

## Avaliação da síndrome metabólica e suas associações com inflamação e função do enxerto em pacientes receptores de transplante renal

### Authors

Mariana Gascue de Alencastro<sup>1</sup>

Joana Raquel Nunes Lemos<sup>1</sup>

Nícia Maria Romano de Medeiros Bastos<sup>2</sup>

Alessandra Rosa Vicari<sup>2</sup>

Luiz Felipe Santos Gonçalves<sup>3</sup>

Roberto Ceratti Manfro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Submitted on: 11/12/2012.

Approved on: 05/14/2013.

### Correspondence to:

Roberto Ceratti Manfro.  
Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Rua Ramiro Barcelos, nº 2350, sala 2030. Porto Alegre, RS, Brasil.  
CEP: 90035-003.

E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br  
Fax: (51) 3359-8121.

Suporte financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

DOI: 10.5935/0101-2800.20130049

### RESUMO

**Introdução:** A doença cardiovascular (DCV) é um dos principais determinantes da mortalidade em receptores de transplante renal (RTR). A síndrome metabólica (SM) e a inflamação crônica atualmente são considerados fatores de risco não tradicionais para doença cardiovascular. **Objetivo:** Avaliar a frequência da SM e da inflamação e suas associações com a função do enxerto em receptores de transplante renal. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com 200 RTR. A SM foi definida pelos critérios do NCEP-ATP III. A inflamação foi avaliada por meio dos níveis de PCR. A função renal foi avaliada pela estimativa da TFG por meio da equação MDRD. **Resultados:** A SM ocorreu em 71 pacientes (35,5%). Pacientes com SM apresentaram maior PCR e diminuição dos níveis de TFG. A inflamação esteve presente em 99 pacientes (49,5%). A circunferência abdominal, índice de massa corporal, triglicérides e colesterol total foram significativamente maiores em pacientes com inflamação. Foi demonstrada associação entre MS e inflamação, 48 (67,6%) pacientes com SM estavam inflamados e entre aqueles sem SM a taxa de inflamados foi de 39,5% (51 pacientes) ( $p < 0,001$ ). Uma porcentagem significativamente maior de pacientes com SM foi observada no grupo de pacientes de doença renal crônica estágios III e IV. **Conclusão:** Em RTR há associação significativa entre MS e inflamação. A SM está negativamente associada com a função do enxerto. As implicações clínicas destes achados devem ser avaliadas em estudos longitudinais.

**Palavras-chave:** inflamação; obesidade; proteína c-reativa; síndrome X metabólica; transplante de rim.

### INTRODUÇÃO

O transplante renal tornou-se o tratamento de escolha para um número significativo de pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT). Nas últimas décadas, os avanços nesse campo têm levado a uma redução significativa nas taxas de rejeição aguda e melhorias na sobrevivência de curto prazo de pacientes e enxertos. No entanto, os resultados ainda precisam melhorar no longo prazo, e a maioria das perdas ocorre devido a uma falha crônica do enxerto, principalmente rejeição crônica e morte com o enxerto funcionando.<sup>1</sup> A doença cardiovascular (DCV) é a principal entre as causas, responsável por aproximadamente metade da mortalidade observada.<sup>2</sup> Muitos fatores de risco para doenças cardiovasculares na população em geral estão presentes em receptores de transplante renal. Os mais prevalentes são hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, tabagismo e anemia.<sup>2</sup> Além disso, outros fatores de risco têm sido sugeridos na patogênese da doença cardiovascular em pacientes transplantados renais (RTR), entre estes fatores proteinúria e inflamação tem sido descritos.<sup>3,4</sup>

Os componentes da síndrome metabólica (SM), notadamente: hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade, são fatores de risco independentes para doenças cardiovasculares. A esclerose múltipla é um conceito em evolução; no entanto, a sua relevância na população com transplante renal já foi comprovada.<sup>5,6</sup>

A sua prevalência já foi avaliada e relatada em 63% em um estudo.<sup>7</sup> Estudos recentes têm relatado que a SM pode estar associada com disfunção do enxerto em longo prazo, eventos cardiovasculares, diabetes após o transplante, perda do enxerto e morte do paciente.<sup>7-10</sup>

Inflamação, como na população geral e em pacientes urêmicos, está associada a eventos cardiovasculares em RTR. Na prática clínica, é diagnosticada quando há um aumento nas proteínas de fase aguda; e a proteína C-reativa (PCR) é o parâmetro clinicamente utilizado para tal propósito.<sup>11</sup> A PCR é produzida por hepatócitos em resposta a infecções, inflamação, lesões e outros estímulos. Seu aumento está bem correlacionado com outros marcadores de inflamação, tais como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>12</sup> Ela tem sido identificada como um preditor de eventos cardiovasculares na população em geral, nos pacientes submetidos à diálise, e em RTR.<sup>13-15</sup> Além disso, há evidências de que o aumento dos níveis de PCR após o transplante está associado a um maior risco de doença crônica do enxerto.<sup>16</sup>

