplant hypertension in blacks versus nonblacks. **Transplant. Proc.**, v. 25, n.º 4 (August), p. 2456-2457, 1993.
172. PORAYKO, M.K.; TEXTOR, S.C.; KROM, R.A. Nephrotoxic effects of primary immunosuppression with FK506 and cyclosporine regimens after liver transplantation. **Mayo Clin. Proc.** v. 69, p.105, 1994.
173. MARGRELLER, R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomized multicentre study. The european tacrolimus vs. ciclosporin-microemulsion renal transplantation study group. **Lancet**. v. 359, p.741-746, 2002.
174. FRIEMANN, S.; STOPP, K. C. Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. **Transplataition. Proc.**, v. 31, supl. 7 A, p.S41-S44,1999.
175. WEIR, M. R.; FINK, J. C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. **Am. J. Dis.**, v. 34, p. 1, 1999.
176. HAHN, H. J. et al. Toxic effects of cyclosporine on the endocrine pancreas of Wistar rats. **Transplantation**, v. 41, p. 44, 1986.
177. JINDAL, R. M.; SIDNER, R. A.; MILGROM, M. L. Post-transplant diabetes mellitus: the role of immunosuppression. **Drug. Saf.**, v. 16,



p. 242, 1997.

178. FERNANDEZ, L. A. et al. The effect of maintenance doses of FK506 versus cyclosporine A on glucose and lipid metabolism after orthotopic liver transplantation. **Transplantation**, v. 68, p. 1532, 1998.
179. POPOVTZER, M. M. et al. Variation in arterial blood pressure after kidney transplantation. **Circulation**, v. 47, p. 1297, 1973.
180. VEENSTRA, D. L. et al. Incidence and long-term cost of steroid side effects after renal transplantation. **AM. J. Kidney Dis.**, v. 33, p. 829, 1999.
181. CURTIS, J. J.; GALL, J. H.; KETCHEN, T. A.; LUCAS, B.; MCROBERTS, J. W.; LUCKE, R. G. Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. **Clin. Nephrol.**, v. 5, p. 123, 1976.
182. GLASSOCK, R. J. et al. Hypertension in a renal transplant recipient. **Am. J. Nephrol.**, v. 4, p.262-271, 1984.
183. HRICIK, D. E. et al. Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine-treated renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 53, p. 1232, 1992.
184. SUDHIR, K. et al. Hydrocortisone induced hypertension in humans: pressor responsiveness and sympathetic function. **Hypertension**, v. 13, p. 416, 1989.
185. TORNATORE, K.M.; REED, K.A. VENUTO, R.C. Methylprednisolone and cortisol metabolism during the early post-renal transplant period. **Clin. Transplant**, v. 9, p. 427-432, 1995.
186. KNOWLTON, A. L. et al. Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate. **J. Exp. Med.**, v. 96, p. 187, 1952.
187. KNOWLTON, A. L.; LOEB, E. N.; STOERK, H. C. Effect of synthetic analogues of hydrocortisone on the blood pressure of adrenalectomized rats sodium restriction. **Endocrinology**, v. 60, p. 768, 1957.
188. KRAKOFF, L. R. Measurement of plasma renin substrate by radioimmunoassay of angiotensin I: Concentration in syndromes associated with steroid excess. **J. Clin. Endocr. Metab.**, v. 37, p. 110, 1973.
189. SAMPSON, D.; ALBERT, D. J. Alternate-day therapy with methylprednisone after renal transplantation. **J. Urol.**, v. 109, p. 345,

1973.

190. STEELMAN, S. L.; HIRSCHMANN, R. Systemic analogs of the adrenal cortical steroids. In: **The adrenal Cortex**, edited by Eisenstein A. B., Little, Brown, and Company, Boston, p. 345-385, 1967.
191. CURTIS, J. J. Cyclosporine and hypertension. **Clin. Transplant.**, v. 4, p. 337-340, 1990.
192. MORALES, J. M. Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. **Kidney International**, v. 62, suppl. 82, p. 581-587, 2002.
193. GRÜNFELD, J. P. ; ELLOY, L. Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. **Hypertension**, v. 10, p. 608-618, 1987.
194. KASISKE, B. L. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. **Am. J. Med.**, v. 84, n.º 6, p. 985-992, 1988.
195. HARIHARAN, S. et al. Prednisone withdrawal in HLA identical and one haplotype-matched live related donor and cadaver renal transplant recipients. **Kidney Int.**, v. 44, suppl. 43, p. S30-S35, 1993.
196. JACQUOT, C. et al. Long-Term blood pressure changes in renal homotransplantation. **Arch. Intern. Med.**, v. 138, p. 233-236, 1978.
197. TEJANI, A. Post-transplant hypertension and hypertensive encephelopathy in renal allograft recipients. **Nephron**, v. 34, p.73-78, 1983.
198. DESTRIHOU, C. Y. et al. Prevalence, etiology, and treatment of late post-transplant hypertension. In: HAMBURGER, J.; et al. **Advances in nephrology**, v. 12, chap. 3, Chicago, London, Year Book Medical, p. 41-60, 1983.
199. MCHUGH, M. I. et al. Hypertension following renal transplantation: The role of the host's kidneys. **Q. J. Med.** , v. 49, p. 395-403, 1980.
200. MCHUGH, M. I.; TANBOGA, G.; WILKINSON, R. Alternate-day steroids and blood pressure control after renal transplantation. **Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.**, v. 17, p. 496-501, 1980.
201. GUNNARSSON, R. et al. Steroid diabetes: a sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? **J. Urol. Nephrol.**, v. 54, p. 135, 1980.
202. HRICIK, D. E. et al. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, p. 1300, 1993.

203. KAUFMAN, D. B. et al. Kidney transplantation without prednisone. **Transplantation**, v. 69, suppl. S133, 2000.
204. DOYLE, T. J. et al. Homotransplant renal artery stenosis. **Surgery**, v. 77, n.º 1, p. 53-60, 1975.
205. LACOMBE, M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. **Ann. Surg.**, v.181, n.º 3, p. 283-288, 1973.
206. VAN, Y. S. C et al. Prévalence, étiologie et traitement de l'hypertension après transplantation rénale. **Actual Nephrol. Hôp. Necker Flammarion**, Paris, p. 43-59, 1983.
207. LEE, H. M. et al. Surgical complications in renal transplant recipients. **Surg. Clin. North Am.**, v. 58, p.285, 1978.
208. KAUFFMAN, H. M. et al. Prevention of transplant renal artery stenosis. **Surgery**, v. 81, p. 161, 1977.
209. LINDSEY, E. C. et al. Hypertension due to renal artery stenosis in transplanted kidneys. **Ann. Surg.**, v. 181, p. 604, 1975.
210. MARGULES, R. M.; BELZER, F. O.; KOUNTZ, S. L. Surgical correction of renovascular hypertension following renal allotransplantation. **Arch. Surg.**, v. 106, p. 13, 1973.
211. MACDONALD, J. C. et al. Hypertension and renin in human renal transplantation. **Ann. Surg.**, v. 179, p. 580, 1974.
212. NEWTON, J. T.; KELTNER, R. M.; SHAUKEK, S. W. Acquired renovascular hypertension in a patient with renal allotransplantation. **Am. J. Surg.**, v. 113, p. 292, 1967.
213. SMELLIE, W. A. B.; VINIK, M.; HUNTE, D. M. Angiographic investigation of hypertension complicating human renal transplantation. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 128, p. 963, 1969.
214. SCHACHT, R. A. et al. Renal artery stenosis after renal transplantation. **The American Journal of Surgery**, v. 131, p. 653-957, 1976.
215. ERNST, C. B. et al. Renal transplant arterial stenosis: Amelioration of hypertension and improvement of transplant function after revascularization. **Am. J. Surg.**, v. 42, p. 319-325, 1976.
216. GOLDMAN, M. H. et al. A 20-year survey of arterial complications of renal transplantation. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 141, p. 758-760, 1975.
217. MC LORIE, G. A.; ALIABADI, H.; CHURCHILL, B. M.; MCMULLIN, N.

