

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

ANA PAULA SIMÕES FERREIRA TEIXEIRA

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA E FATORES ASSOCIADOS EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Juiz de Fora

2009

ANA PAULA SIMÕES FERREIRA TEIXEIRA

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA E FATORES ASSOCIADOS EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos

Co-orientador: Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula

Juiz de Fora

2009

Teixeira, Ana Paula Simões Ferreira.

Prevalência da síndrome metabólica e fatores associados em
transplantados renais / Ana Paula Simões Ferreira Teixeira. – 2009.
60 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde)—Universidade Federal de Juiz de
Fora, Juiz de Fora, 2009.

1. Nefrologia. 2. Transplante de rim. 3. Prevalência. I. Título.

CDU 616.61

ANA PAULA SIMÕES FERREIRA TEIXEIRA

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA E FATORES ASSOCIADOS EM
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde.

Aprovado em: 14/09/2009

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Edison Régio de Moraes Souza
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr^a Carla Márcia Moreira Lanna
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr^a Isabel Cristina Gonçalves Leite
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico esse trabalho, especialmente, a meus filhos, Gabriel e Isabela, os maiores amores da minha vida. Por cada sorriso no retorno para casa.

Ao meu marido, Walcyr, pelo amor e apoio incondicional.

Aos meus avós, Diva e Hervé e a minha querida mãe, Martha, meus maiores incentivadores. Em algum lugar, certamente, eles estão muito felizes por essa conquista.

Aos meus irmãos Fabíola e Luiz César, pelo carinho e exemplos de resiliência.

A minha querida afilhada Manuela, um lindo presentinho de Deus.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado todas as ferramentas necessárias para que eu pudesse, com perseverança e ajuda de muitas pessoas, conquistar mais essa etapa acadêmica.

De forma especial, agradeço ao meu orientador prof. Dr. Marcus Gomes Bastos, pela confiança e incentivo: meu grande exemplo profissional.

Ao meu co-orientador prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula, pelas intervenções sempre precisas e pela indispensável contribuição.

À prof. Darcília Nagem, pela dedicação e apoio aos alunos da pós-graduação.

Ao prof. Dr. Alfredo Chaoubah do Depto de Estatística – ICE – UFJF, pelo apoio, compreensão, dedicação, paciência e auxílio fundamental na análise estatística.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde pelos ensinamentos preciosos para minha formação acadêmica.

Ao amigo prof. Dr. Jorge Reis Almeida pelo contagiante amor à pesquisa e à Nefrologia.

Aos amigos do Hospital Universitário Sul-Fluminense, da Universidade Severino Sombra e da Clínica de Doenças Renais (CDR), que, de muitas formas, colaboraram para que eu pudesse completar cada etapa dessa jornada.

Ao dedicado médico Gustavo da Matta pelo fundamental apoio em fases decisivas dessa pesquisa.

À colega Danielle Guedes Andrade Ezequiel, pela generosidade.

Aos funcionários da fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN), em especial a Anne Monique Cunha de Mello Franco, Tarcila Pereira de Souza e June Marília Conde Groppo, que muito contribuíram durante a execução desse trabalho.

À fundação IMEPEN, pelo apoio financeiro.

Aos pacientes participantes da pesquisa, meus principais colaboradores, meu afeto e eterna gratidão.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Estudos evidenciam o aumento da prevalência da síndrome metabólica após o transplante renal e sugerem sua associação com a redução da função do enxerto e com o aumento do risco cardiovascular. Em nosso meio, não existem dados sobre a prevalência da síndrome metabólica após o transplante renal. O presente estudo tem por objetivos avaliar a prevalência da síndrome metabólica (SM) em receptores de transplante renal e identificar os fatores de risco associados ao seu diagnóstico. Realizado um estudo transversal, para obtenção de informações demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes submetidos a transplante renal há mais de seis meses e em acompanhamento ambulatorial regular. A presença da síndrome metabólica foi determinada utilizando os critérios, atualizados em 2005, do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). Foram incluídos 87 indivíduos, dos quais 39 (44,8%) preencheram critérios para a síndrome metabólica. Os pacientes com síndrome metabólica eram, em média, mais velhos (47,26 +/- 12,96 anos) do que aqueles sem SM (40,46 +/- 10,57 anos). Após a análise multivariada, essa diferença de idade entre os grupos persistiu significativa ($p=0,009$), implicando no risco incremental para SM de 5,5% para cada ano de vida (OR 1,055; IC 95% 1,014 a 1,098). De forma semelhante, o uso de betabloqueadores ($p=0,01$; OR 3,523, IC 95% 1,351 a 9,187) e a presença de diabetes mellitus pós-transplante ($p<0,001$) também se associaram à presença de síndrome metabólica. Conclui-se que a prevalência de SM na população de transplantados renais em nosso meio é de 44,8%, superior à observada na população geral. O uso de betabloqueadores, a presença de diabetes mellitus pós-transplante e idade avançada se associaram à ocorrência de SM.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Transplante renal. Prevalência.