Após o transplante, a recuperação do apetite, o término de restrições alimentares e dos efeitos colaterais dos agentes imunossupressores geralmente causa ganho de peso e obesidade - um problema grave após o transplante renal, ocorrendo em até 50% dos pacientes. O ganho de peso médio é relatado ser de 10 kg durante o primeiro ano pós-transplante.<sup>17</sup> Estudos anteriores sugeriram que a obesidade está associada a um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular e redução na sobrevida de pacientes e enxertos.<sup>18</sup>

O presente estudo foi realizado para avaliar a prevalência e associações de síndrome metabólica e inflamação em uma população de RTR no sul do Brasil.

## MÉTODOS

Um estudo transversal foi realizado incluindo pacientes transplantados renais sendo acompanhados na clínica de transplante de rim no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional (IRB) e Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em cumprimento com a Declaração de Helsinky.

Os pacientes RTR ambulatoriais que preenchiam os seguintes critérios: (a) tempo de transplante entre um e dez anos; (b) função do enxerto estável nos últimos três meses definidos pela variação da creatinina sérica  $\leq 0,3$  mg/dL, e (c) aceitar participar no estudo, assinando o termo de consentimento informado, foram incluídos no estudo. Os pacientes com evidência clínica ou laboratorial de infecção, inflamação, doenças autoimunes e com a taxa de filtração glomerular (TFG)  $\leq 15$  ml/minuto foram excluídos.

Registramos os dados demográficos, incluindo idade, sexo, etnia, tempo pós-transplante, fonte do órgão (vivo/falecido), doença renal primária, tratamento imunossupressor e uso de medicamentos. As comorbidades avaliadas incluíram: hipertensão, hiperlipidemia, obesidade, diabetes mellitus pré- e pós-transplante e tabagismo. Os dados laboratoriais, incluindo os níveis de PCR foram obtidos em uma consulta clínica de rotina em conjunto com as medições da pressão arterial, peso, altura e perímetro da cintura. O peso corporal foi medido em uma balança de 0,1 kg de precisão e a altura foi medida usando um estadiômetro com precisão de 0,5 cm. O índice de massa corporal foi calculado como peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (em metros). Os pacientes foram classificados de acordo com o IMC: desnutridos (IMC  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>); eutróficos (IMC 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>); com sobrepeso (25 a 29 kg/m<sup>2</sup>); obesidade grau I (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>); obesidade grau II (35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade grau III ( $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>19</sup> O perímetro da cintura foi medido por meio de uma fita métrica inelástica posicionada no meio da distância entre a costela inferior e a crista ilíaca superior.

## SÍNDROME METABÓLICA

Usamos os critérios do National Cholesterol Education Program for Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) para definição, incluindo: obesidade central, medido pela circunferência da cintura (CC):  $> 102$  cm para homens e  $> 88$  cm para mulheres; triglicérides (TG)  $\geq 150$  mg/dL; colesterol HDL (HDL-C):  $< 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para as mulheres; pressão

sistólica (PAS)  $\geq$  130 mmHg ou pressão diastólica (PAD)  $\geq$  85 mmHg e glicemia de jejum  $\geq$  100 mg/dL. Os pacientes foram diagnosticados com SM ao apresentar pelo menos três desses componentes.<sup>20</sup>

#### INFLAMAÇÃO

O estado inflamatório foi avaliado medindo-se a PCR, que foi analisada por nefelometria, utilizando o reagente *CardioPhase* hsCRP (Dade Behring, Alemanha). Na ausência de valores validados para a população de receptores de transplante renal, o valor médio observado na amostra do presente estudo foi utilizado como um ponto de corte para definir a inflamação.

#### A FUNÇÃO RENAL

A função renal foi estimada através da estimativa da TFG baseada na creatinina, de acordo com a equação MDRD (Modificação da Dieta na Doença Renal):  $TFG = 175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,023} \times (0,742 \text{ mulher}) \times (1,210 \text{ raça negra})$ .<sup>21</sup> Depois de calcular a taxa de filtração glomerular, os pacientes foram classificados de acordo com as fases DRC: Estágio I:  $> 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>; estágio II: 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, estágio III: 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; estágio IV: 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e estágio V:  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (excluído).<sup>22</sup>