- D. Percutaneous transluminal angioplasty for transplant renal artery stenosis. *J. Urol.*, v. 143, p. 569, 1990.
218. GAGNADOUX, M. F. et al. Captopril treatment of arterial hypertension in children after renal transplantation. *Arch. Mal. Coeur*, v. 77, p. 1229, 1984.
219. MOLEKZADEH, M. et al. Renal artery stenosis in pediatric transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.*, v. 1, p. 22, 1987.
220. FONTAINE, E. et al. Renal artery stenosis following pediatric renal transplantation. *Transplant. Proc.*, v. 26, n.º 1, p.293-294, 1994.
221. TROMPETER, R. S. et al. Renal transplantation in very young children. *Lancet*, v. 1, p. 373, 1983.
222. OPELZ, G. et al. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int.*, v. 53, p. 217-222, 1998.
223. FERVENZA, F. C. et al. **Renal artery stenosis in kidney transplants.** Disponível em: <[http:// www.utdol.com](http://www.utdol.com). Acesso em: 23 jul. 2003.
224. OAKES, D. D. et al. Arterial injury during perfusion preservation: A possible cause of posttransplantation renal artery stenosis. *Surgery*, v.89, n.º 2, p.210-215.
225. MORRIS, P. J. et al. Renal artery stenosis in renal transplantation. *Med. J. Aust.*, v. 1, p. 1255, 1971.
226. O'CONNELL, T. X. et al. Effects on arterial intima of saline infusions. *J. Surg. Res.*, v. 16, 197, 1974.
227. PORTER, K. A. et al. Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. *Br. Med. J.*, v. 2, p. 639, 1963.
228. SPECTOR, D. et al. Perfusion nephropathy in human transplants. *N. Engl. J. Med.*, v. 295, p. 1217, 1977.
229. GROSSMAN, R. A. et al. Percutaneous transluminal angioplasty treatment of renal transplant artery stenosis. *Transplantation*, v. 34, n.º 6, p. 339-343, 1982.
230. COLLINS, G. M. et al. Transplant renal artery stenosis occurring in both recipients from a single donor. *Renal Artery Stenosis. Arch. Surg.*, v. 113, p. 767-769, 1978.
231. KAUFMAN, J. J.; EHRLICH, R. M.; DORNFIELD, L. Immunologic considerations in renovascular hypertension. *J. Urol.*, v. 116, p. 142-147, 1976.

232. RICOTTA, J. J. et al. Renal artery stenosis following transplantation: etiology, diagnosis, and prevention. **Surgery**, v. 84, n.º 5, p. 595-602, 1978.
233. CONSTATINIDAS, P.; ROBINSON, M. Ultrastructural injury of arterial endothelium. **Arch. Pathol.**, v. 88, p. 99, 1969.
234. FONKALSRUD, S. W. et al. Serial changes in arterial endothelium following ischemia and perfusion. **Surgery**, v. 81, p. 527, 1977.
235. SIMMONS, R. L. et al. Renal allograft rejection simulated by arterial stenosis. **Surgery**, v. 68, p. 800, 1970.
236. WILLIAMS, G. M. Status of renal transplantation today. **Surg. Clin. North Am.**, v. 58, p. 273, 1978.
237. ERLEY, C. M. et al. Noninvasive procedures for diagnosis of renovascular hypertension in renal transplant recipients- a prospective analysis. **Transplantation**, v. 54, n.º 5, p. 863-867, 1992.
238. ANDERSON, C. F. et al. Renal allograft bruit. An encouraging finding. **Mayo Clin. Proc.**, v. 48, p. 13-17, 1973.
239. LUFT, F. C.; HALLER, H. Hypertension-induced renal injury: is mechanically mediated interstitial inflammation involved? **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 10, p. 9-11, 1995.
240. GEBERT, S. et al. More adverse renal prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in families with primary hypertension. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 6, p. 1643-1648, 1995.
241. LEERTOUWER, T. C. et al. **Stent placement for treatment of renal artery stenosis guided by intravascular ultrasound.** Disponível em: <[http:// www.utdol.com](http://www.utdol.com)>. Acesso em: 23 jul. 2003.
242. HUME, D. M. et al. Renal homotransplantation in man recipients. **Ann. Surg.**, v. 158, p. 608-641, 1963.
243. PAPADIMITRIOU, M.; CHISHOLM, G. D.; SCHARMAN, R. Hypertension in patients on regular hemodialysis and after renal allotransplantation. **Lancet**, p. 902-904, 1969.
244. HAMBURGER, J. et al. **Renal transplantation.** Theory and Practice, p. 149, Williams & Wilkins, Baltimore. 1972.
245. COLE, G. A. et al. Hypertension following cadaveric renal transplantation. **Postgraduate Medical Journal**, v. 48, p. 399-404.
246. DUCROT, H. et al. L'action de la transplantation rénale humaine sur l'hypertension artérielle. In: **Club International sur l'Hypertension Artérielle**, p. 208. Ed. Miller, P. & Tcherdakoff P. Expansion

Scientifique Française, Paris.