ABSTRACT

The prevalence of metabolic syndrome (MS) is increasing after renal transplantation and it has been associated to reduction in graft function and increase of cardiovascular risk. So far, there is no available data about MS after renal transplantation in Brazil. The aims of this study are to assess the prevalence of MS and its predisposing risk factors in recipients of renal transplantation. It is a transversal study that included patients with more than six months of renal transplantation. Demographic, clinical and laboratory data were obtained at the patients's visit to the Clinic. Metabolic syndrome was characterized as proposed by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) in its up date in 2005. Among the 87 patients included in the study, 39 (44.8%) had MS. Compared with the patients without MS, those with the syndrome were older, a finding that maintained significant after the multivariate analysis (OR 1.055; CI 95% 1.014 – 1.098, $p=0.009$), implicating a risk for MS of 5.5% for each year of life. Treatment with beta blockers OR 3.523; CI 95% 1.351 - 9.187, $p=0.01$) and the presence of post-transplant diabetes mellitus ($p<0.001$) was also associated with MS. In conclusion: The prevalence of MS in 44.8% of the patients studied is higher than that found in the general population and was associated with older age, post-transplant diabetes mellitus and treatment with beta blockers.

Key Words: Metabolic syndrome. Renal transplantation. Prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|-----------|--|----|
| Quadro 1 | Sinônimos da síndrome metabólica..... | 13 |
| Quadro 2 | Definições da síndrome metabólica..... | 14 |
| Quadro 3 | Efeitos metabólicos adversos dos imunossupressores..... | 19 |
| Quadro 4 | Sumário de estudos que avaliaram a prevalência de SM em transplantados renais..... | 21 |
| Gráfico 1 | Prevalência da SM (NCEP-ATPIII)..... | 34 |
| Gráfico 2 | Correlação entre a média da filtração glomerular estimada (MDRD) e o número de componentes da SM (NCEP-ATPIII)..... | 41 |
| Gráfico 3 | Frequência de SM em cada estágio funcional da DRC..... | 42 |
| Gráfico 4 | Proporção de SM em cada estágio funcional da DRC..... | 43 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|---|----|
| TABELA 1 | Parâmetros laboratoriais e clínicos (Variáveis numéricas) de todo o grupo estudado..... | 35 |
| TABELA 2 | Comparação entre os grupos com e sem SM (Variáveis categóricas). Análise univariada..... | 36 |
| TABELA 3 | Critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica: média, desvio padrão e porcentagem de pacientes que atingiram cada critério..... | 37 |
| TABELA 4 | Análise do IMC de homens e mulheres, conforme o diagnóstico de SM..... | 37 |
| TABELA 5 | Análise da circunferência abdominal de homens e mulheres, conforme o diagnóstico de SM..... | 38 |
| TABELA 6 | Análise dos valores do HDL - colesterol de homens e mulheres, conforme o diagnóstico de SM..... | 38 |
| TABELA 7 | Medicações em uso: comparação entre os grupos com e sem síndrome metabólica. Análise univariada..... | 39 |
| TABELA 8 | Informações sobre o uso de betabloqueadores nos receptores de transplante renal da amostra estudada..... | 40 |
| TABELA 9 | Número de componentes da síndrome metabólica (NCEP-ATPIII) e a média da filtração glomerular estimada (MDRD)..... | 40 |
| TABELA 10 | Filtração glomerular estimada (MDRD) nos grupos com e sem SM em relação à mediana do tempo pós-transplante (56meses)..... | 41 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------|--|
| DCV | Doença(s) Cardiovascular(es) |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DMPT | Diabetes Mellitus Pós-Transplante |
| DP | Diálise Peritoneal |
| DRC | Doença Renal Crônica |
| DRP | Doença Renal Policística |
| EGIR | European Group for Study of Insulin Resistance |
| FG | Filtração Glomerular |
| FK 506 | Tacrolimus |
| HA | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HD | Hemodiálise |
| HDL | High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidade) |
| IDF | International Diabetes Federation |
| IECA | Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina |
| IMEPEN | Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| LDL | Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baixa Densidade) |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| NCEP-ATPIII | National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III |
| NIEPEN | Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| SM | Síndrome Metabólica |
| TG | Triglicerídeos |
| TX | Transplante |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 12 |
| 2.1 | Síndrome Metabólica..... | 12 |
| 2.2 | Síndrome Metabólica e Doença Renal Crônica..... | 16 |
| 2.3 | Síndrome Metabólica e Transplante Renal..... | 17 |
| 3 | HIPÓTESE..... | 22 |
| 4 | OBJETIVOS..... | 23 |
| 5 | PACIENTES E MÉTODOS..... | 24 |
| 5.1 | Amostra..... | 24 |
| 5.2 | Coleta de dados clínicos..... | 24 |
| 5.3 | Coleta de dados laboratoriais..... | 25 |
| 5.4 | Definições..... | 26 |
| 5.5 | Estatística..... | 27 |
| 5.6 | Parecer do comitê de ética..... | 27 |
| 6 | RESULTADO E DISCUSSÃO..... | 28 |
| 7 | RESULTADOS COMPLEMENTARES..... | 34 |
| 8 | COMENTÁRIOS FINAIS..... | 44 |
| 9 | CONCLUSÃO..... | 46 |
| | REFERÊNCIAS..... | 47 |
| | APÊNDICES..... | 51 |
| | ANEXOS..... | 58 |