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), para Windows versão 16. A normalidade foi testada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados com distribuição normal foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Utilizamos o Intervalo de mediana e quartil para as variáveis sem distribuição normal. Os dados pareados foram comparados pelo teste-*t* de *Student*, a análise de variância ANOVA foi utilizada para as comparações múltiplas e variáveis não pareadas através do teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram associadas de acordo com o teste do qui-quadrado com correção de Yates. A regressão de Poisson, com variância robusta, foi utilizada para a estimativa das razões de prevalência. As variáveis contínuas foram correlacionadas pelo teste de Spearman. As múltiplas

comparações de variáveis contínuas de distribuição assimétrica foram feitas usando o teste Kruskal-Wallis. A transformação classificatória das variáveis com distribuição assimétrica foi realizada e utilizada para comparação entre os grupos por meio do teste de Tukey. Os valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

#### RESULTADOS

Duzentos pacientes transplantados renais foram avaliados, 113 (56,5%) homens, com média de idade de  $45,7 \pm 11,5$  anos. A mediana do tempo de transplante foi de 44 (19-71) meses, e 135 pacientes (67,5%) receberam órgãos de doadores falecidos. As doenças renais primárias foram: hipertensão arterial em 49 pacientes (24,5%); doenças glomerulares primárias em 36 pacientes (18%); doença renal policística do adulto em 27 pacientes (13,5%); nefropatia diabética em 15 (7,5%); pielonefrite crônica em 14 (7%) e outras causas em 14 (7%). Em 52 pacientes (26%) a etiologia da doença renal era desconhecida. As comorbidades mais frequentes foram: hipertensão em 159 doentes (79,5%); hiperlipidemia em 56 (28%); obesidade em 35 (17,5%) e infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em 33 (16,5%). Dezesesseis pacientes (8%) eram diabéticos antes do transplante e novos casos de diabetes após o transplante ocorreram em 18 pacientes (9%). Onze pacientes (5,5%) eram fumantes.

Todos os pacientes estavam utilizando baixas doses de prednisona (5 mg/dia); inibidores de calcineurina foram usadas por 179 doentes (89,5%) e o micofenolato de sódio ou mofetil em 168 pacientes (84%); azatioprina em 15 (7,5%) e rapamicina em 7 (6,0%). Os principais medicamentos não imunossupressores utilizados foram: anti-hipertensivos em 158 pacientes (79%), inibidores da bomba de prótons em 123 (61,5%), diuréticos em 73 (36,5%), estatinas em 56 (28%), aspirina em dose baixa em 26 (13%), insulina em 25 (12,5%), e outros fármacos para controlar o diabetes em 6 (3%).

A avaliação nutricional, de acordo com categorias de IMC, revelou que 82 pacientes (41%) estavam eutróficos; 83 (41,5%) estavam com sobrepeso e 35 (17,5%) obesos; sendo 24 (12%) classificados como obesidade grau I; 9 (4,5%)

com obesidade grau II e 2 (1%) com obesidade grau III. Não houve pacientes desnutridos.

A média da TFG estimada foi de  $52,0 \pm 19,9$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dez pacientes (5%) foram classificados como DRC estágio I; 49 (24,5%) estágio II; 116 (58%) estágio III e 25 (12,5%) estágio IV.

Os dados demográficos e laboratoriais dos pacientes com e sem SM e inflamação estão apresentados na Tabela 1. A SM ocorreu em 71 pacientes (prevalência de 35,5%). Além das variáveis envolvidas na definição de SM, que estiveram sabidamente maiores do que em pacientes sem SM, apurou-se também que os pacientes com SM eram mais velhos, apresentavam uréia sérica, PCR e IMC significativamente elevados. Eles também apresentaram valores estimados de TFG significativamente menores (Tabela 1).

De acordo com os critérios estabelecidos para esta análise, inflamação foi definida por um nível de PCR sérica maior que 1,6 mg/L. Noventa e nove pacientes foram considerados com inflamação (49,5% de prevalência). Entre as variáveis apresentadas na Tabela 1, observou-se que a média do perímetro da cintura, IMC, TG

e colesterol total no soro foram significativamente maiores neste grupo.

Foi observada uma associação entre SM e inflamação. Quarenta e oito (67,6%) dos pacientes com SM estavam com inflamação, e entre os pacientes sem SM a porcentagem de pacientes com inflamação foi de 39,5% (51 pacientes) ( $p < 0,001$ ). Como mostrado na Figura 1, a mediana e o quartil dos valores séricos da PCR foram significativamente maiores no grupo de pacientes com SM [3,2 (1,2-5,4)] em comparação com o grupo de pacientes sem SM [1,2 (0,6-3,8)] ( $p < 0,001$ ).