247. POLLINI, J. et al. Late hypertension following renal allotransplantation. **Clinical Nephrology**, v. 11, n.º 4, p. 202-212, 1979.
248. GRÜNFELD, J. P. et al. Permanent hypertension after homotransplantation in man. **Science & Molecular Medicine**, v. 48, p. 391-403, 1975.
249. LEENEN, F. H. H. et al. Effects of haemodialysis saline loading on body fluid compartments, plasma renin activity and blood pressure in patients on chronic haemodialysis. **Nephron**, v. 18, p.93-100, 1977.
250. PAVLOVICIC, S. K. et al. Renal artery stenosis in the transplanted kidney. **Transplant. Proc.**, v. 24, n.º 5 (October), p. 1869, 1992.
251. YARIMIZU, S. N. et al. Mortality and morbidity in pretransplant bilateral nephrectomy. **Urology**, v. XII, n.º 1, p. 55-58, 1978.
252. CURTIS, J. J. et al. Surgical therapy for persistent hypertension after renal transplantation. **Transplantation.**, v. 31, n.º 2, p 125-128, 1981.
253. FLETCHER, E. W. L. et al. Embolisation of host kidneys for the control of hypertension after renal transplantation: radiological aspects. **The British Journal of Radiology**, v. 57, p. 279-284, 1984.
254. FRICKE, L.; STEINHOFF, J.; SACK, K.; JOCHAM, D.; FORNARA, P. Treatment of posttransplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy? **Transplantation**, v.65, p.1182-1187, 1998.
255. RAO, K. V. Current issues in renal transplantation, in Proc: 5<sup>th</sup> Asian-Pacific. **Cong. Nephrol**, edited by CHUGH, R.S., MALHOTRA, H. S., New Delhi, p. 69-75, 1993.
256. KASISKE, B. L. et al. Histopathologic findings associated with a chronic, progressive decline in renal allograft function. **Kidney**, v. 40, p. 514-524, 1991.
257. MODENA, F. M. et al. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. **Transplantation**, v. 52, n.º 2 (august), p. 239-244, 1991.
258. BIANCHI, G. et al. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. **Clinical Service and Molecular Medicine**, v. 47, p. 435-448, 1974.
259. CURTIS, J. J. et al. Remission of essential hypertension after renal

- transplantation. **N. Engl. J. Med.**, v. 309, n.º 17, p. 1009-1015, 1983.
260. GUIDI, E. et al. Influence of familial hypertension of the donor on the blood pressure and antihypertensive therapy of kidney graft recipients. **Nephron**, v. 30, p. 318-323, 1982.
261. STRANDGAARD, S.; HANSEN. Hypertension in renal allograft recipients may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoid haemorrhage. **Br. Med. J.**, v. 292, p. 1041-1044, 1986.
262. BIANCHI, G.; FERRARI, P.; BARBER, B. R. The Milan hypertensive strain. In: BIRKENHAGER W.H., REID, J. L. (eds) **Hand book of hypertension**. Amsterdam: Elsevier, p. 326-349, 1984.
263. KOPF, D.; WALDHERR, R.; RETTIG, R. Source of kidney determines blood pressure in young renal transplanted rats. In: THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY CONGRESS, 1993. **Proceedings...**, 1993. p. F104-F111.
264. DAHL, L. K.; HEINE, M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. **Circ. Res.**, v. 36, p. 692-696, 1975.
265. DAHL, L. K.; HEINE, M.; THOMPSON, K. Genetic influence of the kidneys on blood pressure: evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predisposition to hypertension. **Cir. Res.**, v. 34, p. 94-101, 1974.
266. FOX, U.; BIANCHI, G. The primary role of the kidney causing the blood pressure difference between the Milan hypertension strain (MHS) and normotensive rats. **Clin. Exp. Pharmacol.**, suppl. 3, p. 71-74, 1976.
267. KAWABE, K. et al. Influence on blood pressure of renal isografts between spontaneously hypertensive and normotensive rats, utilizing the F1 hybrids. **Jpn. Heart J.**, v. 20, p. 886-894, 1979.
268. RETTIG, R. et al. Hypertension in rats induced by renal grafts from renovascular hypertensive donors. **Hypertension**, v. 15, p. 429-435, 1990.
269. MORGAN, D. A.; DIBONA, G. F.; MARK, A. L. Effects of interstrain renal transplantation on CI-induced hypertension in Dahl rats. **Hypertension**, v. 15, p. 436-4425, 1990.
270. RETTIG, R. et al. Hypertension transmitted by kidneys from stroke-prone SHR. **Am. J. Physiol.**, v. 257, F197-F203, 1989.
271. RETTIG, R. Role of the kidney in primary hypertension: A renal transplantation study in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 258, p. F606-F611,

1990.

272. GRAF, C. et al. Sodium retention and hypertension after kidney transplantation in rats. **Hypertension**, v. 21, n.º 5, p. 724-730, 1993.
273. GUYTON, A. C. Blood pressure control: Special role of the kidneys and body fluids. **Science**, v. 252, p. 1813-1816, 1991.
274. KALBFLEISCH, J. H. et al. Habitual excessive dietary salt intake and blood pressure levels in renal transplant recipients. **Am. J. Med.**, v. 73, p. 205-210, 1982.
275. MAUER, S. M. et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 295, p. 216, 1976.
276. CAMERON, J. S. Effect of the recipient's disease on the results of transplantation. **Kidney**, v. 23, p. S24-S33, 1983.
277. SPIEKER, C. et al. Long-term effect on hypertension of phlebotomy in posttransplant erythrocytosis. **Transplant. Proc.**, v. 24, n.º 6, p.2742-2744, 1992.
278. BYERS, T. Body weight and mortality. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, p. 723, 1995.
279. MANSON, J. E. et al. Body weight and longevity. A reassessment. **JAMA**, v. 257, p. 353, 1987.
280. STEVENS, J. et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 1, 1998.
281. LEAVEY, S. F. et al. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney**, v. 31, p. 997, 1998.
282. DEGOULET, P. et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis: report of the Diaphane collaboration study. **Nephron**, v. 31, p. 103, 1982.
283. FLEISCHMANN, E. et al. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v. 55, p. 1560, 1999.
284. JOHNSON, D. W. et al. Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? **Perit. Dial. Int.**, v. 20, p. 715, 2001.
285. MORRION, et al. Obesity and renal transplantation. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 172, p. 367, 1991.
286. DRAFTS, H. H. et al. The impact of pre-transplant obesity on renal

- transplant outcome. **Clin. Transplant.**, v. 11, p., 493, 1997.
287. BLUMKE, M. et al. Obesity in kidney transplant patients as a risk factor. **Transplant. Proc.**, 25, p. 2618, 1993.
288. PIRSCH, J. D. et al. Obesity as a risk factor following renal transplantation. **Transplantation**, v. 59, p. 611, 1995.
289. KIBERD, B. et al. The morbidity of prolonged wound drainage after kidney transplantation. **J. Urol.**, v. 161, 1467, 1999.
290. HOLLEY, J. L. et al. Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation. **Transplantation**, v. 49, p. 387, 1990.
291. JOHNSON, C. P. et al. Pre-transplant identification of risk factors that adversely affect length of stay and charges for renal transplantation. **Clin. Transplant.**, v. 13, p. 168, 1999.
292. GILL, I. S. et al. Impact of obesity on renal transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 25, p. 1047, 1993.
293. MEIER, K. H. U. et al. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. **Transplantation**, v. 68, p. 1294, 1999.
294. MORESO, F. et al. Recipient body surface area as a predictor of posttransplant renal allograft evolution. **Transplantation**, v. 65, p. 671, 1998.
295. OROFINO, L. et al. Influence of overweight on survival of kidney transplant. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 12, p. 855, 1997.
296. CHO, Y. W.; TERASAKI, P. I.; CECKA, J. M. New variables reported to the UNOS registry and their influence on cadaveric renal transplant outcomes: a preliminary study. **Clin. Transplant.**, p. 405, 1995.
297. FELDMAN, H. I. et al. Recipient body size and cadaveric renal allograft survival. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 7, p. 157, 1996.
298. HALME, L.; EKLUND, B. Obesity and renal transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 27, p. 3444, 1995.
299. HALME, L. et al. Is obesity a risk factor in renal transplantation? **Transplant. Proc.**, v. 10, p. 284, 1997.
300. BAUM, C. L. et al. Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. **Nutrition**, v. 18, p. 139-146, 2002.
301. MODLIN, C. S. et al. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? **Transplantation**, v. 64, p. 599, 1997.
302. VIRCHOW, R. A more precise account of fatty metamorphosis. In:

- VIRCHOW, R., ed. **Cellular Pathology**. 2nd edition. London: Churchill, p. 342-366, 1960.
303. MAJUMDAR, A.; WHEELER, D. C. Lipid abnormalities in renal disease. **Journal of The Royal Society of Medicine**, v. 93, section of Nephrology, p. 178-182, 2000.
304. GHOSE, P. et al. Plasma lipids following renal transplantation. **Transplantation**, v. 15, p. 521-522, 1973.
305. DIMENY, E.; FELLSTRÖM, B. Metabolic abnormalities in renal transplant recipients. Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction? **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 12, p. 21-24, 1997.
306. DONAID, E. et al. Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. **Am. J. Kidney Dis.**, v. XVIII, n.º 3, p. 353-358, 1991.
307. KASSISKE, B. L.; UMEN, A. J. Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. **Medicine**, v. 66, p. 309-316, 1987.
308. CATTRAN, D. C.; et al. Hyperlipidemia after renal transplantation: Natural history and pathophysiology. **Ann. Intern. Med.**, v. 91, p. 554-559, 1979.
309. CASTELAO, A.M. et al. Lipid metabolic abnormalities after renal transplantation under cyclosporine and prednisolone immunosuppression. **Transplant. Proc.**, v. 24, p. 96-98, 1992.
310. NICHOLLS, A. J. et al. Lipid relationships in dialysis and renal transplant patients. **Q. J. Med.**, v. 198, p. 149-160, 1981.
311. WEBB, A. T. et al. Lipid and lipoprotein (a) concentrations in renal transplant patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 7, p. 636-641, 1992.
312. CHAN, T. M.; CHENG, I. K. P.; TAM, S. C. F. Hyperlipidemia after renal transplantation: treatment with gemfibrozil. **Nephron**, v. 67, p. 317-321, 1994.
313. CHAN, M. K. et al. The role of multiple pharmacotherapy in the pathogenesis of hyperlipidemia after renal transplantation. **Clin. Nephrol.**, v. 15, p. 309-313, 1981.
314. IBELS, L. S.; ALFREY, A. C.; WEIL, R. Hyperlipidemia in adult, pediatric and diabetic renal transplant recipients. **Am. J. Med.**, v. 64, p. 634-642, 1978.
315. IBELS, L. S. et al. Studies on the nature and causes of hyperlipidemia in uremia, maintenance dialysis and renal

- transplantation. **Q. J. Med.**, v. 50, p. 149-160, 1981.
316. GOKAL, R. et al. Hyperlipidemia following renal transplantation. A study of the prevalence and natural history dietary treatment. **Q. J. Med.**, v. 48, p. 507-517, 1979.
317. JACKSON, J. M.; LEE, H. A. The role of propranolol therapy and proteinuria in the etiology of post renal transplantation hyperlipidemia. **Clin. Nephrol.**, v. 18, p. 95-100, 1982..
318. RAINE, A.E.G. et al. Adverse effects of cyclosporin on plasma cholesterol in renal transplant recipients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 3, p. 458-463, 1988.
319. PONTICELLI, C. et al. Lipid disorders in renal transplant recipients. **Nephron.**, v. 20, p. 189-195, 1978.
320. BAGDALE, J. D.; ALBERS, J. J. Plasma high-density lipoprotein concentrations in chronic hemodialysis and renal transplant patients. **N. Engl. Med.**, v. 296, p. 1436-1439, 1977.
321. BRYAN, D. et al. Cyclosporine associated chronic nephropathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 311, n.º 11, p.699-705, 1984.
322. BALLANTYNE, C. M. et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. **JAMA**, v. 53, p. 53-56, 1989.
323. KASISKE, B. L. et al. The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 27, p. 700-707, 1991.
324. HRISIK, D. E.; MAYES, J. T.; SCHULAK, J. A. Effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 28, p. 353-358, 1991.
325. CHAN, M. K.; VARGESE, Z.; MOORTHEAD, J. F. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. **Kidney Int.**, v. 19, p. 625-637, 1981.
326. HAYS, A. P.; HILL, R. B. Enzymes of lipid synthesis in the liver of the cortisone treated rat. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 98, p. 649,-655, 1965.
327. CHATERJEE, S. N. et al. Abnormal serum lipid pattern in primary renal allograft recipients. **Surgery**, v. 82, p. 655-659, 1977.
328. VAZIRI, N. D. et al. Comparison of hyperlipidemia in dialysis patients, renal transplant recipients and steroid treated nonrenal patients. **J. Dial.**, v. 4, p. 63-71, 1980.
329. BECKER, D. M. et al. Prevalence of hyperlipidemia in heart

- transplant recipients. **Transplantation**, v. 44, p. 323-325, 1987.
330. MARKELL, M. S. et al. Prospective evaluation of changes in lipid profiles in cyclosporine treated renal transplant patients. **Transplant. Proc.**, v. 21, p. 1497-1499, 1989.
331. PRINCEN, H. M. G. et al. Effects of cyclosporine A on LDL receptor activity and bile acid synthesis in hepatocyte monolayer cultures in the rat. **Hepatology**, v. 7, p. 1109, 1987.
332. DEGROEN, P. et al. Toxic effects of cyclosporine on the endocrine pancreas of Wistar rats. **Transplantation**, v. 41, p. 44-47, 1986.
333. DEGROEN, P. Cyclosporine, low-density lipoprotein and cholesterol. **Mayo Clin. Proc.**, v. 63, p. 1012-1021, 1988.
334. OST, L.; TYDEN, G. FEHRMAN, I. Impaired glucose tolerance in cyclosporine treated renal graft recipients. **Transplantation**, v. 46, p. 370-372, 1988.
335. GARVIN, P. J.; NICHOFF, M.; STAGGENBORG, J. Cyclosporine's effect on canine pancreatic function. **Transplantation**, v. 45, p. 1027-1031, 1988.
336. HRICIK, D. E. Posttransplant hyperlipidemia: The Treatment Dilemma. **Am. J. Kidney Dis.**, v.23, n.º 5, p. 766-771, 1994.
337. FRISK, B.; PERSSON, H.; WHEDEL, N. et al. Study of 172 patients at 10 to 21 years after renal transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 19, p. 3769-3771, 1987.
338. KEANE, W. F.; KASSISKE, B. L.; O'DONNELL, M. P. The role of altered lipid metabolism in the progression of renal disease: experimental evidence. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 17, p. 38-42, 1991.
339. MOORHEAD, J. F., WHEELER, D. C., VAGHESE, Z. Glomerular structures and lipids in progressive renal disease. **Am. J. Med.**, v. 87, suppl. SN, p. 12N-20N, 1989.
340. DIMENY, E.; WAHLBERG, J.; LITHELL, H. et al. Hyperlipidaemia in renal transplantation- risk factor for long term graft outcome. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 25, p. 574-583, 1995.
341. ISONIEMI, H.; NURMINEN, M.; TIKKAMEN, M. J. et al. Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. **Transplantation**, v. 57, p. 68-72, 1994.
342. GUIJARRO, C.; MASSY, Z. A.; KASSISKE, B. L. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. **Kidney Int.**, v. 48, p. 56-59, 1995.