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é definida pelo Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII, 2002) pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica (HA), hiperglicemia, hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de HDL colesterol.

Está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV), diabetes mellitus (DM) e doença renal crônica (DRC) (DEFRONZO; FERRANNINI, 1991; LINDSAY; HOWARD, 2004; WAHBA; MAK, 2007).

A doença renal crônica é uma entidade clínica caracterizada por sinais de agressão renal associada ou não à redução da filtração glomerular (FG) (K/DOQI, 2002) e pode ocorrer como complicação de doenças estreitamente relacionadas à síndrome metabólica, como diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade (WAHBA; MAK, 2007). O transplante (TX) renal é a modalidade terapêutica que oferece melhor qualidade de vida ao paciente com DRC em estágio 5, embora implique o uso contínuo de diversas medicações, especialmente de drogas imunossupressoras. Alguns imunossupressores e anti-hipertensivos, amplamente utilizados por transplantados renais, podem interferir em parâmetros clínico-laboratoriais relacionados à síndrome metabólica (HJELMESAETH et al., 2001).

Há dados que evidenciam o incremento da prevalência da síndrome metabólica após o transplante renal. Porrini e colaboradores (2006) estudaram 230 receptores de transplante renal e identificaram, no período basal (um ano após o procedimento), síndrome metabólica em 22,6% dos transplantados, enquanto que, após 30 meses, em média, de seguimento, a prevalência aumentou para 37,7% ($p < 0,001$).

Estudos têm mostrado a associação entre síndrome metabólica e o desenvolvimento de fibrose intersticial e atrofia tubular sem evidência de nenhuma etiologia específica, contribuindo para redução da função do rim transplantado (DE VRIES et al., 2004; PORRINI et al., 2006).

No Brasil, existem poucos dados sobre a prevalência de síndrome metabólica em receptores de transplante renal, bem como de seu impacto na sobrevida do enxerto e no risco de mortalidade cardiovascular (LOPES, 2004). No presente estudo, avaliaremos a prevalência da síndrome metabólica em transplantados renais e os fatores a ela associados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Síndrome Metabólica

A doença é tão antiga quanto a humanidade. O que muda é a nossa capacidade em diagnosticá-la e tratá-la. A história da síndrome metabólica é pautada no reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino ativo e pelos conceitos adquiridos sobre a resistência insulínica (LESLIE, 2005).

Em 1859, Austin Flint¹ descreveu a associação entre a obesidade e o risco de doença cardiovascular. Durante o século XX, foram propostos modelos de distribuição da gordura corporal e mostrou-se a influência da adiposidade visceral (omental) sobre o metabolismo lipídico e glicêmico (LESLIE, 2005). Mais recentemente, pôde-se compreender que citocinas produzidas pelo próprio tecido adiposo estão relacionadas ao acúmulo da gordura visceral e à patogênese da aterosclerose e da trombose (HUANG, 2009).

Em paralelo, o conceito de que determinada resistência hormonal poderia resultar em doença foi proposto por Fuller Albright² em 1940. . Em 1979, a introdução das técnicas do clamp hiperglicêmico e do clamp hiperinsulinêmico normoglicêmico por Defronzo³ e colaboradores trouxe grande expansão no entendimento de um dos principais componentes da síndrome metabólica: a resistência insulínica. Anos mais tarde, o advento da técnica de radioimunoensaio permitiu mostrar que pacientes com resistência à insulina apresentavam hiperinsulinemia.

A expressão “síndrome metabólica” foi cunhada por Hanefeld⁴ e Leonhardt para designar a agregação entre obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidemia e gota associada ao aumento da incidência de doença cardiovascular, esteatose hepática e colelitíase (LESLIE, 2005). Posteriormente, o termo síndrome X foi introduzido por Reaven⁵. Em seu estudo, Reaven (1988) relatou que ratos normais, alimentados com dieta rica em frutose,

¹ Clínico americano, nascido em 1812, em Petersham, Massachussets. Graduou-se em Harvard. Publicou obras relacionadas à Semiologia e à Epidemiologia.