Foi encontrada uma associação significativa entre o aumento do IMC e a inflamação. Como mostrado na Tabela 2, primeiro considerando todos os pacientes, a taxa de prevalência da inflamação aumentou significativamente no grupo com excesso de peso e ainda mais significativamente no grupo obeso. Em pacientes com DRC estágios I + II (ótima e boa função do enxerto) um efeito significativo do peso na prevalência da taxa de inflamação foi observada apenas no grupo de obesos. No entanto, no grupo de pacientes com

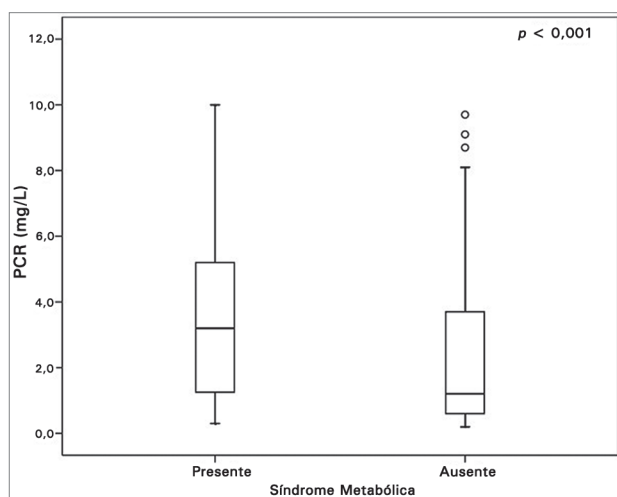
**TABELA 1** COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM SÍNDROME METABÓLICA E INFLAMAÇÃO

	SM presente (n = 71)	SM ausente (n = 129)	<i>p</i>	Com inflamação (n = 99)	Sem inflamação (n = 101)	<i>p</i>
Idade (anos) <sup>a</sup>	48,45 ± 10,08	44,13 ± 11,98	0,007	47,01 ± 11,11	44,35 ± 11,78	0,102
Etnia (caucasiano/não caucasiano)	57/14	107/22	0,702	84/15	80/21	0,400
Tempo após transplante renal (meses) <sup>b</sup>	37 (16-75)	45 (19-71)	0,486	44 (19-88)	44 (18-61)	0,384
Doador (vivo/cadáver)	20/51	45/84	0,349	28/71	37/64	0,207
Circunferência da cintura (cm) <sup>a</sup>	99,87 ± 13,21	87,16 ± 11,43	< 0,001	94,81 ± 12,97	88,59 ± 13,37	< 0,001
Triglicérides séricos (mg/dL) <sup>a</sup>	236,01 ± 72,85	145,52 ± 61,33	< 0,001	195,26 ± 80	160,38 ± 73,37	0,002
HDL-C (mg/dL) <sup>b</sup>	41 (35-49)	53 (42-65)	< 0,001	46 (37-57)	49 (40,5-62)	0,146
Hemoglobina (mg/dL) <sup>a</sup>	13,29 ± 1,98	12,91 ± 1,64	0,147	13,12 ± 1,74	12,97 ± 1,80	0,541
Hematócrito (mg/dL) <sup>a</sup>	40,72 ± 5,86	40,07 ± 4,85	0,403	40,54 ± 5,23	40,06 ± 5,23	0,520
Colesterol sérico total (mg/dL) <sup>a</sup>	207,31 ± 43,50	193,73 ± 48,62	0,051	209,35 ± 48,53	187,96 ± 43,56	< 0,001
Glicose (mg/dL) <sup>b</sup>	109 (92-128)	91 (86-99,5)	< 0,001	96 (89-109)	93 (86,5-99)	0,070
Creatinina (mg/dL) <sup>b</sup>	1,52 (1,19-2,06)	1,48 (1,16-1,76)	0,189	1,47 (1,11-1,91)	1,5 (1,23-1,90)	0,487
Uréia sérica (mg/dL) <sup>b</sup>	63 (46-90)	56 (43-69)	0,031	58 (45-79)	59 (43,5-72,5)	0,516
TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	48,17 ± 18,88	54,17 ± 20,14	0,041	52,06 ± 21,78	52,03 ± 17,89	0,992
Índice de Massa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	28,93 ± 4,23	25,14 ± 3,99	< 0,001	27,77 ± 4,65	25,23 ± 3,88	< 0,001
Proteína C-reativa (mg/L) <sup>b</sup>	3,2 (1,2-5,4)	1,2 (0,6-3,8)	< 0,001	4,2 (3-6,7)	0,8 (0,4-1,15)	< 0,001

<sup>a</sup> Valores expressos como média ± DP; <sup>b</sup> Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (p25-75); HDL-c: Colesterol HDL sérico; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada.



**Figura 1.** PCR (mg/L): Distribuição dos valores entre os grupos de pacientes com e sem síndrome metabólica. Gráficos em *Box-plot* mostrando os valores medianos 25-75. Percentis 10-90 e *outliers*.



DRC estágios III + IV (função do enxerto regular e ruim), esta taxa de prevalência aumentou significativamente naqueles com sobrepeso e nos obesos, falando a favor de uma possível associação entre a perda de função do enxerto e inflamação.

