

FABIANA AGENA

Avaliação da prevalência de síndrome metabólica ao longo do primeiro ano pós-transplante renal

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutora em Ciências

Programa de: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Elias David Neto

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Agena, Fabiana

Avaliação da prevalência de síndrome metabólica ao longo do primeiro ano pós-transplante renal / Fabiana Agena. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientador: Elias David Neto.

Descritores: 1.Síndrome metabólica 2.Insuficiência renal crônica 3.Transplante de rim 4.Diabetes mellitus tipo 2 5.Obesidade 6.Prevalência

USP/FM/DBD-399/16

Dedicatória

Aos meus pais, Carlos e Cleonice
pelo incentivo, carinho e compreensão

Agradecimentos

A todos os pacientes que participaram deste estudo pelo carinho e confiança.

Ao meu orientador, Professor Doutor Elias David Neto, pelo apoio, incentivo e orientação no desenvolvimento deste estudo e em minha formação científica.

Aos amigos do Grupo de Pesquisa Clínica do Serviço de Transplante Renal.

A Margarete Soares dos Santos e Marilza Alves da Silva por toda ajuda na execução deste estudo.

À Dra Patrícia Soares Souza, Dr Nelson Zocoler Galante, Dra Carlucci Gualrbero Ventura pelo apoio e incentivo.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Síndrome Metabólica.....	2
1.2. Síndrome Metabólica no transplante renal.....	4
1.2.1. Fatores de risco para síndrome metabólica em transplante renal.....	5
1.2.1.1. Obesidade.....	5
1.2.1.2 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	6
1.2.1.3. Dislipidemia.....	7
1.2.1.4. Diabetes Mellitus.....	8
1.2.1.5. Imunossupressores.....	9
1.3. Prevalência da síndrome metabólica em transplante renal.....	10
2. OBJETIVOS.....	14
2.1. Objetivo Primário.....	15
2.2. Objetivos Secundários.....	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
3.1. Casuística.....	17
3.2. Desenho do estudo.....	19

3.3. Metodologia.....	20
3.3.1. Ajuste de planilha.....	20
3.3.2. Classificação de Síndrome Metabólica	21
3.3.3. Medidas antropométricas.....	22
3.3.4. Medidas da pressão arterial (PA).....	22
3.3.5. Avaliação da função renal	23
3.3.6. Técnica de exames laboratoriais	23
3.3.7. Fatores metabólicos analisados.....	23
3.3.8. Determinação do índice de resistência à insulina.....	25
3.3.9. Avaliação da incidência de diabetes mellitus pós-transplante.....	25
3.3.10. Cálculo e classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC).....	25
3.3.11. Tamanho da amostra.....	26
3.3.12. Tempo de recrutamento.....	26
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
5. FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....	29
6. RESULTADOS.....	31
6.1. Características clínicas da população estudada.....	34
6.2. Prevalência dos componentes da síndrome metabólica da população de estudo.....	37
6.3. Prevalência dos componentes da síndrome metabólica do grupo com síndrome metabólica.....	40
6.4. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da detecção de síndrome metabólica.....	43

6.5. Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de síndrome metabólica.....	45
6.6. Análise de regressão logística.....	50
6.7. Correlação entre índice de massa corpórea e circunferência abdominal.....	52
7. DISCUSSÃO.....	55
8. CONCLUSÕES.....	60
9. ANEXOS.....	62
10. REFERÊNCIAS.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

CV	Cardiovascular
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMPT	Diabetes mellitus pós-transplante
DRC	Doença renal crônica
ICN	Inibidores da calcineurina
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IDMS	<i>Isotope-dilution mass spectrometry</i>
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment – insulin resistance</i>
KDOQI	<i>National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MRPA	Monitorização residencial da pressão arterial
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
SM	Síndrome metabólica
TFG	Taxa de filtração glomerular
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.....	32
Figura 2	Fluxograma dos pacientes analisados.....	33
Figura 3	Evolução dos percentuais de pacientes com componentes de Síndrome Metabólica ao longo do primeiro ano.....	39
Figura 4	Evolução dos percentuais de pacientes com componentes de Síndrome Metabólica ao longo do primeiro ano em pacientes com SM.....	42
Figura 5	Correlação entre índice de massa corpórea e medida da circunferência abdominal.....	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III..	21
Quadro 2	Valores normais de exames realizados não contemplados na tabela de Síndrome Metabólica do NCEP (métodos e valores de referência utilizados na Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP).....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos dados demográficos e clínicos da população.....	34
Tabela 2	Distribuição das características iniciais do transplante.....	35
Tabela 3	Distribuição da imunossupressão de manutenção nos período inicial e 12 ^o mês após transplante renal	36
Tabela 4	Prevalência dos componentes de síndrome metabólica conforme período de avaliação.....	38
Tabela 5	Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes nos períodos pré-Tx e meses 3, 6 e 12.....	41
Tabela 6	Sensibilidade, especificidade, razão de probabilidade positiva, razão de probabilidade negativa, prevalência, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo na detecção de síndrome metabólica no mês 12, nos períodos pré-Tx e meses 3 e 6.....	44
Tabela 7	Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (período pré-transplante).....	46
Tabela 8	Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (Mês 3).....	47
Tabela 9	Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (Mês 6).....	48
Tabela 10	Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (Mês 12).....	49
Tabela 11	Regressão logística multivariada dos componentes da SM e fatores metabólicos nos períodos pré-transplante, mês 3, mês 6 e mês 12	51

RESUMO



AgenaF. *Avaliação da prevalência de síndrome metabólica ao longo do primeiro ano pós-transplante renal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

A síndrome metabólica (SM) consiste em um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares (CV), influenciando na sobrevida do paciente e do enxerto renal. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de síndrome metabólica nos períodos pré-transplante, mês 03 e mês 06 e em qual período e componentes melhor predizem esta mesma condição no 12º mês pós-transplante renal. No período de janeiro de 2013 a junho de 2014, foram incluídos prospectivamente 179 pacientes submetidos a transplante renal. Os pacientes foram submetidos a avaliação dos componentes da SM (hipertensão arterial sistêmica, HDL baixo, triglicérides aumentado, circunferência abdominal aumentada e glicemia de jejum alterada), conforme NCEP-ATP III e outros fatores de risco metabólicos e cardiovasculares (insulinemia, hemoglobina glicada, ácido úrico, proteína C reativa, colesterol total e frações. A população estudada foi composta por 93 (52%) mulheres e 86 (48%) homens. A idade média ao transplantar foi de 44 ± 11 anos. Cento e um pacientes receberam enxerto de doador falecido (56%) e 78 (44%) de doadores vivos. Verificou-se aumento da prevalência da SM entre o período pré-transplante e 12º mês após o transplante renal. A prevalência de síndrome metabólica nos períodos pré-transplante, mês 03, mês 06 e mês 12 foram 37%, 39%, 32% e 44%, respectivamente. O mês 06 apresentou melhor predição, por várias análises para a ocorrência de SM no mês 12. A importância da avaliação precoce dos pacientes receptores de transplante renal visando a detecção precoce da SM assim como a prevenção da obesidade, controle glicêmico e metabólico consistem em fatores relevantes na prevenção da síndrome metabólica no período pós-transplante.

Descritores: síndrome metabólica, insuficiência renal crônica; transplante de rim; diabetes mellitus tipo 2; obesidade; prevalência

SUMMARY



Agena F. *Prevalence of metabolic syndrome in first year post kidney transplantation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Metabolic syndrome (MS) is now recognized as a risk factor for cardiovascular disease (CV), the leading cause of death with a functioning graft in renal transplantation. The aim of this study is to determine the prevalence of MS before transplantation and at 3 and 6 months after to predict this same condition at the 12th month. From January 2013 to June 2014, 179 patients undergoing kidney transplantation were prospectively included. Patients underwent assessment of the components of MS (hypertension, low HDL, increased triglycerides, increased waist circumference and impaired fasting glucose) as NCEP-ATP III and other metabolic and cardiovascular risk factors (insulin, hemoglobin a1c, uric acid, C-reactive protein, total cholesterol and fractions). The study population consisted of 93 (52%) women and 86 (48%) men. The mean age at transplant was 44 ± 11 years. One hundred and one patients were deceased donor grafts (56%) and 78 (44%) from living donors. There was an increase in the prevalence of MS along the first year. The prevalence of MS in before transplantation and at 3, 6 and 12 months after transplantation were 37%, 39%, 32% and 44%, respectively. The 6th month showed the better prediction of metabolic syndrome in the 12th month. The importance of early assessment of renal transplant recipients aimed at the early detection of SM is relevant in the prevention of metabolic syndrome in the post kidney transplantation.

Descriptors: metabolic syndrome; renal insufficiency, chronic; diabetes mellitus, type 2; kidney transplantation; obesity; prevalence

1. INTRODUÇÃO



O transplante renal é considerado o tratamento de escolha para maioria dos portadores de doença renal crônica em estágio V por proporcionar melhor qualidade de vida e maior redução na mortalidade quando comparada ao tratamento dialítico¹⁻⁴.

Receptores de transplante renal apresentam menor risco de eventos cardiovasculares quando comparados a pacientes em lista de espera para transplante e em terapia renal substitutiva. No entanto, possuem maior risco cardiovascular (CV) quando comparado a população geral^{5,6}.

A doença cardiovascular (DCV) é considerada uma das principais causas de mortalidade e perda de enxerto em receptores de transplante renal. Os fatores de risco CVs incluem: doença renal crônica (DRC), diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), anemia e obesidade, definida como índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m², assim como o uso da terapia imunossupressora e presença de outros fatores de risco que caracterizam a síndrome metabólica como hipertrigliceridemia e *High Density Lipoprotein* (HDL) colesterol baixo^{7,8}.

1.1 Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela presença de um grupo de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, tais como HAS, obesidade abdominal, dislipidemia e alterações do metabolismo da glicose, resultando no aumento da morbidade e mortalidade da população geral por eventos CV e elevação do risco para desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁹⁻¹².

Para diversos autores, a SM consiste em transtorno complexo por envolver conjunto de fatores de risco CV relacionados à deposição de gordura abdominal e à resistência à insulina e está associada ao incremento na mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e, por DCV, em 2,5 vezes¹³⁻¹⁵.

O conceito de SM foi primeiramente descrito por *Reaven*, em 1988, e consistia na combinação de obesidade, dislipidemia, HAS, hiperglicemia em jejum, resistência à insulina e inflamação. Tais distúrbios fisiopatológicos são comuns na DCV ¹⁶.

A primeira definição global de SM foi elaborada somente em 1998, pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Com o intuito de facilitar as pesquisas nesta área e apontar indicadores como presença de hiperglicemia e/ou resistência a insulina associada a duas ou mais anormalidades metabólicas, tais como HAS, dislipidemia e obesidade ¹⁷.

Em 2001, a National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (*NCEP-ATP III*) elaborou outra proposta para detecção da SM, que consiste na combinação de pelo menos três dos seguintes componentes: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, HAS e HDL colesterol diminuído ¹⁸.

Durante o Primeiro Congresso Internacional de Pré-Diabetes e Síndrome Metabólica realizado em abril de 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) anunciou novos critérios para identificação da SM ^{19, 20}. A definição da IDF é similar a da NCEP-ATP III, porém inclui a circunferência abdominal como requisito imprescindível para diagnóstico da SM, enfatizando a importância da obesidade abdominal e estabelecendo pontos de corte para a medida de circunferência abdominal, considerando as diferenças étnicas na correlação entre obesidade abdominal e outros fatores de risco para a SM ¹⁸.

Na população geral, a presença de SM está associada ao maior risco de desenvolvimento de DM2 e DCV ²¹⁻²⁴. Estudos demonstraram associação entre a SM e presença de proteinúria concomitante a diminuição da função renal sugerindo assim, uma associação entre SM e DRC ^{25, 26}.

Marcadores inflamatórios como Proteína C reativa (PCR) e Interleucina 6 (IL6) podem estar elevados na SM e estão associados ao desenvolvimento de complicações CVs, assim como fator de risco desenvolvimento de DM2 ²⁷⁻²⁹. Outro marcador a ser considerado é o ácido úrico que, em níveis aumentados, está associado à obesidade, HAS, dislipidemia, DCV, DRC e SM ³⁰. Em estudo

multicêntrico transversal realizado com 5773 indivíduos idosos com alto risco CV, os autores demonstraram a associação entre hiperuricemia e SM na população geral sugerindo a inclusão do ácido úrico elevado como componente da SM ³¹.

Além de DCV e DM2, a SM parece estar associada a outras disfunções orgânicas. Um estudo avaliou a ocorrência de DRC em 6492 indivíduos com e sem síndrome metabólica e verificou uma maior ocorrência de DRC em indivíduos com SM que apresentavam circunferência abdominal aumentada, triglicérides elevados e HDL colesterol baixo e tais achados estavam associados à níveis elevados de ácido úrico ³².

1.2 Síndrome metabólica em transplante renal

A SM é um evento comum após o transplante renal, com elevação da prevalência de acordo ao período pós-transplante e associada ao ganho de peso que frequentemente ocorre no primeiro ano. Em receptores de transplante renal, a SM esta associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, DM pós-transplante, piora da função renal e perda do enxerto ^{20, 33, 34}.