343. DIMENY, E. et al. The influence of pretransplant lipoprotein abnormalities on the early results of renal transplantation. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 23, p. 572-579, 1993.
344. CHARLESWORTH, J. A.; EDWARDS, K. D. G. Relationship of hypertriglyceridemia to kidney transplant dysfunction and rejection and response to antilymphocyte globulin therapy, in: **Drugs and the kidneys**, edited by EDWARDS, K. D. G, Basel. Karger, p. 107-120, 1974.
345. GRIEPP, R. B. et al. Control of graft atherosclerosis in human heart transplant recipients. **Surgery**, v. 81, p. 262-269, 1977.
346. BIEBER, C. P. et al. Complications in long-term survivors of cardiac transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 13, p. 207-211, 1981.
347. URETSKY, R. L. et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporin and prednisone. **Circulation**, v. 76, p. 827-831, 1987.
348. GAO, S. Z. et al. Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. **Circulation**, v. 76, p. 56-61, 1987.
349. ATTMAN PO; SAMUELSSON O; ALAUPOVIC P. Lipoprotein metabolism and renal failure. **Am. J. kidney Dis.**, v. 21, p. 573-592, 1993.
350. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **Arch. Intern. Med.**, v. 148, p. 36-69, 1988.
351. PYÖRÄLÄ, K. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology. European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. **Eur. Heart J.**, v. 15, p. 1300-1331, 1994.
352. ARNADOTTIR, M et al. Low-dose simvastatin is a well-tolerated and efficacious cholesterol lowering agent in cyclosporin-treated kidney transplant recipients: Double-blind, randomized, placebo-controlled study in 40 patients. **Nephron**, v. 68, p. 57-62, 1994.
353. YOSHIMURA, N. et al. The effects of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 53, p. 93-99, 1993.
354. MARTINEZ-HERNANDEZ, B. E. et al. Low-dose simvastatin is safe in hyperlipidaemic renal transplant patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 8, p. 537-641, 1993.

355. WANNER, C.; BARTENS, W.; GALLE, J. Clinical utility of antilipemic therapies in chronic renal allograft failure. **Kidney Int.**, v. 48, p. 60-62, 1995.
356. MOORE, R. A. et al. The effect of the American Heart Association step on diet on hyperlipidemia following renal transplantation. **Transplantation**, v. 49, p. 60-62, 1990.
357. TONSTAD, S. et al. Is dietary intervention effective in post-transplant hyperlipidemia. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 10, p. 82-85, 1995.
358. JOHNSON, C. P. et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. **Transplantation**, v. 56, p. 822-827, 1993.
359. ROODNAT, J. I. et al. Proteinuria and death risk in the renal transplant population. **Transplant. Proc.**, v. 33, p. 1170-1171, 2001.
360. PEDDI, V. R.; DEAN, D. E.; HARIHARAM, S.; CABALLO, T.; SCHROEDER, T. J.; FIRST, M. R. Proteinuria following renal transplantation: correlation with histopathology and outcome. **Transplant. Proc.**, v. 29, p. 101, 1997.
361. FONTAN, M. P.; RODRIGUES-CARMONA, A.; FALCON, T. G.; VALDÉS, F. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. **Transplantation**, v. 67, p. 561, 1999.
362. GRIMM, R.H.; SVENDSEN, K. H.; KASISKE, B.; KEANE, W. F.; WAHI, M. M. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow up. **Kidney Int.**, v. 52, suppl. 63, p. 10, 1997.
363. KANEL, W. B., STAMPFER, M. J.; CASTELLI, W. P.; VERTER, J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham Study. **Am. Heart J.**, v. 108, p. 1347, 1984.
364. MIETTINEN, H.; HAFFNER, S. M.; LEHTO, S.; RONNEMAA, T.; PYORALA, K.; LAAKSO, M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic patients. **Stroke**, v. 27, p. 2033, 1996.
365. KIBERD, B.A.; WEST, K.A. Targeting cardiovascular risk in renal transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 33, p. 1117-1118, 2001.
366. YILDIZ, A.; ERKOC, R.; SERVER, M. S.; et al. The prognostic importance of severity and type of post-transplant proteinuria. **Clin. Transplant.**, v. 13, p. 241, 1999.
367. EDDY, A. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 7, p. 2495-2508, 1996.
368. ABBATE, M. et al. In progressive nephropathies, overload of tubular

- cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 9, p. 1213-1224, 1998.
369. EDDY, A. Role of cellular infiltrates in response to proteinuria. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 37, sup. 2, p. S25-S29, 2001.
370. TAAL, M. W.; BRENNER, B. M. Renoprotective benefits of LAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. **Kidney Int.**, v. 57, p. 1803-1817, 2000.
371. SHARON, A, HELMUT, G.R, BARRY, MB. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat: **J. Clin. Invest.**, v. 77, p. 1993-2000, 1986.
372. FRESNEDO, G. F. et al. Proteinuria is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patients. **Transplant. Proc.**, v. 34, p. 367, 2002.
373. PETERSON, J. C. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: The modification in diet in renal disease study. **Ann. Intern. Med.**, v. 123, p. 754-762, 1995.
374. RUILOPE, L. M. et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 3, p. 1307-1311, 1992.
375. HEEG, J. E et al. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. **Kidney Int.**, v. 36, p. 372-379, 1989.
376. BUTER, H. et al. Blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 13, p. 1682-1685, 1988.
377. MASSY, Z. A. et al. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 9, p. 1103-1108, 1994.
378. MUDO, S. H.; LEVY, H. L.; SKOVBY, F. Disorders of transsulfuration. In: **The metabolic and molecular bases of inherited disease.** New York: MacGraw-Hill, v. 1 p. 1279-1327, 1995.
379. PERNA, A. E.; DE SANTO, N. G.; INGROSSO, D. Adverse effects of hyperhomocysteinemia and their management by folic acid. **Miner. Electrolyte Metab.**, v. 23, p. 174-178, 1997.
380. PERNA, A. F. et al. Membrane protein damage and methylation reactions in chronic renal failure. **Kidney Int.**, v. 50, p. 358-366,

1996.