A presença de inflamação foi testada em relação a componentes individuais da SM. Foram encontradas correlações positivas e significativas entre PCR e a circunferência da cintura ( $r_s = 0,270$ ,  $p < 0,001$ ), com glicemia de jejum ( $r_s = 0,174$ ,  $p = 0,014$ ) e com triglicérides ( $p = 0,001$ ,  $r_s = 0,229$ ). Não foi encontrada correlação entre a inflamação e pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, ou inflamação e colesterol HDL. Para investigar mais a fundo essa associação entre inflamação e os componentes individuais da SM, usamos a regressão de Poisson para analisar as taxas de prevalência de

cada um dos componentes contra a presença de inflamação (Tabela 3). Aqui descobrimos que a circunferência da cintura e o colesterol HDL são os componentes que têm impacto significativo na associação. Maiores análises mostraram que a PCR se correlacionou positivamente com o IMC ( $r_s = 0,315$ ,  $p < 0,001$ ) e com níveis de colesterol total ( $r_s = 0,173$ ,  $p = 0,015$ ).

As comparações dos níveis séricos de PCR em mediana e quartil nos grupos eutróficos, com sobrepeso e obesidade estão exibidos na Figura 2. Foram encontradas diferenças significativas entre o grupo de eutróficos [PCR = 1,15 mg/L (0,4-3,0)] e pacientes com sobrepeso [PCR = 2,3 mg/L (0,8-4,1)] ( $p < 0,042$ ) e entre eutróficos e obesos [PCR = 3,6 mg/L (1,5-5,7)], ( $p < 0,001$ ).

Uma avaliação da creatinina sérica, IMC, TFG estimada e síndrome metabólica foi feita de acordo com quartis de PCR e está exibida na Tabela 4. Os valores de IMC foram maiores nos terceiro e quarto quartis e as percentagens de doentes com síndrome metabólica foram maiores no terceiro quartil, em comparação com o primeiro quartil.

Para explorar uma possível associação entre função renal e SM, e entre função renal e inflamação, agrupamos os pacientes em estágios DRC I e II (59 pacientes), e os pacientes com DRC estágios III e IV (141 pacientes). A SM estava presente em 14 pacientes (23,7%) e em 57 pacientes (40,4%), respectivamente, no primeiro e segundo grupos ( $p = 0,037$ ). No entanto, a prevalência de inflamação foi de 49,1% (29 pacientes) e 49,6% (70 pacientes) nos respectivos grupos ( $p = 0,949$ ).

**TABELA 2** ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E A RAZÃO DE PREVALÊNCIA DA INFLAMAÇÃO EM TODOS OS PACIENTES E NO GRUPO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) ESTÁGIO III + IV

	Todos os pacientes (n = 200)			Pacientes com DRC estágios I+II (n = 59)			Pacientes com DRC estágios III+IV (n = 141)		
	inflamação n (%)	RP - CI 95%	$p^*$	inflamação n (%)	RP - IC 95%	$p^*$	inflamação n (%)	RP - IC 95%	$p^*$
Eutrófico (n = 82/25/57)	30 (36,6)	1	-	10 (40)	1	-	20 (35,1)	1	-
Sobrepeso (n = 83/26/57)	44 (53,0)	1,45 (1,02-2,05)	0,038	12 (46,2)	1,1 (0,61-2,18)	0,659	32 (56,1)	1,6 (1,05- 2,44)	0,029
Obeso (n = 35/8/27)	25 (71,4)	1,95 (1,37-2,78)	0,000	7 (87,5)	2,187 (1,27-3,78)	0,005	18 (66,7)	1,9 (1,22- 2,96)	0,004

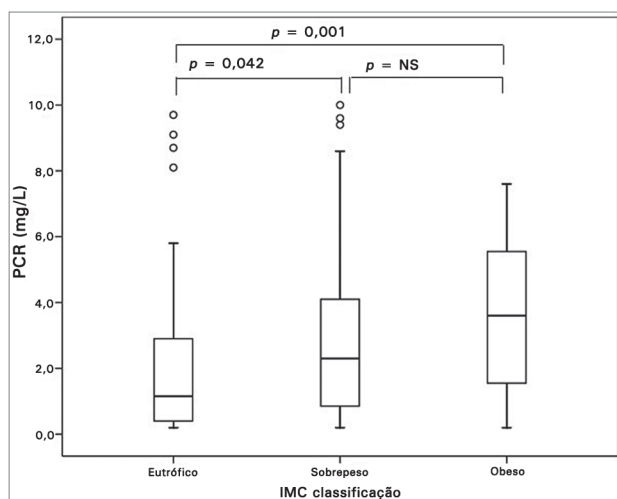
\* Razão de prevalência (Regressão de Poisson); RP: Razão de Prevalência; IC: Intervalo de Confiança; DRC: Doença Renal Crônica. O primeiro número em cada categoria corresponde à amostra geral. O segundo corresponde à amostra de pacientes com DRC estágios I+ II e o terceiro corresponde à amostra de pacientes com DRC estágios III + IV. As comparações estatísticas foram feitas contra o grupo de pacientes eutróficos.