À semelhança da população normal, na população transplantada renal a SM consiste em importante fator de risco para desenvolvimento de DCV, uma das principais causas de mortalidade com enxerto funcionante, assim como, pode levar à disfunção crônica enxerto, contribuindo a menor sobrevida do mesmo ³⁵⁻³⁷.

Vários fatores corroboram com a ocorrência de SM após o transplante como a terapia imunossupressora que, por si só, pode impactar na fisiopatologia da SM por exacerbar fatores de risco CV, comuns nesta população antes do transplante ^{38, 39}.

1.2.1 Fatores de risco para síndrome metabólica no transplante renal

1.2.1.1. Obesidade

A obesidade associa-se ao aumento da circunferência abdominal, um fator da SM. Além disso, a obesidade associa-se a outras complicações no pós-transplante ⁴⁰.

Dentre os fatores de risco CV que elevam a possibilidade de desenvolvimento de SM entre receptores de transplante renal, o sobrepeso e obesidade consistem em fatores de risco mais prevalentes nesta população, sugerindo o papel central destes na SM, no período pós-transplante ⁴¹.

A obesidade consiste também em uma variável independente no incremento do risco de perda de enxerto e DCV pós-transplante renal ⁴⁰.

O ganho de peso é frequente após o transplante renal. Em estudo realizado com 263 receptores de transplante renal, que apresentavam obesidade pré-transplante, demonstrou-se maior ganho de peso pós-transplante em obesos, quando comparados a não obesos. O ganho médio de peso foi de 14,2 versus 2,2 kg, respectivamente, após 1 ano de acompanhamento ⁴²⁻⁴⁴.

Estudo analisou 58 receptores de transplante renal, sem DM2, avaliou a sensibilidade à insulina, a concentração da PCR e a obesidade, verificou o papel relevante da obesidade dentre estes marcadores ⁴⁵.

Outra análise retrospectiva avaliou 977 receptores de transplante renal na Universidade de Alabama nos períodos 3, 6, 9, 12, 24 e 36 meses pós-transplante, verificou que o ganho de peso foi mais comum entre as mulheres, negras e de baixa renda ⁴².

Além dos efeitos sobre a sobrevida do enxerto, a obesidade está associada ao aumento da incidência de infecção de sítio cirúrgico. Em uma casuística de 263 receptores de transplante renal, onde 223 eram não obesos e 40 obesos, verificou-se maior infecção de sítio cirúrgico em obesos porém

não se mostrou diferença na sobrevida dos pacientes em 1 e 3 anos após o transplante renal ⁴⁴.

A adoção de modificação de estilo de vida, opções terapêuticas adequadas e abordagens cirúrgicas específicas consistem em estratégias devem ser planejadas nos portadores de obesidade pré-transplante, devido fatores de risco pré-existentes ⁴³. O benefício do exercício físico deve ser enfatizado. Em uma revisão que incluiu 21 estudos verificou o papel da atividade física em receptores de transplante renal concluiu que a atividade física possui associação positiva com a qualidade de vida e exercício aeróbico está associado à perda de gordura corpórea ⁴⁶.

1.2.1.2. Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS consiste em um evento comum pré e pós o transplante renal, constituindo em uma variável independentemente de disfunção e perda do enxerto ⁴⁷.

A presença HAS no período pós-transplante pode ser atribuída a HAS como causa da DRC, ao uso de inibidores de calcineurina, corticoesteroides, disfunção do enxerto renal, comprometimento vascular no enxerto como estenose de artéria renal, assim como fatores relacionados aos rins primitivos. O tratamento pode incluir ajuste das doses dos imunossupressores, administração de medicação anti-hipertensiva e manejo de outros fatores de risco cardiovascular como sedentarismo, obesidade, tabagismo e etilismo ⁴⁸⁻⁵².

Em estudo realizado em nosso serviço que comparou prospectivamente 183 pacientes transplantados renais, com tempo de transplante de 1 a 10 anos, o controle da pressão arterial nos pacientes transplantados renais por meio da utilização de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e medida da pressão arterial de consultório, verificou que com a medida de PA obtida em consultório, 56,3% apresentavam-se PA elevada e 43,7% com PA normal. Entretanto, quando avaliados pela MRPA, 55,2% dos indivíduos apresentavam-se PA normal e 44,8 % apresentavam-se PA elevada. Utilizando a MAPA observamos

que 63,9 % dos indivíduos apresentavam-se PA normal e 36,1 % dos indivíduos apresentavam-se PA elevada. Verifica-se que os dois métodos (Consultório e MRPA) tem concordância significativa com a MAPA. No entanto, os resultados pressóricos obtidos com a MRPA são mais comparáveis aos resultados obtidos pela MAPA em relação àqueles obtidos pela medida de consultório ⁵³.

1.2.1.3. Dislipidemia

A dislipidemia consiste em uma complicação metabólica importante nos receptores de transplante renal.

Em estudo randomizado que comparou a incidência de dislipidemia em 182 receptores de transplante renal que receberam tacrolimo ou ciclosporina verificou-se a incidência de dislipidemia em 63,2%, sem diferença estatística em relação ao esquema imunossupressor adotado ⁵⁴.

O uso de estatinas é uma prática amplamente utilizada no controle da dislipidemia entre receptores de transplante renal, porém sua utilização em longo prazo parece estar relacionada a maior incidência de DM e elevação da glicemia de jejum. Choe e colaboradores realizaram um estudo randomizado com a inclusão de 394 receptores de transplante renal que não apresentavam DM ou glicemia de jejum alterada no momento do transplante e avaliaram a associação do tratamento com estatinas (fluvastatina/atorvastatina versus controle) e níveis de glicemia de jejum no período de 5 anos pós transplante evidenciando este achado ⁵⁵.

O estudo *Assessment of LEsol in Renal Transplantation* (ALERT) que avaliou receptores de transplante renal que apresentavam função renal estável, randomizando-os em dois grupos (fluvastatina versus placebo), com o objetivo de determinar se os inibidores da hidroximetil glutaril-CoA redutase hepática seria efetivo para redução do *Low Density Lipoprotein* (LDL) colesterol e, como efeito indireto, a redução do risco de eventos cardiovasculares nesta população. Após cinco anos de seguimento, os pacientes randomizados para fluvastatina apresentaram redução significativa dos níveis de colesterol total e

fração LDL colesterol em relação ao grupo controle, contribuindo para diminuição de eventos de mortalidade CV e concluiu que as estatinas devem ser consideradas medicamentos de escolha no manejo da hipercolesterolemia transplante ^{56, 57}.

1.2.1.4. Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus pós-transplante (DMPT), consiste em evento comum e apresenta possível associação com sobrevida do enxerto e do paciente ⁵⁸.

A incidência de DMPT pode variar de 2% a 54% e pode ser atribuída aos fatores de risco tradicionais como idade, história familiar, obesidade, síndrome metabólica e etnia ⁵⁹⁻⁶¹. Fatores não tradicionais como a metabolização de insulina, realizada de forma menos eficiente pelo rim transplantado quando comparado aos rins nativos, pelo uso das medicações diabetogênicas como o caso dos imunossupressores e pela exposição das células beta-pancreáticas a diversos fatores como o estresse cirúrgico contribuem para isto ^{60, 62}.

A incidência de DM é significativamente maior em pacientes portadores de Hepatite C, aumentando risco de progressão da hepatite para cirrose ⁶³⁻⁶⁶.

Estudo realizado na Universidade de Michigan avaliou a relação entre o metabolismo anormal da glicose e SM em receptores de transplante renal não diabéticos nas primeiras dez semanas após o transplante renal e verificou que o metabolismo anormal da glicose, incluindo diminuição de tolerância a glicose e aumento da resistência a insulina, foi significativamente associada a SM. O nível de glicemia em jejum no período pré-transplante foi preditor independente para o metabolismo anormal da glicose no surgimento de SM após transplante. Componentes individuais da SM, excetuando-se o metabolismo anormal da glicose, foram associados à significativa redução da função do enxerto. A presença de SM foi responsável pela redução de 9,2 ml/min/1,73m² na TFG ⁶⁷.

1.2.1.5. Imunossupressores

Os fatores CV que consolidam o diagnóstico de SM na população geral também estão presentes entre os receptores de transplante renal, porém, a terapia imunossupressora, pode exacerbar os fatores de risco CV, aumentando sua incidência e severidade ^{37, 38}.

Dentre os agentes imunossupressores amplamente utilizados destacam-se os corticoesteroides por causar diversas alterações metabólicas. Estas drogas inibem diretamente a sinalização da insulina no músculo esquelético e tecido hepático, reduzem a produção hepática de glicose, aumentam a produção hepática de *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) e lipólise em tecido adiposo (aumentando a circulação de triglicérides e ácidos graxos livres), e elevam a resistência à insulina ⁶⁸.

O uso corticoesteroides associa-se a alterações clínicas como piora com controle da HAS e elevação de peso de 4% a 8% em relação ao peso pré-transplante. Diversos estudos randomizados demonstraram a melhora destes fatores com a redução ou suspensão do corticoesteróide no esquema terapêutico imunossupressor ^{33, 38, 69-71}.

Em estudo de meta-análise com 34 estudos randomizados que utilizaram a terapia imunossupressora livre de corticoesteroides concluiu-se que a eliminação dos mesmos foi associada à melhora da HAS, hiperlipidemia e redução da incidência de DMPT. Sendo assim, a redução de dose de corticoesteroides pode ter efeito benéfico nos componentes da SM ⁶⁹.

Os inibidores da calcineurina (ICN) apresentam diversos eventos adversos, incluindo sua nefrotoxicidade que, indiretamente, podem contribuir na prevalência DCV. Comparado com tacrolimo, a ciclosporina é mais comumente associada a HAS e hiperlipidemia, com elevação de colesterol total e LDL colesterol assim como triglicérides ⁷²⁻⁷⁴. Porém, tacrolimo está mais comumente associado à intolerância a glicose e DMPT por possível toxicidade às células beta ⁷⁵⁻⁷⁸. No entanto, o uso dos inibidores de calcineurina, em indivíduos não obesos, promove redução da secreção de insulina o que pode causar DM mas não causam resistência á insulina ^{79, 80}.

Alguns estudos sugerem que a conversão de ciclosporina para tacrolimo pode proporcionar efeitos na redução do risco CV sem alteração no metabolismo da glicose³⁸.

A retirada completa dos ICN para melhora dos parâmetros metabólicos está claramente associada ao risco de rejeição, observados em diversos estudos⁸¹⁻⁸³.

Os inibidores da mTOR podem causar a hiperlipidemia e proteinúria pós-transplante^{38, 84, 85}. A conversão dos inibidores da mTOR para outros agentes imunossupressores consiste em uma prática comum, devido os eventos adversos desta classe terapêutica, incluindo a hiperlipidemia de difícil controle. O perfil dos eventos adversos dos inibidores da mTOR são similares, e conversões para estes agentes são dificilmente realizadas para melhora de eventos metabólicos⁸⁶⁻⁹¹.

1.3 Prevalência da síndrome metabólica em transplante renal

Diversos estudos avaliaram a prevalência da SM em transplantados renais variando de 17% a 63%, assim como o seu impacto na sobrevida e função do enxerto, porém todos de forma retrospectiva e transversal^{34-36, 92-95}.

Vries e colaboradores avaliaram retrospectivamente e de forma transversal a associação entre os componentes da SM e a evolução da sobrevida do enxerto em 606 receptores de transplante renal nos Países Baixos, e detectaram que a prevalência de SM nesta população, com média de seguimento de 6 anos, foi de 63% assim como observaram que componentes da SM não contribuiriam igualmente para este desfecho, pois apenas a hipertensão arterial sistólica e a hipertrigliceridemia apresentaram-se independentemente associadas a piora da função do enxerto³⁶.

Um dos problemas das análises retrospectivas é a não disponibilidade de medidas de circunferência abdominal uma vez que este parâmetro não parece fazer parte da rotina dos centros transplantadores.

Em outra casuística que avaliou retrospectivamente a relação entre a SM e eventos ateroscleróticos em 337 receptores de transplante renal na França, com média de seguimento de 1 ano, verificou-se prevalência de SM de 32% e que idade avançada, gênero masculino, IMC elevado pré-transplante e aumento do IMC superior a 5% no primeiro ano foram fatores preditores de SM 12 meses após o transplante renal. Uma das limitações deste estudo consiste na utilização do IMC em substituição a medida da circunferência abdominal como componente da SM ³⁴.

Porrini e colaboradores analisaram a prevalência de SM em 230 receptores de transplante renal não diabéticos e com função renal estável nos últimos 12 meses em um centro na Espanha e verificaram que a prevalência de SM foi de 22,6% com aumento para 37,7% após 18 meses de seguimento, sugerindo aumento da prevalência de SM com a evolução do período pós-transplante. Outra vez, nesta análise foi utilizado o IMC como componente da SM e não a medida da circunferência abdominal como definido no NCEP-ATPIII ³⁵.