381. PERNA, A. F. et al. Enzymatic methyl esterification of erythrocyte membrane protein is impaired in chronic renal failure. Evidence for high levels of the natural inhibitor S-adenosylhomocysteine. **J. clin. Invest.**, v. 91, p. 2497-2503, 1993.
382. PERNA, A. F. et al. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. **Kidney Int.**, v. 47, p. 247-253, 1995.
383. PERNA, A. F. et al. D-Aspartate content of erythrocyte membrane proteins is decreased in uremic: Implications for the repair of damaged proteins. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 8, p. 95-104, 1997.
384. WANG, H. et al. Inhibition of growth and p21ras methylation in vascular endothelial cells by homocysteine but not cysteine. **J. Biol. Chem.**, v. 272, p. 25380-25385, 1997.
385. WELCH, G. N.; LOSCALZO, J. Homocysteine and atherothrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 1042, 1998.
386. PERNA, A. F. et al. Homocysteine, a new crucial element in the pathogenesis of uremic cardiovascular complications. **Miner. Electrolyte Metab.**, v. 25, p. 95-99, 1999.
387. KEW, C. E.; CURTIS, J. J. Cardiovascular disease in kidney transplant patients. **Curr. Opin. Organ Transplant.**, v. 3, p. 183, 1998.
388. BOSTOM, A. G.; LATHROP, L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. **Kidney Int.**, v. 52, p. 10-20, 1997.
389. HARKER, L. A. et al. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 291, p. 537-543, 1974.
390. CLARKE, R. et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, p. 1149-1155, 1991.
391. DEN HEIJER, M. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk for deep-vein thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 759-762, 1996.
392. DUELL, P. B.; MALLINOW, M. R. Homocyst(e)ine: An important risk factor for atherosclerotic vascular disease. **Curr. Opin. Lipidol**, v. 8, p. 28-34, 1997.
393. D'ANGELO, A.; SELHUB, J. Homocysteine and thrombotic disease. **Blood**, v. 90, p. 1-11, 1997.

394. GRAHAM, I. M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. **JAMA**, v. 277, p. 1775-1781, 1997.
395. MOTULSKY, A. G. Nutritional ecogenetics: Homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 58, p. 17-20, 1996.
396. NYGARD, O. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 337, p. 230-236, 1997.
397. ROBINSON, K. et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. **Circulation**, v. 92, p. 2825-2830, 1995.
398. VERHOEF, P. et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, p. 989-995, 1997.
399. BOSTOW, A. G. et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: A case-control study. **Atherosclerosis**, v. 114, p. 93-103, p. 1995.
400. ROBINSON, K. et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. **Circulation**, v. 94, p. 2743-2748, 1996.
401. BOSTOM, A. G. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: A prospective study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, p. 2554-2558, 1997.
402. MOUSTAPHA, A. et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. **Circulation**, v. 97, p. 138-141, 1998.
403. BERTONI, E. et al. Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients as independent cause of endothelial damage and cardiovascular disease. **Transplant. Proc.**, v. 33, p. 3682-3683, 2001.
404. BOSTOM, A. et al. Net uptake of plasma homocysteine by rat kidney in vivo. **Atherosclerosis**, v. 116, p. 59, 1995.
405. STEIN, G. et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. **Kidney Int.**, v. 59, suppl. 78, p. S262-

S265, 2001.

406. COLE, D. E. C. et al. Total plasma homocysteine concentrations are strongly correlated with whole blood cyclosporin levels in heart transplant patients. **Neth. J. Med.**, v. 52, p. S55, 1998.
407. WILCKEN, D. E. L.; GUPTA, V. J. Sulphur containing amino acids in chronic renal failure with particular reference to homocystine and cystine-homocysteine mixed disulphide. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 9, p. 301-307, 1979.
408. WILCKEN, D. E. L.; GUPTA, V. J.; REDDY, S. G. Accumulation of sulphurcontaining amino acids including cysteine-homocysteine in patients on maintenance hemodialysis. **Clin. Sci.**, v. 58, p. 427-430, 1980.
409. KANG, S. S. et al. Plasma protein-bound homocyst(e)ine in patients requiring chronic haemodialysis. **Clin. Sci.**, v. 65, p. 335-336, 1983.
410. SMOLIN, L. A.; LAIDLAW, S. A.; KOPPLE, J. D. Altered plasma free and protein-bound sulfur amino acid levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 45, p. 737-743, 1987.
411. SORIA, C. et al. Concentrations of total homocysteine in plasma in chronic renal failure. **Clin. Chem.**, v. 36, p. 2137-2138, 1990.
412. HULTBERG, B.; ANDERSSON, A.; STERNER, G. Plasma homocysteine in renal failure. **Clin. Nephrol.**, v. 40, p. 230-234, 1993.
413. CHAUVEAU, P. et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. **Kidney Int.**, v. 43, suppl. 41, p. S72-S77, 1993.
414. DUCLOUX, D. et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients : a prospective study. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 11, p. 134-137, 2000.
415. VAN GULDENER, C. et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. **Kidney Int.**, v. 54, p. 166-169, 1998.
416. BOSTOM, A. G. Homocysteine 'expensive creatinine' or important modifiable risk factor for arteriosclerotic outcomes in renal transplant recipients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 11, p. 149-151, 2000.
417. JACQUES, P. F. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. **Circulation**, v. 93, p. 7-9, 1996.

418. BOSTOM, A. G. et al. Folate status is the determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients. **Atherosclerosis**, v. 123, p. 193-202, 1996.
419. PERNA, A. F. Metabolic consequences of folate-induced reduction of hyperhomocysteinemia in uremia. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 8, p. 1899-1905, 1997.
420. WILCKEN, D. E. L. et al. Folic acid lowers elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency: Possible implications for prevention of vascular disease. **Metabolism**, v. 37, p. 697-701, 1988.
421. BOSTOM, A. G. et al. B vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. **Kidney Int.**, v. 49, p. 147-152, 1996.
422. MALINOW, M. R. et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, p. 1157-1162, 1997.
423. RAINE, A. E. G. Does antihypertensive therapy modify chronic allograft failure. **Kidney Int.**, v. 48, sup. 52, p. S107-S111, 1995.
424. KASISKE BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. **Semin. Nephrol.**, v. 20, p.176-187, 2000.
425. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure JNC VI. **Arch. Intern. Med.**, v. 157, p.2413-2445,1997.
426. KASISKE,B.L.; KLINGER,D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 11, p.753-759, 2000.
427. COPUR, M. S. et al. Effects of nitrendipine on blood pressure and blood ciclosporin A level in patients with posttransplant Hypertension. **Nephron**, v. 52, p. 227-230, 1989.
428. BERG, K. J.; HOLDAAS, H.; ENDRESEN, L.; FAUCHALD, P.; HARTMANN, A.; PRAN, T.; SOLBU, D. Effects of isradipine on renal function in cyclosporin-treated renal transplanted patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 6, p. 725-730, 1991.
429. CARMINES, J.; NAVAR, L. Disparate effect of calcium channel blockade on afferent and efferent arteriolar response to angiotensin II. **Am. J. Physiol.**, v. 245, p. 1015-1020, 1989.
430. WADHWA, N. K. et al. Cyclosporine drug interactions: A review. **Ther. Drug. Monit.**, v. 9, p. 399-406, 1987.
431. CURTIS, J., LUKE, R.; WHELCHER, J.; DIETHELM, A. et al. An