**TABELA 3** IMPACTO SOBRE OS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA E DA INFLAMAÇÃO. RAZÕES DE PREVALÊNCIA

Componente da síndrome metabólica	Razão de Prevalência (RP) (IC 95%)	RP ajustada (95% CI)	p*
Triglicérides séricos	1,59 (1,16-2,21)	1,37 (0,98-1,91)	0,058
Circunferência da cintura	1,71 (1,31-2,23)	1,47 (1,08-1,99)	0,013
Pressão arterial	0,98 (0,74-1,31)	0,90 (0,68-1,18)	0,448
Glicose sérica	1,39 (1,04-1,86)	1,03 (0,78-1,36)	0,823
Colesterol HDL	1,53 (1,17-2,01)	1,35 (1,02-1,78)	0,033

\* Regressão de Poisson; IC: Intervalo de Confiança.

**Figura 2.** PCR (mg/L) Distribuição dos valores entre as categorias de classificação de IMC. Gráficos em *Box-plot* mostrando os valores medianos; percentis 25-75. Percentis 10-90 e *outliers*. Eutróficos: IMC (18,5-24,9kg/m<sup>2</sup>); Sobrepeso: IMC (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>), Obesos: IMC (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).



## DISCUSSÃO

Vários fatores contribuem para a elevada prevalência de SM observado em pacientes transplantados renais (RTR). Entre eles já foram descritos fatores relacionados com a utilização de fármacos imunossupressores, incluindo ganho de peso, perfil lipídico alterado, os efeitos sobre a pressão sanguínea, o metabolismo da glicose e, possivelmente, a função do enxerto renal.<sup>8</sup>

A terapia imunossupressora com corticosteróides, inibidores da calcineurina e rapamicina está associada a importantes modificações no metabolismo de lípidos e glicose e pode ter impacto sobre a SM.<sup>23,24</sup> Além disso, a correção da uremia e a utilização de corticosteróides aumentam o apetite e causam o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade pós-transplante.<sup>25</sup>

Uma elevada prevalência de SM foi previamente relatado em estudos com RTR.<sup>7,9,26</sup> Estudos que adotaram os critérios diagnósticos do NCEP-ATP III relataram uma prevalência de cerca de 60%.<sup>7,27</sup> Outros trabalhos com os mesmos critérios, mas usando o IMC em vez da circunferência da cintura, relataram prevalência entre 22,6% e 32,0% um a seis anos após o transplante renal.<sup>9,28</sup> No presente estudo, encontramos uma prevalência de 35,5%. A variação observada é mais possivelmente explicada pelo tipo de estudo conduzido, o tempo de avaliação após o transplante e, talvez por diferenças populacionais na frequência dos componentes da SM em cada estudo. O tempo de transplante também é uma variável importante a ser levado em consideração.<sup>7,9</sup> Além disso, outras variáveis na composição das populações de estudo, incluindo o tempo anterior de terapia dialítica, a taxa de

**TABELA 4** AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, CREATININA SÉRICA, TFG ESTIMADA (TFGE) E SÍNDROME METABÓLICA DE ACORDO COM OS VALORES DE QUARTIS DA PROTEÍNA C-REATIVA (PCR)

	Quartil (Níveis da PCR)				p
	1 (< 0,8 mg/L) (n = 49)	2 (0,8-1,6 mg/L) (n = 52)	3 (> 1,6-4,17 mg/L) (n = 49)	4 (> 4,17 mg/L) (n = 50)	
Índice de Massa Corporal	24,51 ± 3,83 <sup>a</sup>	25,92 ± 3,84 <sup>b</sup>	27,30 ± 4,60 <sup>c</sup>	28,22 ± 4,69 <sup>d</sup>	< 0,001*
Creatinina Sérica	1,66 ± 0,57	1,55 ± 0,49	1,74 ± 0,83	1,47 ± 0,50	0,133*
TFGe	51,31 ± 18,68	52,70 ± 17,23	51,80 ± 26,96	52,31 ± 15,38	0,987*
Síndrome metabólica	5 (10,2%) <sup>e</sup>	18 (34,6%)	25 (51%) <sup>f</sup>	23 (46%)	< 0,001**

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; PCR: Proteína C-Reativa; \* ANOVA; \*\* Teste qui-quadrado; n: Número de pacientes. a versus c (p = 0,007); a versus d: (p < = 0,001); b versus d: (p = 0,035) e e versus f (p < 0,001).

transplante de prevenção, tipo de doador (morto ou vivo) e a posologia de medicamentos imunossupressores podem potencialmente influenciar a prevalência de SM.<sup>7,9,23</sup>