Existem evidências que, em transplantados renais, a presença de SM efetivamente reduz a sobrevida do enxerto e aumenta o risco CV ^{35, 36}. Pacientes com SM, após 7 anos de seguimento, apresentam depuração de creatinina de aproximadamente 5ml/min/1,73m² inferior ao grupo de receptores de transplante renal sem SM. Entre os componentes da SM, pressão arterial sistólica (PAS) e hipertigliceridemia apresentaram maior fator preditivo negativo na função do enxerto a longo prazo ³⁶.

Faenza e colaboradores avaliaram retrospectivamente 298 receptores de transplante renal não diabéticos que apresentavam função renal estável e os seguiram por 5 anos para avaliar eventos cardiovasculares e sobrevida do enxerto e do paciente. Nesta casuística, a prevalência de SM foi de 16,7%. Ao final de 5 anos de acompanhamento verificou-se que o grupo que apresentava SM apresentou maior perda do enxerto (23,5% vs 9,7%). Em relação a morbidade por eventos cardiovasculares, verificou-se que 27% dos pacientes do grupo SM apresentaram eventos CV comparado a 8% dos pacientes do grupo sem SM. Analisando o número de componentes da SM e incidência de

eventos CV os autores verificaram uma correlação positiva de fatores da SM e a incidência de eventos CV ⁹⁴.

Em um dos poucos estudos prospectivos da relação de SM, ganho de peso e estado inflamatório Ducloux e colaboradores, avaliaram 323 pacientes e verificaram que 25,5% desta população apresentava sobrepeso ou obesidade no momento do transplante renal elevando-se para 39,8% 12 meses após o transplante renal. Nesta mesma casuística os autores encontraram uma prevalência de SM de 20% ao fim de 12 meses após o transplante renal e que o ganho de peso apresentou um risco relativo de perda do enxerto 2,8 vezes maior, nesta população ⁹².

Também há evidências de que a SM se correlaciona com o aparecimento de DMPT.

Em estudo multicêntrico realizado em população norte-americana de 640 pacientes receptores de transplante renal, não portadores de DM, avaliou-se a presença da SM pré-transplante renal como fator preditivo ao surgimento de DMPT. Neste estudo verificou-se uma prevalência de SM de 57,2% no período pré-transplante e incidência de DMPT foi de 31,4%. Os autores concluíram que a SM pré-transplante consiste em importante fator de risco para desenvolvimento de DMPT, independente da idade do receptor, etnia e dose de corticoesteroides utilizada. Considerando os critérios de classificação de SM preconizados pela NCEP-ATP III, verificou-se neste estudo que o único componente individual da SM como fator preditivo independente para o surgimento da DMPT, foi a baixa concentração da fração HDL-colesterol ⁹⁶.

Obesidade e SM podem ser consideradas fatores de risco para óbito. No estudo *Patients Outcomes in Renal Transplantation* (PORT) no qual foram incluídos 2253 receptores de transplante renal, a presença de SM elevou o risco relativo de morte com enxerto funcionando em 2,6 vezes. A obesidade abdominal consistiu em um fator de risco independente para óbito nesta população ⁹⁷.

Grande parte dos estudos em SM são baseados em uma amostra da população europeia, com baixa incidência de obesidade podendo subestimar a prevalência e a severidade da SM em relação à outras populações²⁰.

Toshihide e colaboradores realizaram um estudo transversal para determinar a prevalência da SM em uma população de pacientes de origem japonesa, utilizando os critérios do NCEP-ATP modificado para a população japonesa, (baseado na modificação do ponto de classificação da medida da cintura abdominal homens ≥ 85 cm e mulheres ≥ 90 cm). Em uma coorte de 121 receptores de transplante renal com mais de 6 meses pós-transplante verificou-se 23,8% com SM⁹⁵.

Uma vez definido que a presença de SM é fator de risco para perda de enxerto, mortalidade CV e desenvolvimento de DMPT, parece prudente pensar que quanto mais precoce, ao longo da vida do paciente transplantado renal, se puder definir a ocorrência de SM nos próximos anos melhor seria para a intervenção também precoce.

No entanto, a maioria dos estudos avalia a prevalência de SM após um ou mais anos do transplante^{34-36, 92}. Sabe-se que durante o primeiro ano do transplante ocorrem inúmeros eventos, tais como rejeição, DMPT e infecções que podem mascarar ou intensificar a prevalência de SM. Contudo, ao retardar o diagnóstico de SM, pode-se retardar a adequada abordagem terapêutica. Desta forma, delineamos um estudo prospectivo com a hipótese de que o diagnóstico antecipado (antes do final do primeiro ano de transplante) prediz esta mesma condição no 12º mês.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar a possibilidade de antecipar o diagnóstico de Síndrome Metabólica no 12º mês pós-transplante renal analisando sua ocorrência nos períodos pré, e 3 e 6 meses após.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a prevalência isolada de cada componente da Síndrome Metabólica nos períodos pré, e 3, 6 e 12 meses após o transplante renal;
- Avaliar os fatores metabólicos não pertencentes à definição de Síndrome Metabólica nos períodos pré, e 3, 6 e 12 meses após o transplante renal;
- Avaliar se fatores metabólicos não pertencentes à definição de Síndrome Metabólica podem ajudar a predizer a sua ocorrência no 12º mês pós transplante.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS



O projeto de pesquisa intitulado, “**Avaliação da prevalência de síndrome metabólica em transplantados renais**” foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) em 06/12/2012 sob o número CAAE 08493412.0.0000.0068.

Trata-se de um estudo unicêntrico, prospectivo, realizado no Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (STR-HCFMUSP). Os pacientes foram incluídos de janeiro de 2013 a junho de 2014 e acompanhados por 12 meses ou até perda do enxerto ou óbito.

3.1. CASUÍSTICA

Todos os pacientes submetidos a transplante renal no do STR-HCFMUSP no período de janeiro de 2013 e junho de 2014 e que preencheram os critérios de inclusão e não preencheram os critérios de exclusão foram convidados a participar. Eles foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

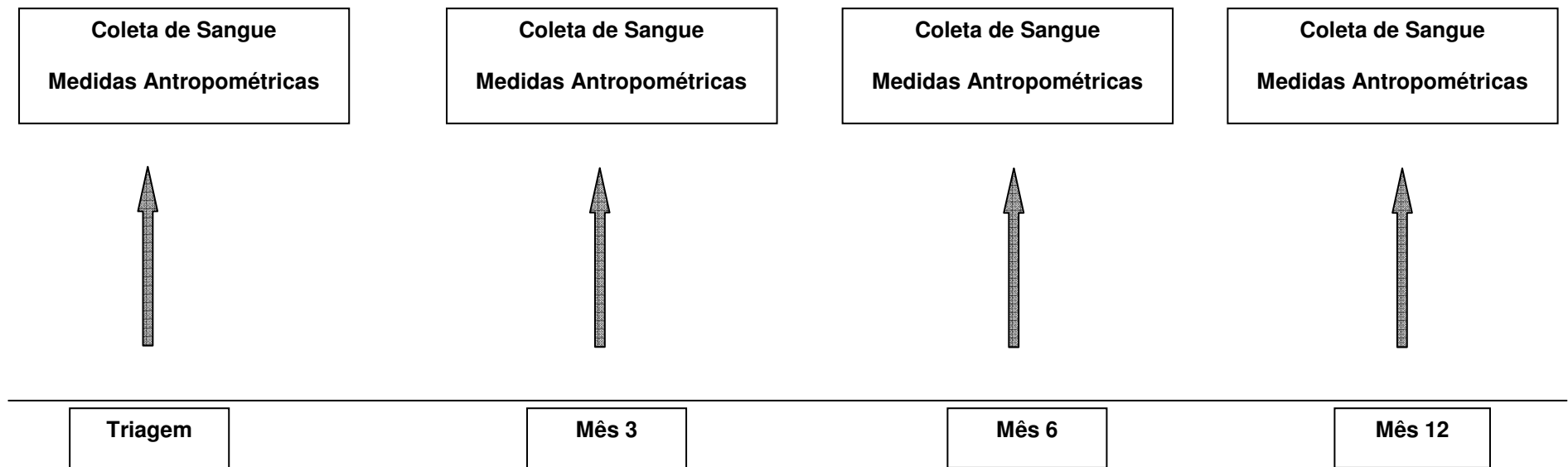
Critérios de inclusão

1. Idade ≥ 18 anos;
2. Ambos os gêneros;
3. Receptores de transplantes renais do Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da FMUSP com doador vivo ou falecido.

Crêterios de exclusão

1. Presença de doença grave com reduzida expectativa de vida;
2. Diabetes mellitus pré-transplante;
3. Presença de arritmia card cia que interfira na mensurao da pressão arterial;
4. Pacientes com IMC ≥ 40 kg/m²;
5. Transplante de múltiplos  rgoos ou transplante prévio de qualquer  rgoo distinto do rim;
6. Pacientes participantes de outros projetos de pesquisa.

3.2 DESENHO DO ESTUDO



3.3 METODOLOGIA

3.3.1. Ajuste de planilha

Cor da pele

Classificamos a cor da pele em branca e não branca. Um único participante do estudo da pertencia a cor da pele amarela como isso, agrupado como branco. As cores da pele descritas como mulata, parda e negra foram classificadas com não brancas.

Diagnóstico clínico

Os diagnósticos clínicos dos participantes foram classificados em:

- Glomerulonefrite crônica;
- Nefroesclerose hipertensiva;
- Doenças hereditárias englobando doença renal policística e doença de Alport;
- Mal formações urológicas, englobando as uropatias;
- Insuficiência renal crônica não esclarecida;
- Outros: todas as demais.

Os pacientes com diagnóstico de nefropatia diabética foram excluídos desta análise, conforme os critérios de exclusão.

Tipo de diálise

Classificamos os tipos de diálise em hemodiálise e diálise peritoneal. Alguns pacientes foram submetidos a transplante renal antecipado e então classificados como sem diálise. Os pacientes que realizaram diálise peritoneal ambulatorial contínua, diálise peritoneal automática e diálise peritoneal intermitentes foram classificadas como diálise peritoneal.

3.3.2. Classificação de Síndrome Metabólica

Neste estudo, utilizamos a classificação de SM da National Cholesterol Education Program - *Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), que considera a presença de pelo menos três dos cinco fatores de risco descritos abaixo:

Quadro 1: Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III ⁽⁹⁸⁾

Componente	Níveis
Circunferência Abdominal (cm)	
Homens	>102
Mulheres	>88
Triglicérides (mg/dL)	≥150
HDL Colesterol (mg/dL)	
Homens	<40
Mulheres	<50
Pressão Arterial (mmHg)	PAs ≥130 e/ou ≥ PAd 85
Glicemia de jejum (mg/dL)	≥110 mg/dL

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program - *Adult Treatment Panel III*; PAs: Pressão arterial sistólica; PAd: Pressão arterial distólica

Neste estudo foi considerado como presença do componente “glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL” da SM pacientes que desenvolveram diabetes após o transplante renal e/ou faziam uso de hipoglicemiantes.

Os pacientes com diagnóstico de HAS com pressão arterial (PA) controlada em uso de anti-hipertensivos foram considerados com presença do componente de SM “pressão arterial”.

3.3.3. Medidas antropométricas

As medidas antropométricas foram realizadas com os indivíduos vestindo roupas leves e sem calçados, na posição ortostática com os pés unidos. Os valores de peso, altura e circunferências foram obtidos com unidades mínimas de 0,1 quilograma (kg), 0,5 centímetro (cm) e 1 cm respectivamente. A circunferência abdominal foi mensurada no meio de uma linha traçada entre a última costela e a espinha íliaca ântero-superior e o diâmetro de quadril foi mensurado no local de máxima dimensão do quadril.

3.3.4. Medidas da pressão arterial (PA)

A medida de pressão arterial (PA) foi realizada pela autora, com aparelho oscilométrico automático e não invasivo de pressão arterial (Omron M3 - HEM 7200),⁹⁹ com manguito adequado ao tamanho do braço. As medidas da PA foram realizadas após 5 a 10 minutos de repouso, na posição sentada, orientado não falar durante o procedimento, verificado não ter fumado e não ingerido cafeína, alimentos ou líquidos nos 30 minutos anteriores a realização da medida. O manguito foi colocado no braço contralateral a fístula arteriovenosa funcionante, com sua bolsa inflável posicionada sobre a artéria braquial. Foram realizadas três medidas de PA, com exclusão da primeira medida e registrado a média das duas últimas medidas³⁷.

3.3.5. Avaliação da função renal

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi considerada como uma variável categórica estratificada pelas categorias de função renal 1 a 5 conforme a *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)(100)* e calculada pela Equação simplificada *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD4)*, que considera idade, sexo, raça e creatinina sérica padronizada por *Isotope-dilution mass spectrometry (IDMS)* ¹⁰¹:

MDRD-4

$$\text{TGF (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{CrS}]^{-1,154} \times [\text{idade}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ se do sexo feminino}] \times [1,212 \text{ se de cor negra}]$$

CrS = concentração sérica de creatinina (mg/dL)

3.3.6. Técnica de exames laboratoriais

Os indivíduos foram orientados a ingerir alimentos pelo menos 12 horas antes da coleta de exames sem modificar o teor de sal e de outros alimentos em sua dieta habitual.