- inhibition of angiotensin-converting enzyme in renal transplant recipients with hypertension. *N. Engl. J. Med.*, v. 308, p. 377-381, 1983.
432. BAKRIS, G.L., et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working group. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 36, p. 646-661, 2000.
433. NEUMAYER, H.; KUNZENDORF, U.; SCHEIBER, M. Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney Int.*, v. 41, suppl.36, p. S87-S93, 1992.
434. WEIR, M. R. et al. Additive effect of ciclosporin A and verapamil on the inhibition and activation and function of human peripheral blood mononuclear cells. *Transplant. Proc.*, v. 20, p. 240-244, 1988.
435. MCMILLEN, M. A. et al. Verapamil inhibition of lymphocyte proliferation and function in vitro. *J. Surg. Res.*, v. 39, p. 76-80, 1985.
436. PALMER, B. E. et al. Improved outcome of cadaveric renal transplantation due to calcium channel blockers. *Transplantation*, v. 52, p. 640-645, 1991.
437. BIRX, D. L.; BERGER, M.; FLEISHER, T. A. The interference of T cell activation by calcium channel blocking agents. *J. Immunol.*, v. 133, p. 2904-2909, 1984.
438. DE MATTOS, A. M.; OLYAEI, A. J.; BENNETT, W. M. Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal disease and transplantation. *Am. J. Kidney Dis.*, v. 28, p. 631-637, 1996.
439. PESAVENTO T. E.; JONES, P. A. JULIAN, B. A., et al. Amlodipine increases cyclosporine levels in hypertensive renal transplant patients: results of a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 7, p. 831-835, 1996.
440. MORALES, J. M. et al. Long-term prospective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: a 5-year prospective randomized study. *Transplant. Proc.*, v. 26, p. 2598-2599, 1994.
441. BIA, M. J.; TYLER, K. Evidence that calcium channel blockade prevents ciclosporin-induced exacerbation of renal ischemic injury. *Transplantation*, v. 51, p. 293-295, 1991.
442. GUAN, D. et al. Effects of nifedipine on blood cyclosporine levels in renal transplant patients. *Transplant. Proc.*, v. 28, p. 1311-1312, 1996.

443. PEDERSEN, E. B. et al. Interaction between cyclosporine and felodipine in renal transplan recipients. **Kidney Int.**, v. 41, suppl. 36, p. S82-S86, 1992.
444. DUGGAN, K. A.; MACDONALD, G. J.; CHARLESWORTH, J. A.; PUSSEL, B. A. Verapamil prevents posttransplant oliguric renal failure. **Clin. Nephrol.**, v. 24, p. 289-291, 1988.
445. MCNALLY, P. G.; WALLS, J.; FEEHALLY, J. The effect of nifedipine on renal function in normotensive ciclosporin-A-treated renal allograft recipients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 5, p. 962-968, 1990.
446. FRANCISCHETTI, E. A.; OIGMAN, W.; FAGUNDES, V. G. A., et al. Long-term therapy with nitrendipine: evaluation of its antihypertensive and metabolic effects. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v. 9, suppl. 4, p. S107-S112, 1987.
447. KASISKE, B.L.; CHAKKERA, H. A.; ROEL, J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 11, p.1735-1743, 2000.
448. TRAINDL, O. et al. The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 55, p. 1309-1313, 1993.
449. MOURAD, G.; RIBSTEIN, J.; MIMRAN A. Converting enzyme inhibition versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplant. **Kidney Int.**, v. 43, p. 419-425, 1993.
450. GASTON, R. S. et al. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. **Ann. Intern. Med.**, v. 115, p. 954-955, 1991.
451. VLAHAKOS, D. V. et al. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 17, p. 199-205, 1991.
452. AHMAD, T.; COULTHARD, M.; EASTHAM, E. Reversible-renal failure due to the use of captopril in a renal allograft recipient treated with cyclosporin. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 4, p. 311-312, 1989.
453. CURTIS, J. J. et al. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertension patients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 3, p. 1570-1574, 1993.
454. OLYAEI, A. J.; DE MATTOS, A. M.; BENNETT, W. M. A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients. **JAMA**, v. 58, p. 1011-1027, 1999.
455. DEL CASTILLO, D. et al. Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. **Kidney Int.**,

v. 68, suppl. p. S135-S139, 1998.

456. DE OLIVEIRA, J. M. et al. Autonomy of the renin system in type II diabetes mellitus: dietary sodium and renal hemodynamic responses to ACE inhibition. **Kidney Int.**, v. 52, p. 771-777, 1997.
457. BLYTHE, W. B. Natural history of hypertension in renal parenchymal disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 4, p. A50, 1985.
458. SCHLUETER W. A.; BATLLE, D. C. Renal effects of antihypertensive drugs. **Drugs**, v. 37, p. 900-925, 1989.
459. HUYSMANS, F. T. et al. Antihypertensive effect of beta blockade in renal transplant recipients with or without host kidneys. **Transplantation**, v. 46, p. 234-237, 1988.
460. WIKSTRAND, J. Primary preventions in patients with hypertension: comments on the clinical implications of the MARPHY Study. Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study. **Am. Heart J.**, v. 116, p. 338-347, 1988.
461. KAPLAN, N. M. Critical comments on recent literature. SCRAAPHY about MARPHY from HAPHY. **Am. J. Hypertens.**, v. 1, p. 428-430, 1988.
462. NEUTEL, J. M. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. **Am. J. Med.**, v. 101, p.71S-82S, 1996.
463. HOSTETTER, T. H. Chronic transplant rejection. **Kidney Int.**, v. 46, p. 266-279, 1994.
464. GRAMSCH, P. M.; THERNEAU, T. M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. **Biometrika**, v. 81, p. 515-526, 1994.
465. KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observation. **J. Am. Stat. Assoc.**, v. 53, p. 457-461, 1958.
466. DUNN, O. J.; CLARK, V. A. **Applied statistics: analysis of variance and regression**. New York: John Wiley, p. 236, 1974.
467. KASISKE, B. L. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. **Transplantation**, v. 72, sup. 6, p. S5-S8, 2001.
468. OJO, A. O. et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. **Kidney Int.**, v. 57, p. 307, 2000.
469. FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 32, sup. 3, p. S112, 1998.