A obesidade é uma frequente complicação pós-transplante e um fator de risco bem estabelecido para a doença aterosclerótica. Além disso, ela está associada a um risco aumentado de diabetes, dislipidemia e hipertensão.<sup>29</sup> Neste estudo, 41,5% dos pacientes estavam acima do peso e 17,5% eram obesos. Estas frequências são similares àquelas relatadas em outros estudos.<sup>15</sup>

Inflamação é atualmente considerada um fator de risco para doença cardiovascular em transplantados renais.<sup>4</sup> Na prática clínica, ela é detectada pelo aumento dos níveis de PCR. No entanto, os valores correlacionados com os desfechos cardiovasculares são diferentes entre a população em geral e pacientes urêmicos, e não existem pontos de corte validados para receptores de transplante renal. Cueto-Manzano e colaboradores mediram os níveis de PCR antes e em diferentes momentos após o transplante renal, e verificaram uma diminuição significativa até um ano após o transplante, estabilizando-se em torno de 3,2 mg/L.<sup>30</sup> Outro estudo encontrou uma média semelhante para os níveis de PCR.<sup>31</sup> Além disso, a PCR e outros biomarcadores de inflamação, tais como a interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, bem como marcadores de estresse oxidativo apresentaram rápido decréscimo após o transplante.<sup>31</sup> No presente estudo, o ponto de corte usado nas análises foi o valor médio da PCR (1,6 mg/dL) encontrados em nossa população de estudo. Corroborando esta abordagem um estudo robusto anteriormente conduzido relatou que níveis de PCR maiores do que 1,54 mg/L estão associados a um aumento da mortalidade em transplantados renais.<sup>32</sup> Usando este nível de corte para categorizar inflamação resultou em metade dos pacientes sendo considerados com inflamação, e níveis mais altos de PCR foram associados a elevações de peso, circunferência abdominal e triglicérides. Além disso, nas avaliações do IMC e SM, baseadas nos quartis de PCR, constatou-se que os grupos de pacientes com PCR superior a 1,6 apresentaram valores significativamente mais elevados de IMC e maiores porcentagem de pacientes com SM.

O estado pró-inflamatório tem sido considerado um componente da SM.<sup>33</sup> Marcadores de inflamação, como a PCR, fator de necrose tumoral, fibrinogênio, interleucina-6, entre outros, estão associados à SM.<sup>34,35</sup> No presente estudo, níveis significativamente aumentados de PCR foram encontrados em pacientes com SM. Este achado corrobora a associação, possivelmente clinicamente relevante, entre síndrome metabólica e inflamação na população de transplantados renais.

Foi encontrada uma significativa correlação entre PCR e IMC. Além disso, como os níveis de PCR foram analisados de acordo com a classificação do IMC (Figura 2) foram observadas diferenças significativas entre os eutróficos e aqueles com excesso de peso, e entre os grupos de pacientes eutróficos e obesos. Estes dados sugerem que o aumento do IMC após o transplante é acompanhado por aumento nos níveis de PCR.

Na análise de regressão verificou-se que a circunferência da cintura é o componente da SM com a mais forte associação com o estado inflamatório. Anteriormente Van Ree e colaboradores relataram a associação entre circunferência da cintura e PCR.<sup>36</sup> A partir dessas constatações, é possível sugerir que em transplantados renais o componente da SM mais importantemente associado à inflamação é a obesidade. A implicação deste achado é, talvez, relevante para a prevenção e o tratamento da SM.

Similarmente à avaliação das categorias do IMC, a presença de inflamação e SM mostraram ter associações significativas (Tabela 2). O grupo de pacientes com excesso de peso apresentou maior prevalência de SM em relação ao grupo de eutróficos e obesos. Tais resultados são esperados, uma vez que a obesidade é um dos componentes da SM. No entanto, devido à sua relevância, talvez devam ser estabelecido pesos diferentes para os componentes da síndrome metabólica, especialmente a obesidade, que provavelmente deveria ter um peso maior na definição. Tal como para a inflamação, os pacientes com excesso de peso tiveram prevalência de inflamação 1,4 vezes maior, quando comparados ao grupo eutrófico, no grupo obeso o aumento da prevalência foi de 2,1 vezes. Mais uma vez, estes dados corroboram a noção de que a inflamação está significativamente associada à obesidade.<sup>37</sup>

A diminuição na taxa de filtração glomerular é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.<sup>38</sup> De acordo com nossos resultados, estudos anteriores na população predominante não selecionada de RTR mostrou que metade desses pacientes estava em DRC estágio III.<sup>39</sup> Além disso, também descobrimos que a TFG é significativamente menor em doentes com síndrome metabólica, possivelmente devido à influência das condições presentes na síndrome, que podem contribuir para a perda da função renal. Além disso, a prevalência de pacientes com SM é significativamente mais elevada no grupo de pacientes com DRC estágios III e IV; corroborando a hipótese de que a SM e a inflamação podem estar envolvidas na deterioração da função renal nesses pacientes.