As amostras de sangue e urina foram analisadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

3.3.7 Fatores metabólicos analisados

Foram analisados os níveis séricos ou plasmáticos dos seguintes componentes metabólicos não contemplados no diagnóstico de síndrome metabólica: ácido úrico, creatinina, glicose, colesterol total e frações, triglicérides, insulina, proteína C reativa e determinação urinária de proteína e creatinina. Seguem abaixo os métodos utilizados e valores de referência.

Quadro 2: Valores normais de exames realizados não contemplados na tabela de Síndrome Metabólica do NCEP (métodos e valores de referência utilizados na Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP)

Exame	Método	Valores de referencia
Ácido Úrico	Enzimático Colorimétrico Automatizado	Mulheres: 2,4 – 5,7 mg/dL Homens: 3,4 – 7,0 mg/dL
Creatinina	Colorimétrico cinético	Mulheres: 0,5 – 0,7 mg/dL Homens: 0,7 – 1,2 mg/dL
Colesterol total	Enzimático colorimétrico automatizado	Inferior a 200 mg/dL
Colesterol – LDL	Enzimático colorimétrico automatizado	Inferior a 100 mg/dL
Colesterol – VLDL	Enzimático colorimétrico automatizado	Inferior a 40 mg/dL
Insulina	Eletroquimioluminescência	2,6 a 24,9 µU/mL
Hemoglobina Glicada	Cromatografia líquida de alta performance por troca iônica	4,1 a 7,0 %
Proteína C reativa	Imunoturbidimetria	< 5,0 mg/L
Proteína Urinária	Colorimétrico cinético	Inferior 2 mg/dL
Creatinina Urinária	Colorimétrico cinético	Mulheres: 0,28 – 2,17 g/L Homens: 0,39 – 2,59 g/L

3.3.8. Determinação do índice de resistência à insulina

O *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) foi avaliado como o índice de resistência à insulina (HOMA-IR) e é calculado de acordo com equação que utiliza as dosagens de glicose e insulina em jejum e possui como valor de referência $\leq 3,0$ ^{62, 102}.

Este índice é assim calculado:

$$\text{Equação HOMA}_{IR} = \text{Insulina jejum } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicose jejum (mmol/L)} / 22,5$$

3.3.9. Avaliação da incidência de diabetes mellitus pós-transplante

A incidência de DMPT foi realizada de forma retrospectiva, através de consulta ao prontuário do paciente do STR-HCFMUSP e foi definida como pacientes recebendo medicação hipoglicemiante ou insulinoterapia.

3.3.10. Cálculo e classificação do Índice de Massa Corpórea (IMC)

Foi utilizada para cálculo do IMC a seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)} \times \text{altura (m)}$$

A classificação do IMC foi realizada, conforme as diretrizes da OMS, em kg/m^2 ¹⁰³:

- Baixo peso: <18,5
- Eutrófico: 18,5 - 24,9
- Sobrepeso: 25,0 – 29,9
- Obesidade Grau I: 30,0 - 34,9
- Obesidade Grau II: 35,0 – 39,9
- Obesidade Grau III: >40,0

3.3.11. Tamanho da amostra

O cálculo de tamanho de amostra foi baseado no número de transplantes renais realizados anualmente em nosso serviço (n=250), levando-se em consideração que a prevalência de SM ao final do primeiro ano é de 32%. Adicionamos a este “n” a probabilidade de 50% de recusas, critérios de exclusão, perda de seguimento/enxerto e óbito dos pacientes durante o estudo.

3.3.12. Tempo de recrutamento

O tempo de recrutamento foi de 18 meses.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA



A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS para Windows, versão 18 (SPSS Corp., Chicago, USA).

As variáveis categóricas foram apresentadas de modo descritivo em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%).

Realizado teste de normalidade das variáveis utilizando teste de Shapiro-Wilk e as variáveis com distribuição normal foram apresentadas também de modo descritivo em tabelas contendo média e desvio padrão. As variáveis que não apresentavam distribuição normal, foram apresentadas a mediana e intervalo interquartil (25 – 75%).

Para analisar a proporção de cada componente da SM durante o período analisado foi utilizado o teste de Q-quadrado em tabela de contingência.

Para calcular os valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foi utilizada o Teorema de Bayes no qual a relação dos verdadeiros positivos e negativos assim como os falsos positivos e negativos em cada período analisado comparado ao mês 12.

Para comparação das médias das variáveis contínuas de distribuição normal foi aplicado teste-T de Student não pareado.

Para análise de correlação entre os parâmetros foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para avaliar a associação entre as variáveis.

Realizada regressão logística para prever SM no final de 12 meses de transplante, em análises uni e multivariadas.

Os valores de $p < 0,05$ e poder $\geq 80\%$ foram considerados estatisticamente significantes.

5. FLUXOGRAMA DO ESTUDO



Procedimentos do Estudo	Triagem	Mês 3	Mês 6	Mês 12
TCLE	X			
Dados antropométricos e sinais vitais: (altura, peso, PA, FC)	X	X	X	X
Medida de Circunferências (Abdominal e Quadril)	X	X	X	X
Creatinina sérica	X	X	X	X
Ácido Úrico	X	X	X	X
Colesterol total / frações e triglicerídeos	X	X	X	X
Glicemia jejum	X	X	X	X
Hemoglobina Glicada	X	X	X	X
Insulina	X	X	X	X
Proteína C reativa	X	X	X	X
Prot/Creat urinária		X	X	X

FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

6. RESULTADOS



Entre janeiro de 2013 e junho de 2014, foram realizados 383 transplantes renais no STR - HCFMUSP. Destes, 56 pacientes participavam de outros projetos de pesquisa, 68 pacientes apresentavam histórico de DM ou condição clínica desfavorável, 28 realizaram transplante duplo (fígado-rim n=12; coração-rim n=1, pâncreas-rim n=14, rim/pulmão n=1), 23 eram receptores pediátricos. Tais pacientes foram excluídos da análise (n= 175). Dos 208 pacientes elegíveis para o estudo, 07 recusaram participar. Assim, foram incluídos 201 pacientes, conforme Figura 1.

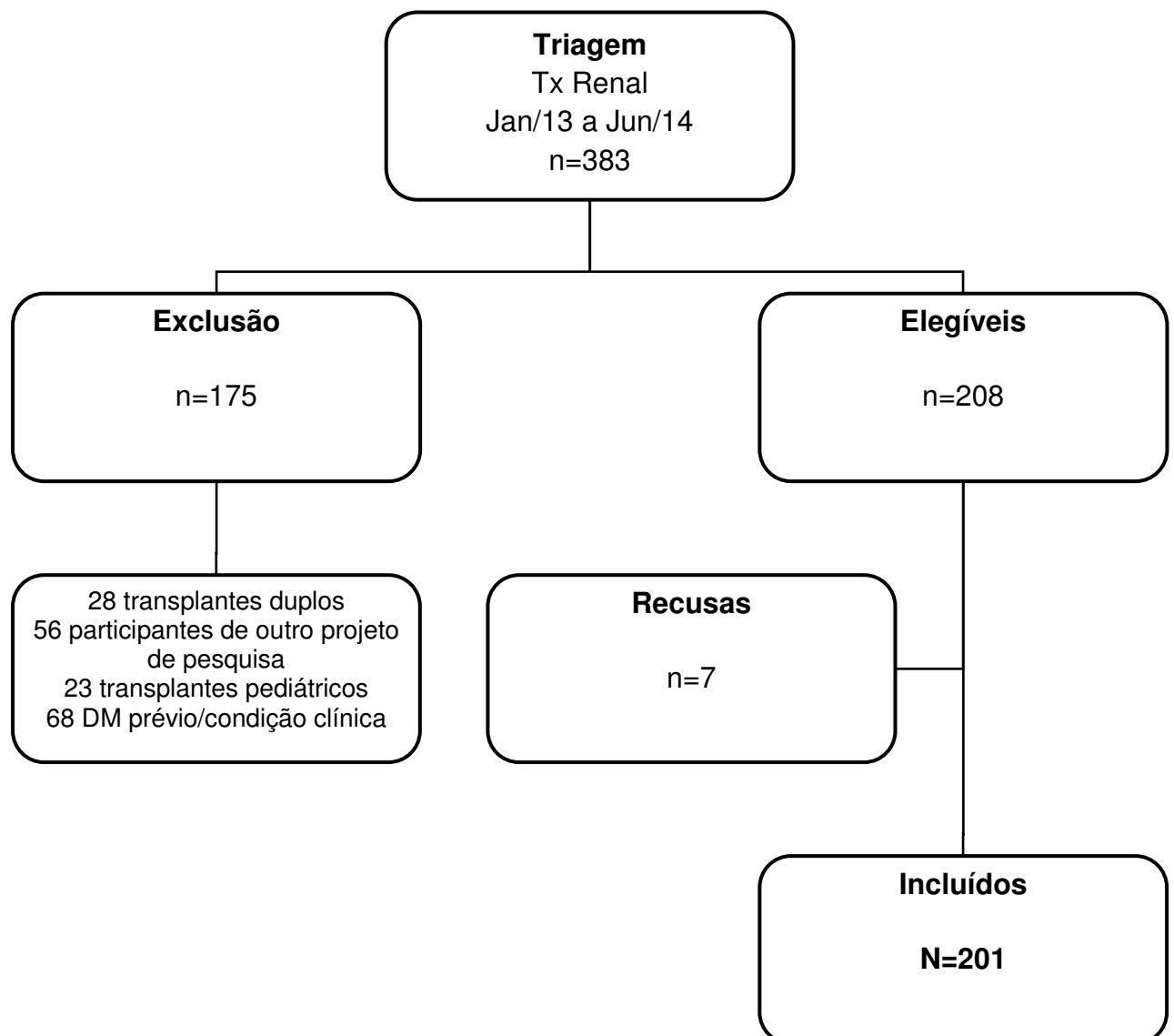


Figura 1: Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo

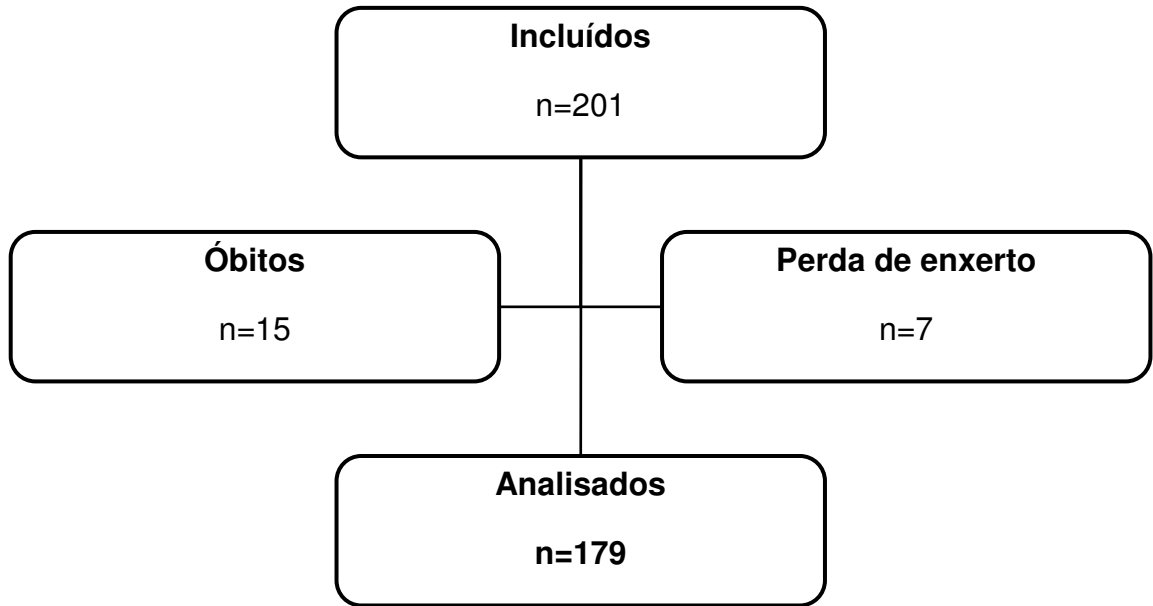


Figura 2: Fluxograma dos pacientes analisados.

Dos pacientes incluídos neste estudo (n=201), 179 (89%) completaram um ano de seguimento. Vinte e dois pacientes (11%) faleceram ou perderam o enxerto antes do 12^o mês.

A Tabela 1 resume os dados demográficos destes pacientes no momento da inclusão no estudo.

6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A população do estudo é constituída por uma amostra jovem, com média de idade de 44 anos, 65% de indivíduos de cor de pele branca, e equilibrada com relação ao gênero.

Esta análise trata-se de maioria de indivíduos eutróficos, 64 (35%) indivíduos apresentavam IMC > 25 kg/m² e, destes, somente 10% apresentavam obesidade, sendo 8% apresentavam obesidade grau I e 2% obesidade grau II.

Tabela 1: Distribuição dos dados demográficos e clínicos da população.