470. BULKLEY, B. H.; ROBERTS, W. C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. **Am. J. Med.**, v. 58, p. 243, 1975.
471. AKER, A. et al. Cardiovascular complications after renal transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 30, p. 2039-2042, 1998.
472. KASISKE, B. L. et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 7, p. 158-165, 1996.
473. DIETHELM, A. G. et al. Progress in renal transplantation: a single center study of 3359 patients over 25 years. **Ann. Surg.**, v. 221, p. 446, 1995.
474. OLAUSSON, M. et al. Experiences of a single institution: 300 consecutive kidney transplants during 30 years. **Transpl. Proc.**, v. 29, p. 3076, 1997.
475. LANDARS, T. P. et al. Survival modeling in kidney transplantation: hazard rates of graft loss. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 10, p. 86-90, 1995.
476. HARIHARAN, S. et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 605, 2000.
477. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. **USRDS 2000 annual report**. Bethesda:, 2000.
478. CECKA, J. M. **The UNOS Scientific Renal Transplant Registry-ten years of kidney transplants**. Los Angeles: UCLA, Tissue Typing Laboratory, v. 1, 1998.
479. CECKA, J. M. **The UNOS Scientific Renal Transplant Registry**. Los Angeles: UCLA, Tissue Typing Laboratory, v. 1, 2001.
480. ROSANSKY, S. J.; SUGIMOTO, T. An analysis of the United States transplant population and organ survival characteristics: 1977-1980. **Kidney Int.**, v. 22, p. 685, 1982.
481. FODINGER, M. et al. Effect of MTHFR 677C>T on plasma total homocysteine levels in renal graft recipients. **Kidney Int.**, v. 55, p. 1072-1080, 1999.
482. CHEIGH, J. S. Hypertension in Kidney Transplant Recipients. **Transplant. Proc.**, v. 28, n.º 3, p. 1161, 1996.

483. MANGE, K. C. et al. **Arterial Hypertension and renal allograft survival.** Disponível em: <<http://www.gateway1.ovid.com/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 14 de agosto de 2003.
484. ELY, D. L.; TURNER, M. E. Hypertension in the spontaneously hypertensive rat is linked to the Y chromosome. **Hypertension**, v. 16, p. 277-281, 1990.
485. TURNER, M. E.; JOHNSON, M. L.; ELY, D. L. Separate sex-influenced and genetic components in spontaneously hypertensive rat hypertension. **Hypertension**, v. 17, p. 1097-1103, 1991.
486. HILBERT, P. et al. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats. **Nature**, v. 353, p. 521-529, 1991.
487. STEPHEN, B. H.; BAO-ZHONG, W.; MACLELLAN, D. G. Renal transplantation between male and female spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 19, n.º 5, p.431-434, 1992.
488. DE STRIHOU, C. Y. et al. Prevalence, etiology, and treatment of late post-transplant hypertension, In: **Advances in Nephrology**, v. 12, p. 41-60, 1983.
489. SILBIRGER S, NEUGARTEN J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. **Am. J. Kidney. Dis.**, v. 25 p.515, 1995.
490. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLICATION. **The distribution of organs for transplantation: expectations and practices.** OE-01-89-00550. Washington , DC , 1991.
491. FIRST, M. R. et al. Control of risk factors for cardiovascular disease in long-term renal transplant recipients. **Transplant. Proc.**, v. 33, p. 3674-3675, 2001.
492. COSIO, F. G. et al. Racial differences in renal allograft survival: the role of systemic hypertension. **Kidney Transplantation**, v. 47, p. 1136-1141, 1995.
493. ISAACS, R. B. et al. Racial disparities in renal transplant outcomes. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 34, p. 706, 1999.
494. PRAGA, M.; MORALES, E. Renal damage associated with proteinuria. **Kidney Int.**, v. 62, sup. 82, p. S42-S46, 2002.
495. MORRIS, P. J. et al. On behalf of the HLA task force of the kidney advisory group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). Analysis of factors that affect outcome of

- primary cadaveric renal transplantation in the UK. **Lancet**, v. 354, p. 1147, 1999.
496. FRESNEDO, G.F. et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. **Transplantation**, v. 73, n.º 8, p. 1345-1348, 2002.
497. DALLMAN, M. J.; MORRIS, P. J. The immunology of rejection. **Kidney Transplantation**, p. 15-36, 1988.
498. GUTTMANN, R. D.; SOULILOU, J. P. Definitions of acute rejection and controlled clinical trials in the medical literature. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 31, p. 3-6, 1998.
499. IANHEZ, L.E.; MARTIN, L.Q.; SALDANHA, L.B. et al. Rejeição crônica como causa de perda do enxerto renal. **J. Bras. Nefrol.**, v.15, p.59-65, 1993.
500. ALMOND, P. S. et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. **Transplantation**, v. 55, p. 752-757, 1993.
501. CAPRON, L.; GRATEAU, G. Accelerated arterial disease in renal transplant recipients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 13, sup. 4, p. 49, 1998.
502. BAUM, C. L. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. **JPEN**, v. 25, p. 114, 2001.
503. TILNEY, N. L. et al. Chronic rejection- an undefined conundrum, **Transplantation**, v. 52, p. 389-398, 1991.
504. FIRST, M. R. et al. Proteinuria following transplantation. **Transplantation**, v. 38, p. 607-612, 1984.
505. SALAHUDEEN, A. K. et al. Effects of dietary protein in patients with chronic renal transplant rejection. **Kidney Int.**, v. 41, p. 183-190, 1982.
506. KASISKE, B. L. et al. The variable nature of chronic declines in renal allograft function. **Transplantation**, v. 51, p. 330-334, 1991.
507. NEUGARTEN, J. et al. Aggravation of experimental glomerulonephritis by superimposed clip hypertension. **Kidney Int.**, v. 22, p. 257-263, 1982.
508. FOLEY, R. N. et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. **Kidney Int.**, v. 49, p. 68-96, 1996.
509. RITZ, E.; KOCH, M. Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 21, p. 113-118,

1993.

510. FERNANDO, G.C.; AMIR, A.; SUSAN, Y.; TODD, E. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. **Kidney Int.**, v. 53, p. 767-772, 1998.
511. MANGE, K.C.; JOFFE, M.M ; FELDMAN, H.I. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis in the subsequent survival of renal transplants from living donors. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 726, 2001.
512. FORSYTHE, J. L. R. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. **Transplantation**, v. 72, p. S16-S19, 2001.
513. PONTICELLI, C.; VILLA, M. Role of anaemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 17, sup. 1, p. 41-46, 2002.
514. JOHNSON, D. W. et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. **Transplantation**, v. 74, p. 675-681, 2002.
515. JACOBS, U. et al. Manifestation of metabolic risk factors after renal transplantation: III. Impact on cerebrocardiovascular complications. **Transplant. Proc.**, v. 27, n.º 3, p. 2052-2053, 1995.
516. RAINE, A. E. G. Hypertension and ischaemic heart disease in renal transplant recipients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 10, sup.1, p. 95-100, 1995.
517. TEXTOR, S. C. et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. **Mayo Clin. Proc.**, v. 69, sup. 12, p. 1182-1193, 1994.
518. OPELZ, G. et al. Revisiting HLA matching for kidney transplantation. **Transplant. Proc.**, v. 25, p. 173-175, 1993.
519. TERASAKI, P.I.; CECKA, J.M. ;GJERTSON, D.W. Risk rate and long-term kidney transplant survival. **Clin. Transplant.** , p.443, 1997.
520. MCGREGOR, E. et al. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 15, sup. 1, p. 93, 2000.
521. PONTICELLI, C. et al. Hypertension after renal transplantation. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 21, sup. 2, p. 73-78, 1993.
522. CHEIGH, J. S.; HASCHEMEYER, R. H.; WANG, J. C. et al. Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. **Am. J. Hypertens.**, v. 2, p. 341-348, 1989.