Os dados do estudo permitem concluir que, em receptores de transplante renal há associações entre SM, inflamação e função do enxerto. No período tardio após o transplante, complicações como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade e até mesmo a perda do enxerto são frequentes e toxicidade da terapia imunossupressora, estilo de vida sedentário e uma dieta não saudável podem contribuir para estes desfechos.<sup>40</sup> A SM pode representar a soma desses fatores que levam ao aumento do risco de mortalidade por eventos cardiovasculares.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, acreditamos ser claramente necessário ter uma definição mais precisa do estado inflamatório em transplantados renais. Estudos longitudinais que correlacionam níveis de PCR e, talvez, outros marcadores de inflamação com os desfechos, tais como mortalidade e eventos cardiovasculares, são necessários para estabelecer índices prognósticos adequados para esta população.

## AGRADECIMENTOS

O presente estudo recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MGA recebeu uma bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## REFERÊNCIAS

- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12. PMID: 10699159
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-23.
- Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, Piñera C, de Francisco AL, Cotruello JG, et al. Proteinuria is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patient. *Transplant Proc* 2002;34:367. PMID: 11959330
- Varaganam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:502-7. PMID: 14981609
- Sharif A, Baboolal K. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:12-7. PMID: 19958337
- Goldsmith D, Pietrangeli CE. The metabolic syndrome following kidney transplantation. *Kidney Int Suppl* 2010;78:S8-14. PMID: 20706225
- 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;4:1675-83. PMID: 15367224
- Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1577-81. PMID: 17589340
- 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;48:134-42. PMID: 16797396
- Soveri I, Abedini S, Holdaas H, Jardine A, Eriksson N, Fellström B. Graft loss risk in renal transplant recipients with metabolic syndrome: subgroup analyses of the ALERT trial. *J Nephrol* 2012;25:245-54.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12. PMID: 12813013
- Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-33. PMID: 15780075
- Jalal D, Chonchol M, Etgen T, Sander D. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular events in elderly patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2012;25:719-25.
- Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004;66:441-7. PMID: 15200454
- Winkelmayer WC, Lorenz M, Kramer R, Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:1148-54.
- Teppo AM, Törnroth T, Honkanen E, Grönhagen-Riska C. Elevated serum C-reactive protein associates with deterioration of renal function in transplant recipients. *Clin Nephrol* 2003;60:248-56. PMID: 14579939
- Baum CL. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:114-9.
- el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004;77:1381-5.
- World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No 854. Geneva: World Health Organization; 1995.



20. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8. PMID: 14744958
21. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72. PMID: 17332152
22. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
23. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, Succop P, Roy-Chaudhury P, Cardi M, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant* 2008;22:229-35.
24. Legendre C, Campistol JM, Squifflet JP, Burke JT.; Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Cardiovascular risk factors of sirolimus compared with cyclosporine: early experience from two randomized trials in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:151S-153S.
25. van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Nieman FH, van Hooff JP. Weight changes after renal transplantation: a comparison between patients on 5-mg maintenance steroid therapy and those on steroid-free immunosuppressive therapy. *Transpl Int* 2003;16:300-6.
26. Faenza A, Fuga G, Nardo B, Donati G, Cianciolo G, Scolari MP, et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1843-6.
27. 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;89:347-52. PMID: 20145527
28. Soveri I, Abedini S, Holdaas H, Jardine A, Eriksson N, Fellström B. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in renal transplant recipients: effects of statin treatment. *Clin Transplant* 2009;23:914-20.
29. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;41:480-7. PMID: 12552513
30. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, González-Espinoza L, González-Tableros N, Martín-del-Campo F, Correa-Rotter R, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation* 2005;80:47-51.
31. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005;79:914-9. PMID: 15849543
32. Abedini S, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, Jardine A, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1246-54.
33. 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;102:42-7. PMID: 10880413
34. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:443-9.
35. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168:351-8.
36. van Ree RM, de Vries AP, Oterdoom LH, The TH, Gansevoort RT, Homan van der Heide JJ, et al. Abdominal obesity and smoking are important determinants of C-reactive protein in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2524-31.
37. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1407-15.
38. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-9. PMID: 12631096
39. Fernandez-Fresnedo G, de Francisco A, Ruiz JC, Cotorrolo JG, Alamillo CG, Valero R, et al. Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2006;38:2402-3. PMID: 17097948
40. Guida B, Trio R, Laccetti R, Nastasi A, Salvi E, Perrino NR, et al. Role of dietary intervention on metabolic abnormalities and nutritional status after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3304-10.