Variável	
N	179
Idade: anos (DP)	44 (11)
Cor da pele	
Branco; n (%)	117 (65)
Não Branco; n(%)	62 (35)
Gênero	
Feminino; n(%)	93 (52)
Masculino; n(%)	86 (48)
Peso (kg): média (DP)	65,2 (14,2)
Classificação IMC (kg/m²)	
Baixo peso (>18,5), n(%)	13 (7)
Eutrófico (18,5-24,9), n(%)	102 (58)
Sobrepeso (25,0 – 29,9), n(%)	45 (25)
Obesidade Grau I (30,0 – 34,9), n(%)	15 (8)
Obesidade Grau II (35,0 – 39,9), n(%)	4 (2)
IMC: média (DP)	24,1 (4,4)

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea

A Tabela 2 mostra os dados iniciais do transplante desta população. O tempo médio de diálise foi de 4 anos. Os demais dados referentes ao transplante espelham a nossa população transplantada: 1º transplante, 56% com doador falecido, recebendo algum tipo de indução.

Tabela 2. Distribuição das características iniciais do transplante.

Variável	
Tipo de Doador	
Falecido/Vivo, n (%)	101 (56)/78 (44)
Tipo de diálise, n (%)	
Hemodiálise	152(85)
Diálise peritoneal	15 (8)
Sem diálise	12(7)
Tempo de diálise Mediana (interquartil Q1 – Q3)	37 (23 - 69)
Diagnóstico clínico, n (%)	
Glomerulonefrite Crônica, n (%)	85 (47)
Insuficiência Renal Crônica Não Esclarecida, n(%)	39 (22)
Nefroesclerose Hipertensiva, n (%)	24 (13)
Doença Renal Policística/Síndrome de Alport, n(%)	9 (5) / 2 (1)
Uropatia/Mal formação congênita, n (%)	11 (6)
Nefrite Intersticial Crônica, n (%)	5 (3)
Outras, n (%)	4 (2)
Número de transplantes, n (%)	
1	166 (93)
2 ou mais	13 (7)
Indução, n (%)	
Basiliximab	97 (54)
ATG	80 (45)
Sem indução	2 (1)

DP: desvio padrão; ATG: timoglobulina

A imunossupressão inicial foi composta de tacrolimo, ácido micofenólico e prednisona em 84% dos pacientes. Ao final de 12 meses a esquema imunossupressor permaneceu o mesmo em 82% deles. No entanto, ocorreram alterações com a troca do ácido micofenólico por inibidores da mTOR ou azatioprina em 2% dos pacientes.

Tabela 3: Distribuição da imunossupressão de manutenção nos período inicial e 12º mês após transplante renal

Imunossupressão	Inicial	Mês 12	P
Tacrolimo/Micofenolato/Prednisona; n (%)	152(84)	147 (82)	0,569
Ciclosporina/Micofenolato/Prednisona; n (%)	13(7)	16 (9)	0,698
Tacrolimo/Azatioprina/ /Prednisona; n (%)	11 (6)	3 (2)	0,056
Tacrolimo/Inibidores da mTOR/Prednisona; n (%)	3 (2)	13 (7)	0,021

6.2. PREVALÊNCIA DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

A Tabela 4 apresenta a TFG estimada e os componentes da SM nos períodos pré-transplante e meses 3, 6 e 12.

O componente da SM com maior prevalência foi a HAS, presente em todos os períodos de avaliação em cerca de 64 a 71%, desta população jovem. Não houve mudança na prevalência de HAS ao longo do 1º ano após o transplante.

O HDL-colesterol baixo foi o segundo componente mais frequente de SM. A prevalência deste componente reduziu-se no 3º e 6º meses aumentando novamente no 12º mês. A média e desvio padrão (DP) do HDL nos períodos pré transplante, 3, 6 e 12 meses pós-transplante foi: 42 (14), 47 (16), 48 (15) e 48 (15) mg/dL, respectivamente. Entre os pacientes com HDL baixo a média e DP, nos períodos pré-transplante, 3, 6, 12 meses foi 35 (7), 35 (8), 36 (6) e 38 (7), respectivamente e a média e DP entre os pacientes que não possuíam HDL baixo foi de 57 (14), 58 (13), 59 (12) e 61 (13) mg/dL, respectivamente.

A prevalência de triglicérides acima do limite para SM e/ou pacientes utilizando-se de fibratos permaneceu estável nos períodos pré-transplante, 3, 6 e 12 meses pós-transplante.

A circunferência abdominal (CA) esteve aumentada em 25% dos pacientes durante todo o período, sem mudanças. As médias e DP das medidas de CA nos períodos correspondentes foram 89 (12) cm, 89 (13) cm, 89 (14) cm e 97 (10) cm respectivamente para homens e 84 (12) cm, 84 (11) cm, 83 (11) cm e 96 (10) cm respectivamente para mulheres.

A prevalência de glicemia de jejum elevada aumentou logo no 3º mês após o transplante e assim permaneceu durante o primeiro ano com valores nos períodos correspondentes de 9%, 27%, 32% e 30% nos períodos pré transplante, 3, 6 e 12 meses pós-transplante, respectivamente. A incidência de DMPT foi de 13% em 12 meses.

Tabela 4: Prevalência de pacientes com os componentes de síndrome metabólica conforme período de avaliação.

	Pré tx n=179	Mês 3 n=179	Mês 6 n=179	Mês 12 n=179	p
MDRD-4 (ml/min/1,73m²)					
Média (DP)	N.A.	50 (22)	54 (22)	55 (23)	<0,001
HAS; n(%)					
(PAs≥130 e/ou PAd≥85 mmHg)	128 (71)	115 (64)	114 (64)	123 (69)	0,336
HDL baixo; n(%)					
(Homem < 40 mg/dL / Mulher < 50 mg/dL)	117 (65)	84 (47)	82 (46)	103 (57)	<0,001
Triglicérides aumentados; n(%)					
(≥150 mg/dL)	79 (44)	89(50)	69 (39)	75 (42)	0,186
Circunferência Abdominal aumentada; n(%)					
(Homem > 102 cm/ Mulher > 88 cm)	45 (25)	46 (26)	44 (25)	53 (30)	0,696
Glicemia jejum ≥ 110 mg/dL; n(%)					
	17 (9)	49 (27)	56 (31)	54 (30)	<0.001

HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: *High Density Lipoprotein*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; N.A.: não aplicável; PAs: pressão arterial sistólica, PAd: pressão arterial diastólica

A Figura 3 mostra a evolução dos percentuais de pacientes com componentes de SM ao longo do primeiro ano. O percentual de pacientes com componentes HAS e CA é estável durante todo o período.

No 3º mês existe uma acomodação de percentual de paciente com HDL acima do limite. Também neste mês já ocorre estabilização do percentual de pacientes com glicemia elevada. No entanto, o percentual de pacientes com hipertrigliceridemia estabilizou-se no 6º mês pós-transplante.

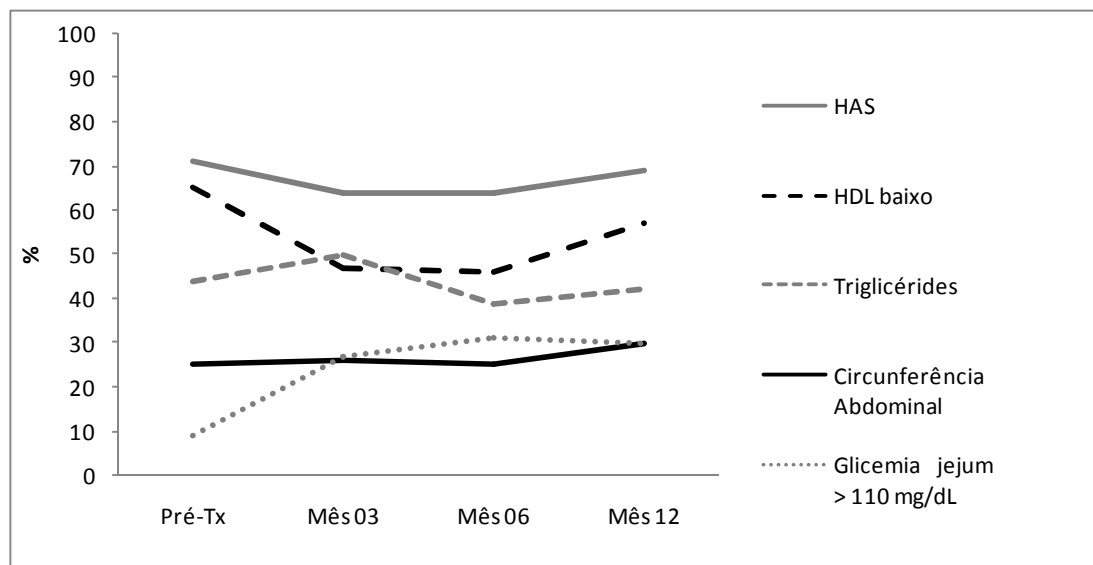


Figura 3: Evolução dos percentuais de pacientes com componentes de SM ao longo do primeiro ano.

6.3. PREVALÊNCIA DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA DO GRUPO COM SÍNDROME METABÓLICA

A Tabela 5 mostra a prevalência de síndrome metabólica nos períodos pré-Tx e meses 3, 6 e 12 e, entre os pacientes com SM, o percentual de cada componente naquele período.

A prevalência de SM no período variou entre 37% e 44%. Já no 3º mês após o transplante a prevalência de 3 a 5 fatores se assemelha bem a do 12º mês. As prevalências de HAS, hipertrigliceridemia e circunferência abdominal aumentada não apresentaram alterações no decorrer dos períodos analisados. Por outro lado houve uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de HDL baixo e glicemia de jejum aumentada nos períodos analisados. A Figura 4 ilustra estas variações e evidencia uma estabilização dos percentuais dos fatores de SM no 6º mês após o transplante.

Tabela 5: Prevalência de síndrome metabólica e de seus componentes nos períodos pré-Tx e meses 3, 6 e 12 (pacientes com SM).

Fatores da Síndrome Metabólica	Pré-tx n=179	Mês 3 n=179	Mês 6 n=179	Mês 12 n=179	p
3 ou + fatores; n(%)	66(37)	70 (39)	57(32)	78 (44)	0,143
HAS; n(%) (PAs \geq 130 e/ou PAd \geq 85 mmHg)	57 (86)	58 (82)	48 (84)	69 (88)	0,129
HDL baixo; n(%) (Homem < 40 mg/dL / Mulher < 50 mg/dL)	62 (93)	53 (75)	41(72)	65 (85)	0,028
Triglicérides; n(%) (\geq 150 mg/dL)	51 (77)	60 (85)	46(81)	60 (77)	0,281
Circunferência					
Abdominal; n(%) (Homem > 102 cm/ Mulher > 88 cm)	37 (56)	34 (48)	30 (52)	37 (47)	0,757
Glicemia jejum>110mg/dL	11 (16)	36 (51)	39(68)	37 (47)	<0,001

HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: *High Density Lipoprotein*; PAs: pressão arterial sistólica, PAd: pressão arterial diastólica

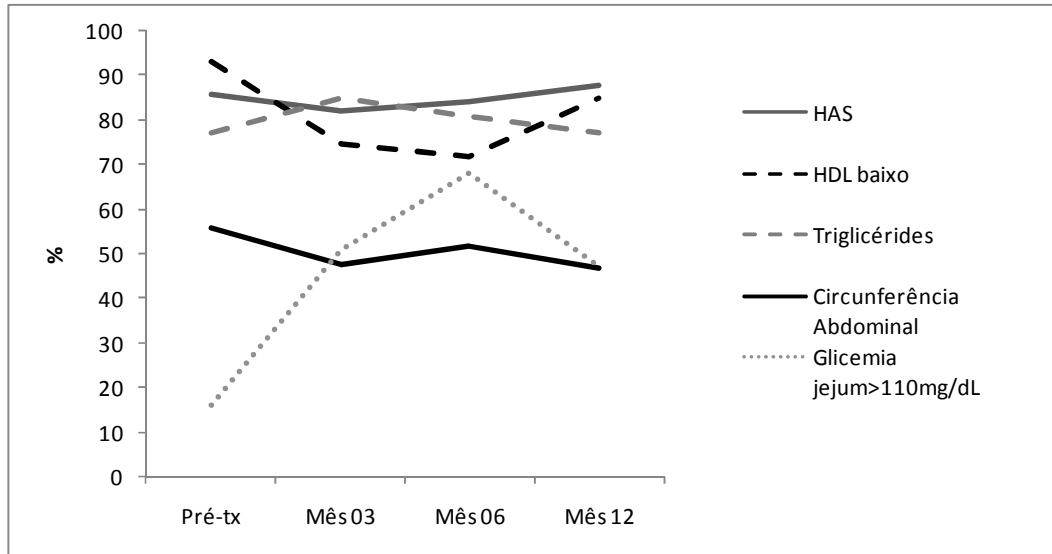


Figura 4: Evolução dos percentuais de pacientes com componentes de SM ao longo do primeiro ano. (pacientes com SM).

6.4. SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALOR PREDITIVO POSITIVO E VALOR PREDITIVO NEGATIVO DA DETECÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA

A Tabela 6 analisa a sensibilidade, especificidade, razão de probabilidade positiva, razão de probabilidade negativa, prevalência, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo na detecção da SM. Verificamos que os períodos pré-transplante e mês 3 apresentam uma melhor sensibilidade em relação ao mês 6 para detecção da ocorrência da síndrome metabólica no 12º mês, porém, o mês 6 apresentou melhor especificidade. Além disso, o mês 6 apresentou maior valor preditivo positivo (VPP) assim como menor valor preditivo negativo (VPN), comparados aos períodos pré-transplante e mês 3.

Tabela 6: Sensibilidade, especificidade, razão de probabilidade positiva, razão de probabilidade negativa, prevalência, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo na detecção de síndrome metabólica no mês 12, em comparação aos períodos pré-Tx e meses 3 e 6.

		Mês 12			Sensibilidade	Especificidade	RPP	RPN	Prevalência	VPP	VPN
					(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
		SM +	SM -								
		(n)	(n)								
Pré-tx	SM + (n)	66	41	25	52,5	75,2	2,12	0,63	43	62	67
	SM - (n)	113	37	76							
Mês 3	SM + (n)	70	45	25	57,7	75,2	2,33	0,56	73	64	70
	SM - (n)	109	33	76							
Mês 6	SM + (n)	57	43	14	43,6	86,1	3,14	0,66	64	85	46
	SM - (n)	122	35	87							

SM: síndrome metabólica; RPP: razão de probabilidade positiva; RPN: razão de probabilidade negativa; SM +: síndrome metabólica presente; SM -: síndrome metabólica ausente; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

6.5. FATORES METABÓLICOS NÃO CONTEMPLADOS NO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

Nas Tabelas 7, 8, 9 e 10 estão descritos os fatores de risco CV clássicos e que não são listados como componentes de SM.

No período pré-transplante, entre os fatores metabólicos não contemplados na definição de síndrome metabólica apenas o IMC foi diferente entre os pacientes que apresentaram síndrome metabólica e os que não a apresentaram.

Tabela 7: Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (período pré-transplante).

	Pré-tx		p
	SM n=66	Sem SM n=113	
IMC kg/m²:			
média (DP)	26,5 (4,7)	22,7 (3,6)	0,009
Insulinemia μU/mL			
média (DP)	12,4 (9,9)	10,3 (7,4)	0,182
HOMA-IR			
média (DP)	2,8 (2,3)	2,2 (1,8)	0,226
Hemoglobina Glicada %;			
média (DP)	5,2 (0,6)	5,1 (0,7)	0,969
Ácido úrico ng/dL			
média (DP)	6,1 (1,8)	5,2 (1,9)	0,141
PCR mg/L			
média (DP)	8,5 (13,2)	7,4 (17,3)	0,952
LDL colesterol mg/dL			
média (DP)	96,1 (35,5)	88,1 (34,7)	0,551
Colesterol Total mg/dL			
média (DP)	172,42 (42,9)	160,1 (40,0)	0,380

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea, HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin resistance*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; PCR: proteína C reativa; SM: síndrome metabólica

No período mês 3, a hemoglobina glicada ($p<0,001$) e proteína C reativa ($p<0,001$) são elevados entre os pacientes que apresentam síndrome metabólica com relação àqueles que não a apresentaram.

Tabela 8: Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (Mês 3).

	Mês 3		
	SM	Sem SM	p
	n=70	n=109	
IMC kg/m²:			
média (DP)	30,9 (4,4)	27,7 (4,5)	0,779
Insulinemia μU/mL			
média (DP)	13,4 (9,2)	11,1 (7,7)	0,435
HOMA-IR			
média (DP)	3,4 (2,3)	2,7 (2,4)	0,824
Hemoglobina Glicada %;			
média (DP)	6,2 (1,9)	5,3 (0,7)	<0,001
Ácido úrico ng/dL			
média (DP)	6,2 (1,7)	5,5 (1,5)	0,452
PCR mg/L			
média (DP)	9,4 (1,4)	3,0 (4,9)	<0,001
LDL colesterol mg/dL			
média (DP)	101,4 (37,1)	99,9 (34,5)	0,277
Colesterol Total mg/dL			
média (DP)	180,5 (45,5)	178,9 (39,9)	0,073

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea, HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin resistance*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; PCR: proteína C reativa; SM: síndrome metabólica

No período mês 6, insulinemia e HOMA-IR são maiores entre os pacientes que apresentam síndrome metabólica com relação àqueles que não a apresentaram. Embora não estatisticamente significativo, pacientes com SM no 6º mês pós-transplante apresentam LDL e colesterol total maiores quando comparados aos pacientes sem SM.

Tabela 9: Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (Mês 6).

	Mês 6		p
	SM n=57	Sem SM n=122	
IMC kg/m ² :			
média (DP)	31,8 ± 4,7	28,49 ± 4,8	0,715
Insulinemia µU/mL			
média (DP)	19,7 ± 16,6	10,6 ± 6,5	<0,001
HOMA-IR			
média (DP)	5,3 ± 4,7	2,4 ± 1,6	<0,001
Hemoglobina Glicada %;			
média (DP)	5,8 ± 0,8	5,4 ± 0,7	0,225
Ácido úrico ng/dL			
média (DP)	6,1 ± 1,7	5,8 ± 1,6	0,968
PCR mg/L			
média (DP)	6,3 ± 17,9	5,7 ± 15,3	0,400
LDL colesterol mg/dL			
média (DP)	99,1 ± 32,0	91,9 ± 33,0	0,837
Colesterol Total mg/dL			
média (DP)	183,7 ± 41,2	168,4 ± 37,7	0,274

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea, HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin resistance*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; PCR: proteína C reativa;

No período mês 12, o IMC, insulinemia, hemoglobina glicada, Colesterol total e LDL são mais elevados entre os pacientes com síndrome metabólica em relação aqueles que não a apresentaram.

Tabela 10: Fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de Síndrome Metabólica (Mês 12).

	Mês 12		p
	SM n=78	Sem SM n=101	
IMC kg/m ² :			
média (DP)	27,2 ± 3,7	23,8 ± 4,1	0,000
Insulinemia µU/mL			
média (DP)	16,0 ± 11,1	12,5 ± 10,8	0,04
HOMA-IR			
média (DP)	4,2 ± 3,2	3,1 ± 4,1	0,06
Hemoglobina Glicada %;			
média (DP)	6,0 ± 0,9	5,6 ± 0,9	0,000
Ácido úrico ng/dL			
média (DP)	6,1 ± 1,7	5,7 ± 1,5	0,112
PCR mg/L			
média (DP)	5,0 ± 6,3	6,5 ± 18,6	0,498
LDL colesterol mg/dL			
média (DP)	103,1 ± 35,3	89,9 ± 28,9	0,006
Colesterol Total mg/dL			
média (DP)	184,9 ± 45,7	166,83 ± 35,7	0,003

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea, HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin resistance*; LDL: *Low Density Lipoprotein*; PCR: proteína C reativa; SM: síndrome metabólica

6.6. ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Foi realizada a análise de regressão logística univariada dos componentes da síndrome metabólica (HAS, HDL colesterol baixo, triglicérides, circunferência abdominal, glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL ou DM) e outros fatores metabólicos (IMC, peso, VLDL colesterol, hemoglobina glicada e HOMA-IR) nos tempos pré-transplante, mês 03 e mês 06 com a ocorrência de SM ao final do primeiro ano. A seguir, todos os componentes estatisticamente significantes foram incluídos na análise multivariada. SM foi sempre incluída mesmo sem significância estatística.

A Tabela 11 apresenta os resultados da análise multivariada de cada período para os riscos de ocorrência de SM ao final do primeiro ano.

No período pré-transplante, o HDL baixo eleva em 4 vezes e a cintura abdominal aumentada eleva em 3 vezes a chance de ter SM no 12^o mês. A presença de IMC acima de 25 Kg/m² no período pré-transplante eleva em 26% esta chance. A presença de SM no período pré-transplante não foi fator significativo.

No 3^o mês, a presença de obesidade eleva em 4 vezes, a glicemia em jejum aumentada eleva em 3 vezes e a presença de HDL baixo em 2,5 vezes a chance de ter SM no 12^o mês. Novamente, a presença de SM no 6^o mês não foi fator significativo.

No 6^o mês, a presença de SM foi o fator mais relevante para predizer SM no 12^o mês aumentando em 4 vezes a chance de SM. A presença de HDL baixo no 6^o mês pós-transplante também aumentou esta chance em 2 vezes.

Tabela 11: Regressão logística multivariada dos componentes da SM e fatores metabólicos nos períodos pré-transplante, Mês 3 e Mês 6.

	Pré transplante	p	Mês 3	p	Mês 6	p
Presença de SM, OR (IC)					3,92 (1,71 – 9,03)	0,001
HDL colesterol baixo, OR (IC)	4,45 (1,89 – 10,51)	0,001	2,52 (1,15 – 5,50)	0,021	2,11 (0,95 – 4,68)	0,067
CA OR (IC)	3,14 (1,03 – 9,56)	0,044				
Glicemia de jejum ≥ 110 mg;dL OR (IC)			2,89 (1,19 – 6,98)	0,019		
IMC, OR (IC)	1,26 (1,12 – 1,43)	0,000			1,16 (1,06 – 1,26)	0,001
Obesidade, OR (IC)			4,24 (1,16 – 15,43)	0,028		
VLDL colesterol aumentado OR (IC)			1,06 (1,02 – 1,10)	0,004		

CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corpórea, HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: *High Density Lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostatic model assessment-insulin resistance*; OR: Odds Ratio, VLDL: *Very Low Density Lipoprotein*.

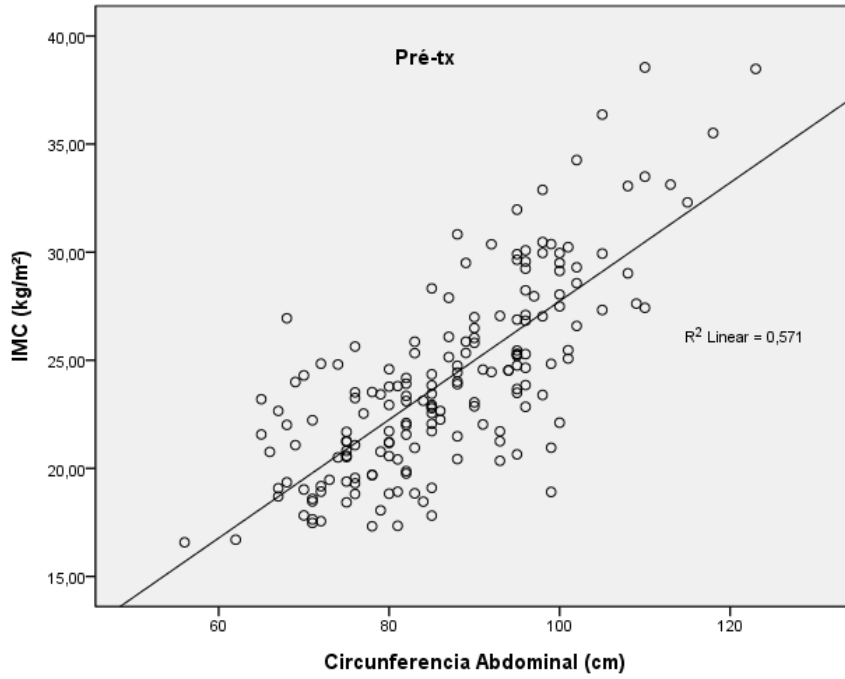
6.7 CORRELAÇÃO ENTRE IMC E CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL.

Uma vez que a maioria dos centros transplantadores parece não medir regularmente a circunferência abdominal mas têm à disposição o IMC, avaliamos a correlação entre estes dois parâmetros.

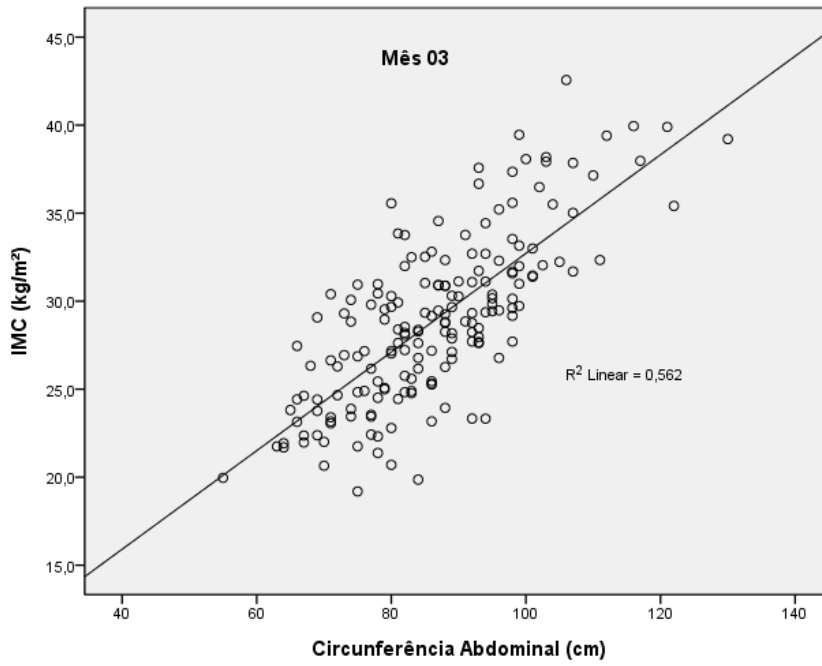
A Figura 5 mostra as correlações entre o IMC e medida da circunferência abdominal nos tempos pré-transplante, mês 3, mês 6 e mês 12.

Em todos os períodos verificamos uma correlação mediana entre IMC e medida da circunferência abdominal com coeficiente de correlação de Spearman nos períodos pré-transplante, mês 3, mês 6 e mês 12 de $r^2=0,571$; 0,562; 0,4840; 0,599, respectivamente. (Figura 5)

5a



5b



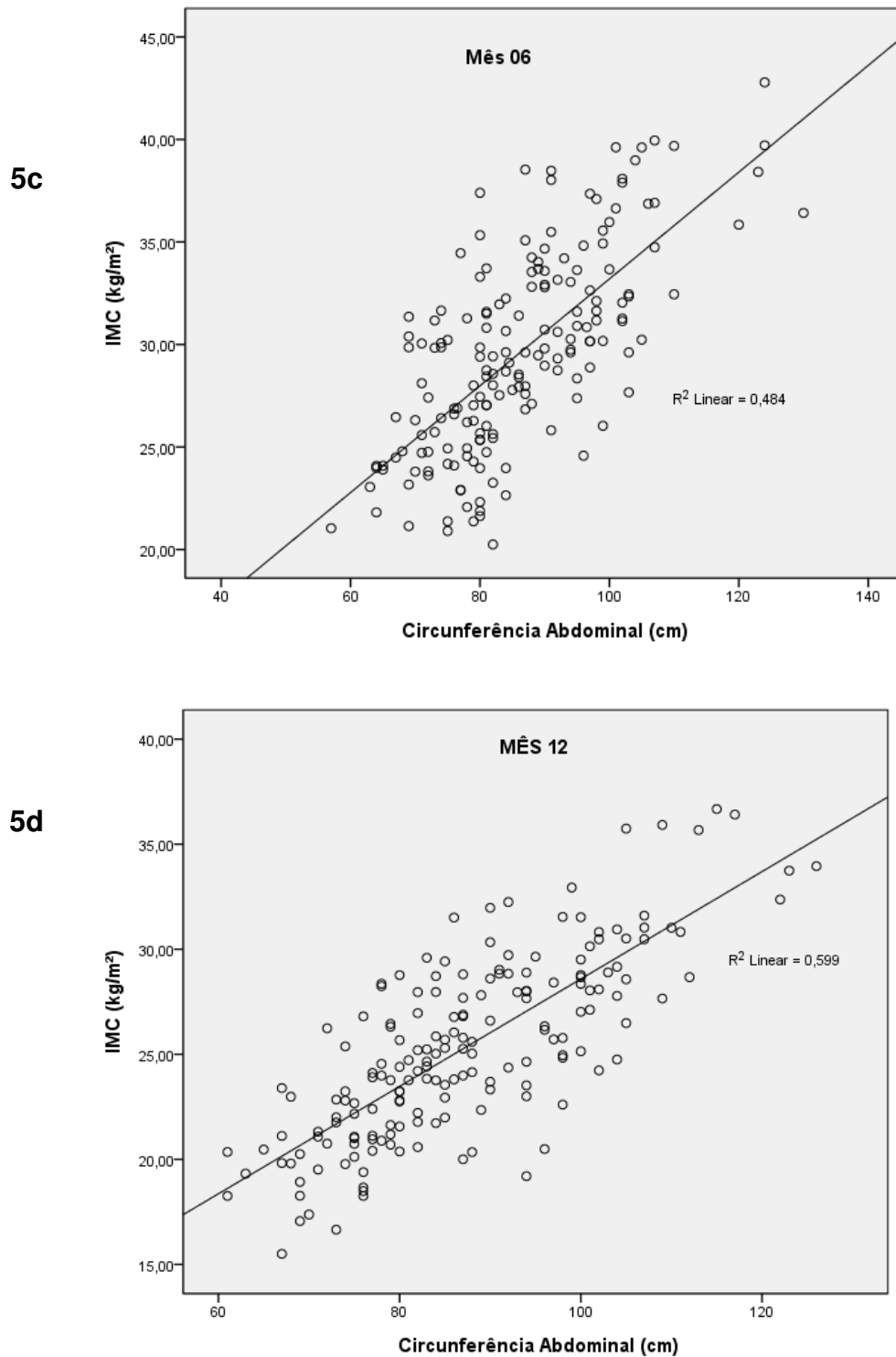


Figura 05: Correlação entre o índice de massa corpórea e medida da circunferência abdominal: **5a.** pré-transplante, **5b** mês 3, **5c** mês 6 e **5d** mês 12.

7. DISCUSSÃO



Neste estudo demonstramos que o diagnóstico de SM pode ser antecipado. Pacientes diagnosticados com SM já no 6º mês após o transplante tem grande chance de permanecerem com este diagnóstico no final do primeiro ano.

A ocorrência precoce de outros distúrbios metabólicos, não contemplados como componentes de SM não contribuíram para antecipar o diagnóstico de SM ao final do 1º ano.

O grupo de pacientes avaliados neste estudo consistiu de adultos, a maioria eutrófica ou de baixo peso. Mesmo assim, a prevalência de SM foi elevada.

Courivaund e colaboradores estudaram uma população semelhante com média de idade de 46 anos ao transplantar e IMC médio de 23,5 kg/m² elevando-se para 24,6 kg/m² após 12 meses do transplante renal³⁴. Ozdemir e colaboradores estudaram uma população mais jovem, com média de idade de 30 anos, e encontrou o IMC médio de 23,8 kg/m²⁹³. Ducloux e colaboradores avaliaram uma população com média de idade de 45 anos e IMC ao transplantar de 23,4 kg/m² (92). Como isto, verificamos que dados encontrados em diversos estudos são semelhantes aos encontrados na população avaliada neste estudo. Estes autores encontraram uma prevalência de SM de 32%, 28,6% e 32%, respectivamente^{34, 92, 93}.

Nossa população estudada é semelhante à população transplantada brasileira exceto pela exclusão de diabéticos diagnosticados pré-transplante, 56% dos pacientes foram submetidos a transplante renal com doador falecido, diferenciando-se do perfil de pacientes transplantados no Brasil que consiste em aproximadamente 80% de receptores de doadores falecidos¹⁰⁴.

Da mesma forma, os imunossupressores utilizados neste estudo representam o perfil de pacientes transplantados neste serviço e no resto do mundo¹⁰⁵. Assim, parece-nos que os resultados aqui obtidos podem refletir o que ocorre na população transplantada no Brasil e em muitos centros do mundo.

Conforme os critérios da NCEP-ATP III, a prevalência de SM na população adulta norte-americana foi de 34,5%⁹⁸. Entre a população portadora de doença renal crônica norte-americana, Chen e colaboradores encontraram uma prevalência de SM de 21,1%¹⁰⁶.

Quando avaliada a prevalência de SM em receptores de transplante renal, Courivaud e colaboradores³⁴, obtiveram a prevalência de SM de 20% no período pré-transplante e 32% no 12^a mês após o transplante renal, revelando uma menor prevalência em relação a encontrada neste estudo que variou de 37% no período pré-transplante a 44% no 12^o pós transplante. Esta mesma análise foi realizada por Ozdemir e colaboradores e foi encontrada uma prevalência de 10,7% no período pré-transplante e 28,6% 12 meses após o transplante renal⁹³. Faenza e colaboradores avaliaram prospectivamente uma casuística de 298 receptores de transplante renal e encontraram uma prevalência de SM de 16,7% ao final do primeiro ano⁹⁴.

Os motivos da diferença na prevalência deste estudo e nos acima descritos podem ser atribuídas ao tipo de estudo conduzido, tempo de avaliação pós-transplante assim como particularidades populacionais apresentadas em relação aos componentes da SM em cada estudo^{35, 107}.

Quando avaliamos qual período após o transplante pode predizer a prevalência de SM no primeiro ano encontramos que o 6^o mês, por todas as análises aqui feitas, o período em que se pode predizer que pacientes com SM terão grande chance de ser classificados com SM ao final do primeiro ano. Sendo assim, devem iniciar o aconselhamento dietético, atividade física e o tratamento antecipando em 6 meses esta terapia.

Ao avaliar isoladamente os fatores que compõem o diagnóstico de síndrome metabólica, verificamos que houve uma diminuição do número de pacientes que apresentam HDL baixo e um aumento de pacientes que apresentam elevação da glicemia de jejum. Atribuímos tal achado ao uso de inibidores de calcineurina que são drogas que por serem tóxicas as ilhotas pancreáticas e predispõem os pacientes ao desenvolvimento de DMPT⁽⁵⁸⁾. Os demais fatores que compõem o diagnóstico de síndrome metabólica

permaneceram estáveis nos períodos analisados.

Embora a sensibilidade para predizer SM não tenha sido elevada, a especificidade foi maior assim como o VPP. Para se iniciar precocemente um tratamento é necessária especificidade e VPP elevado. Do mesmo modo, a análise de regressão logística revelou que somente no 6º mês a presença de SM apresenta na análise multivariada maior chance de SM no 12º mês.

Infelizmente, não encontramos na literatura outros estudos que fizessem este mesmo tipo de análise para comparação com nossos resultados.

Esta antecipação no diagnóstico de SM tem muito sentido em termos de que neste período pós transplante o paciente ainda está sendo acompanhado mais frequentemente pelo centro transplantador que pode monitorar sua adesão ao tratamento.

Em análise comparativa dos fatores metabólicos não contemplados no diagnóstico de síndrome metabólica verificamos uma diferença apenas no IMC entre os pacientes com SM em relação àqueles que não a apresentavam no período pré-transplante. Na análise realizada no 6º mês após o transplante verificamos que a insulinemia e o índice HOMA-IR apresentou diferença entre os pacientes que apresentavam SM em relação àqueles que não a apresentavam. No entanto, a resistência a insulina nesta população parece estar representada pelo achado de glicemia > 110 mg/dl já acolhida na definição aqui usada neste estudo. Ozdemir e colaboradores realizaram uma análise semelhante em 112 receptores de transplante renal porém não encontraram diferença estatística destes componentes nesta população ⁹³.

Outro aspecto de nosso estudo foi a incidência de 13% DMPT encontrada.

Razeghi e colaboradores ⁶¹ em estudo com 109 receptores de transplante identificaram uma incidência de DMPT de 27% em uma população semelhante à nossa enquanto Dermici e colaboradores ⁶⁰, em 555 pacientes, encontraram uma incidência de DMPT de 18,3%.

A diferença de incidências provavelmente se deve ao nosso estrito critério

de inclusão. Em outro estudo realizado em nosso centro que avaliou a dinâmica do metabolismo da glicose em 84 pacientes não obesos, sob terapia com inibidores de calcineurina, a incidência de DMPT encontrada foi de 24% ao fim do 6º mês pós transplante ⁶².

Finalmente, e diferentemente dos demais estudos em SM em transplantados renais, tivemos o cuidado de efetivamente medir a CA e não simplesmente estimá-la pelo IMC.

O índice de massa corpórea foi utilizado em diversos estudos em substituição da medida da CA. No entanto, como a maioria dos centros transplantadores possivelmente não mensura a CA regularmente achamos que uma análise da correlação entre IMC e CA seria prudente para podermos ou não aceitar ou abandonar esta política.

Verificamos uma correlação mediana em todos os períodos analisados porém devemos considerar que IMC similares podem apresentar teor de gordura visceral dispare sendo esta associada a elevado risco metabólico ⁽¹⁰⁸⁾. Por tanto não parece adequado utilizar este parâmetro em substituição a medida de circunferência abdominal.

Estudos recentes tem demonstrado novos marcadores inflamatórios como adiponectina (vifastina, resistina, apelina, quemerina e omentina) podem contribuir na detecção precoce do estado inflamatório por serem expressos pelo tecido adiposo visceral ¹⁰⁹.

Uma das limitações deste estudo consiste em se tratar de um estudo que avaliou os pacientes em curto período de tempo de seguimento pós-transplante (12 meses), e não se pode analisar quais componentes da SM impactam nas sobrevidas do paciente e do enxerto. Estudos que realizaram esta análise o fizeram em casuísticas de pacientes com média de acompanhamento pós transplante de 4 anos ^{36, 110}.

Desta forma, pretendemos acompanhar esta coorte de pacientes por um longo período de tempo para que se possa realizar análises posteriores em relação a incidência de eventos CV e as sobrevidas de paciente e enxerto.

8. CONCLUSÕES



Antecipar o diagnóstico de SM em relação aos 12 meses é factível, sendo o período de 6 meses após o transplante renal o mais adequado.

A prevalência da SM nos períodos pré-transplante, mês 3, mês 06 e mês 12 foi de 37%, 39%, 32% e 44%, respectivamente.

Os componentes da SM, HAS, triglicérides aumentados e circunferência abdominal aumentada não variaram durante o período analisado, diferentemente do HDL colesterol baixo e glicemia de jejum alterada que apresentou elevação de sua prevalência neste mesmo período.

Dentre os fatores metabólicos não pertencentes à definição de SM, a análise entre portadores de SM e os que não a possui são específicas para período pré-transplante e cada período pós-transplante.

Fatores metabólicos não pertencentes à definição de SM não auxiliaram para prever a sua ocorrência no 12º mês pós transplante.

A importância da avaliação precoce dos pacientes receptores de transplante renal visando a detecção precoce da SM assim como a prevenção da obesidade, controle glicêmico e metabólico consistem em fatores relevantes na prevenção da síndrome metabólica no período pós-transplante.

10. ANEXOS



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da prevalência de síndrome metabólica em pacientes transplantados renais.

PESQUISADOR : Prof. Dr. Elias David-Neto

CARGO/FUNÇÃO: Supervisor de Equipe

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .33.336

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central – Unidade de Transplante Renal – Divisão de Clínica Urológica
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 7º Andar – sala 7036

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa verificar quantos pacientes transplantados renais apresentam síndrome metabólica que são alterações nos exames de sangue como aumento de colesterol ruim e diminuição do colesterol bom, pressão alta, aumento de açúcar no sangue e obesidade, e quantos pacientes apresentarão diabetes mellitus após o transplante renal.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros. Na visita de avaliação pediremos que o senhor(a) assine este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, depois de ter sido explicado todos os detalhes da pesquisa e o senhor(a) já tiver lido estas informações. Nesta ocasião será realizada a medida de pressão arterial, verificado peso, altura e medida da cintura e quadril, coleta de sangue e preenchimento de questionário para avaliar sua saúde. Estes procedimentos também serão realizados com seis e doze meses após o transplante renal.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – Serão realizadas coletas de sangue. A verificação da pressão arterial será realizada no braço contralateral a fístula arterio-venosa, caso possua. A medida de peso, altura, cintura e quadril serão realizadas conforme a rotina. O preenchimento dos questionários serão realizados com auxílio de entrevistador, caso tenha dificuldades.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3. Um dos desconfortos é a picada de agulha para colher o sangue que pode causar dor, hematoma (mancha roxa), inchaço e, raramente, infecção local porém o risco é mínimo. Os outros procedimentos não causam desconfortos.

5 – Benefícios para o participante: O benefício para o senhor(a) é descobrirmos se existe alterações nos exames de sangue que podem levar a risco de infarto, derrame ou problemas no coração e verificar como está sua saúde. Os resultados dos exames da pesquisa serão fornecidos ao senhor para que o seu médico veja e modifique seus medicamentos caso ache necessário.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar neste estudo não haverá procedimentos alternativos.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr *Elias David Neto* que pode ser encontrado no endereço *Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255* Telefone(s) 2661-8089 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Avaliação da prevalência de síndrome metabólica em pacientes transplantados renais."

Eu discuti com o Dr. *Elias David Neto* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

11.REFERÊNCIAS



1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Aug 11;331(6):365-76.
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Nov;9(11):2135-41.
3. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama*. 1993 Sep 15;270(11):1339-43.
4. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jul;24(1):59-64.
5. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011 Oct 15;378(9800):1419-27.
6. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006 Sep 15;82(5):603-11.
7. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S.
8. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs*. 2004;64(18):2047-73.
9. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):399-404.
10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001 Apr;24(4):683-9.
11. Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National

Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism*. 2007 Apr;56(4):552-8.

12. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1219-25.

13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.

14. Baroletti SA, Gabardi S, Magee CC, Milford EL. Calcium channel blockers as the treatment of choice for hypertension in renal transplant recipients: fact or fiction. *Pharmacotherapy*. 2003 Jun;23(6):788-801.

15. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003 Sep 30;108(13):1541-5.

16. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.

17. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO a Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus.; 1999.

18. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001 May 16;285(19):2486-97.

19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80.

20. Hricik DE. Metabolic syndrome in kidney transplantation: management of risk factors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul;6(7):1781-5.

21. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):403-14.

22. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 2000 Aug;23(8):1097-102.
23. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1817-22.
24. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 May-Jun;2(5-6):231-7.
25. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Fonseca V, Batuman V, Whelton PK, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Feb;14(2):469-77.
26. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis*. 2003 Apr;41(4):733-41.
27. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):42-7.
28. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001 Jul 18;286(3):327-34.
29. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):391-7.
30. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):11-7.
31. Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Warnberg J, Recondo J, Ortega-Calvo M, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Feb;25(2):173-80.

32. Zomorrodian D, Khajavi-Rad A, Avan A, Ebrahimi M, Nematy M, Azarpazhooh MR, et al. Metabolic syndrome components as markers to prognosticate the risk of developing chronic kidney disease: evidence-based study with 6492 individuals. *J Epidemiol Community Health*. 2015 Jun;69(6):594-8.
33. Salerno MP, Piselli P, Rossi E, Favi E, Gargiulo A, Spagnoletti G, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2011 May;43(4):1067-8.
34. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007 Jun 27;83(12):1577-81.
35. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48(1):134-42.
36. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1675-83.
37. Goldsmith D, Pietrangeli CE. The metabolic syndrome following kidney transplantation. *Kidney Int Suppl*. 2010 Sep(118):S8-14.
38. Marcen R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21 Suppl 3:iii3-8.
39. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):491-504.
40. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002 Jan 15;73(1):70-4.
41. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2710-8.
42. Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Aug;38(2):349-53.

43. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jul;56(1):143-56.
44. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Merion RM. Peripheral vascular occlusive disease in renal transplant recipients: risk factors and impact on kidney allograft survival. *Transplantation.* 2000 Oct 15;70(7):1049-54.
45. Sharif A, Ravindran V, Dunseath G, Luzio S, Owens DR, Baboolal K. Comparison of rival metabolic syndrome classifications against pathophysiological markers in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2010 Feb 15;89(3):347-52.
46. Macdonald JH, Kirkman D, Jibani M. Kidney transplantation: a systematic review of interventional and observational studies of physical activity on intermediate outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009 Nov;16(6):482-500.
47. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int.* 1998 Jan;53(1):217-22.
48. Voiculescu A, Schmitz M, Hollenbeck M, Braasch S, Luther B, Sandmann W, et al. Management of arterial stenosis affecting kidney graft perfusion: a single-centre study in 53 patients. *Am J Transplant.* 2005 Jul;5(7):1731-8.
49. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG, Whelchel JD. Hypertension after successful renal transplantation. *Am J Med.* 1985 Aug;79(2):193-200.
50. Fricke L, Doehn C, Steinhoff J, Sack K, Jocham D, Fornara P. Treatment of posttransplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy? *Transplantation.* 1998 May 15;65(9):1182-7.
51. Fornara P, Doehn C, Fricke L, Durek C, Thyssen G, Jocham D. Laparoscopic bilateral nephrectomy: results in 11 renal transplant patients. *J Urol.* 1997 Feb;157(2):445-9.
52. Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P, Anglade MC, et al. Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant.* 2006 Jan;6(1):95-9.
53. Agena F, Prado Edos S, Souza PS, da Silva GV, Lemos FB, Mion D, Jr., et al. Home blood pressure (BP) monitoring in kidney transplant recipients is

- more adequate to monitor BP than office BP. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3745-9.
54. Fazal MA, Idrees MK, Akhtar SF. Dyslipidaemia among renal transplant recipients: cyclosporine versus tacrolimus. *J Pak Med Assoc*. 2014 May;64(5):496-9.
55. Choe EY, Wang HJ, Kwon O, Cho Y, Huh KH, Kim MS, et al. HMG CoA reductase inhibitor treatment induces dysglycemia in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2014 Feb 27;97(4):419-25.
56. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2024-31.
57. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1549-55.
58. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Sahariah S. New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transpl Immunol*. 2014 Jan;30(1):52-8.
59. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Nov 15;8(1):34-42.
60. Demirci MS, Toz H, Yilmaz F, Ertlav M, Asci G, Ozkahya M, et al. Risk factors and consequences of post-transplant diabetes mellitus. *Clin Transplant*. 2010 Sep-Oct;24(5):E170-7.
61. Rzeghi E, Heydarian P, Amerian M, Pourmand G. The risk factors for diabetes mellitus after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010 Nov;21(6):1038-43.
62. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, Agena F, Sato MY, Coccuza C, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation*. 2007 Jul 15;84(1):50-5.
63. Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006 Oct;6(10):2232-7.

64. Kliem V, Michel U, Burg M, Bock A, Chapman J, Dussol B, et al. Geographical prevalence, risk factors and impact of hepatitis B and C after renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2009 Apr;71(4):423-9.
65. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Rosen CB, et al. Insulin resistance, serum adipokines and risk of fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant.* 2009 Jun;9(6):1406-13.
66. Fabrizi F, Messa P, Martin P, Takkouche B. Hepatitis C virus infection and post-transplant diabetes mellitus among renal transplant patients: a meta-analysis. *Int J Artif Organs.* 2008 Aug;31(8):675-82.
67. Luan FL, Stuckey LJ, Ojo AO. Abnormal glucose metabolism and metabolic syndrome in non-diabetic kidney transplant recipients early after transplantation. *Transplantation.* 2010 Apr 27;89(8):1034-9.
68. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009 Feb;39(2):81-93.
69. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation.* 2010 Jan 15;89(1):1-14.
70. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun 15;55(3):420-6.
71. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):285-93.
72. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jul;14(7):1880-8.
73. Wissing KM, Unger P, Ghisdal L, Broeders N, Berkenboom G, Carpentier Y, et al. Effect of atorvastatin therapy and conversion to tacrolimus on hypercholesterolemia and endothelial dysfunction after renal transplantation. *Transplantation.* 2006 Sep 27;82(6):771-8.

-
74. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*. 2002 Oct;2(9):807-18.
75. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):178-85.
76. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 2004 Sep;24(9):1159-76.
77. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004 Aug 27;78(4):557-65.
78. Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K, Ogawa T, Atumaru C, et al. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation*. 1995 Jun 15;59(11):1606-13.
79. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):221-7.
80. Filler G, Neuschulz I, Vollmer I, Amendt P, Hocher B. Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jun;15(6):867-71.
81. Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomized, controlled study. *Transplantation*. 2002 Dec 27;74(12):1725-34.
82. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Voulgari A, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):560-70.
83. Schnuelle P, van der Heide JH, Tegzess A, Verburgh CA, Paul LC, van der Woude FJ, et al. Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients

initially treated with a triple drug regimen. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb;13(2):536-43.

84. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs.* 2007;67(3):369-91.

85. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008 Jul;8(7):1384-92.

86. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Oct;16(10):3128-35.

87. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1411-8.

88. Pescovitz MD, Nezakatgoo N, Lorber MI, Nashan B, Tedesco-Silva H, Jr., Kasiske BL, et al. Prospective observational study of sirolimus as primary immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation.* 2009 Oct 27;88(8):1010-8.

89. Ekberg H, Bernasconi C, Noldeke J, Yussim A, Mjornstedt L, Erken U, et al. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jun;25(6):2004-10.

90. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol.* 2006 Aug;17(8):2236-44.

91. Fraenkel M, Ketzinil-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008 Apr;57(4):945-57.

92. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant.* 2005 Dec;5(12):2922-8.

93. Ozdemir FN, Karakan S, Akgul A, Haberal M. Metabolic syndrome is related to long-term graft function in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009 Sep;41(7):2808-10.
94. Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Jul-Aug;39(6):1843-6.
95. Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y, Kuroki Y, Takemoto Y, Yoshimura R, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Japanese renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton).* 2007 Aug;12(4):413-7.
96. Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, Teal V, Huan Y, Doria C, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation.* 2010 Oct 27;90(8):861-6.
97. Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, et al. Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010 Dec;10(12):2644-51.
98. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
99. Topouchian J, Agnoletti D, Blacher J, Youssef A, Ibanez I, Khabouth J, et al. Validation of four automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol of the European Society of Hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:709-17.
100. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
101. Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005 Jun;5(6):1306-11.
102. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9.

-
103. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic In: Organization WH, editor. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894); 2000. p. 252.
 104. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes: Dimensionamento dos transplantes no Brasil em cada estado. In: ABTO, editor.: ABTO; 2015.
 105. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562-75.
 106. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004 Feb 3;140(3):167-74.
 107. Soveri I, Abedini S, Holdaas H, Jardine A, Eriksson N, Fellstrom B. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in renal transplant recipients: effects of statin treatment. *Clin Transplant*. 2009 Nov-Dec;23(6):914-20.
 108. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes*. 2003 Jan;52(1):172-9.
 109. Nagy K, Nagaraju SP, Rhee CM, Mathe Z, Molnar MZ. Adipocytokines in renal transplant recipients. *Clin Kidney J*. 2016 Jun;9(3):359-73.
 110. Luan FL, Langewisch E, Ojo A. Metabolic syndrome and new onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010 Nov-Dec;24(6):778-83.