² Endocrinologista americano. Muito contribuiu com pesquisas nessa área, em especial, àquelas relacionadas ao metabolismo do cálcio.

³ Pesquisador americano afiliado à Universidade do Texas, Health Science Center, San Antonio.

⁴ Professor Markolf Hanefeld é diretor do centro para estudos clínicos da Universidade de Dresden, Alemanha. Pesquisador em atividade com interesse nas áreas de Medicina Interna, Endocrinologia, Metabolismo e Diabetologia.

⁵ Gerald Reaven: Endocrinologista americano e professor emérito emérito da Universidade de Stanford, Califórnia, EUA. Ganhou notoriedade durante o Banting Lecture, em 1988, com a teoria de que obesidade central, hipertensão e diabetes mellitus teriam a mesma causa: a resistência insulínica.

tornavam-se hipertensos. Esta manipulação dietética determinou um estado de hiperinsulinemia e resistência periférica à insulina, semelhante ao observado em indivíduos com diabetes mellitus não insulino-dependentes. Com base nesses resultados, suspeitou-se haver efeito causal entre resistência insulínica, hiperinsulinemia e hipertensão arterial.

Diversos outros termos foram utilizados para designar a mesma síndrome, conforme relacionado por Leslie (2005) e mostrado no quadro abaixo:

QUADRO 1: Sinônimos da síndrome metabólica.

| | |
|---|--------------------------------------|
| Obesidade andróide | Síndrome de resistência à insulina |
| Síndrome da afluência | Síndrome aterotrombogênica |
| Síndrome plurimetabólica | Síndrome metabólica cardiovascular |
| Síndrome GHO (glucose intolerance, hypertension, obesity) | Síndrome X plus |
| Síndrome metabólica X | Quarteto mortal |
| Síndrome Reaven | Síndrome metabólica e cardiovascular |
| Síndrome X dismetabólica | Metsyn |

Fonte: Leslie (2005, p. 265).

Grupos de especialistas internacionais, que incluem o National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III), o European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR), o International Diabetes Federation (IDF) e o grupo de diabetes da Organização Mundial da Saúde (OMS), desenvolveram critérios distintos para o diagnóstico da síndrome metabólica, sumarizados no quadro transcrito a seguir:

QUADRO 2: Definições da síndrome metabólica.

| | NCEP-ATPIII (revisão 2005) | OMS (1998) | EGIR (1999) | IDF (2005) |
|--------------------------------|---|---|--|---|
| Critério indispensável | Nenhum | Evidência de resistência à insulina* | Hiperinsulinemia** | Obesidade central***: ≥80cm em mulheres e ≥94cm em homens |
| Critérios | Presença de pelo menos 3 dos 5 critérios abaixo descritos | Resistência à insulina ou diabetes mellitus + 2 dos 5 critérios abaixo descritos | Hiperinsulinemia + 2 dos 4 critérios abaixo descritos | Obesidade + 2 dos 4 critérios abaixo descritos |
| Obesidade | Circunferência abdominal ≥88cm em mulheres e ≥102cm em homens | Relação cintura:quadril >0,9 em homens e >0,85 em mulheres ou IMC>30kg/m ² | Circunferência abdominal ≥94cm em homens e ≥80cm em mulheres | Obesidade central (indispensável) |
| Hiperglicemia | ≥100mg% ou Rx | Resistência à insulina (indispensável) | Conforme critérios já estabelecidos para hiperinsulinemia | Glicemia de jejum ≥100mg% |
| Dislipidemia | Triglicerídeos ≥150mg% ou Rx | Triglicerídeos >150mg% ou HDL-colesterol <35mg% em homens ou <39mg% em mulheres | Triglicerídeos ≥177mg% ou HDL-colesterol <39mg% | Triglicerídeos ≥150mg% ou Rx |
| Dislipidemia, segundo critério | HDL-colesterol<40mg% em homens ou <50mg% em mulheres | | | HDL-colesterol <40mg% em homens e <50mg% em mulheres ou Rx |
| Hipertensão | ≥130mmHg ou ≥85mmHg ou Rx | ≥140/90mmHg | ≥140/90mmHg | Pressão arterial sistólica>130 mmHg ou pressão arterial diastólica >85mmHg ou Rx. |
| Outro critério | | Microalbuminúria# | | |

Fonte: Huang (2009, p. 232).

*: alteração da glicemia de jejum ou do teste oral de tolerância à glicose, diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, alteração em teste que avalie a resistência insulínica ou outras evidências, incluindo o clamp euglicêmico.

** : insulina plasmática > percentil 75°. Confiável apenas para pacientes sem diabetes mellitus tipo 2.

***: os critérios para obesidade central (circunferência abdominal) são específicos para cada população.

Esses valores são para europeus.

RX: terapia farmacológica

#: excreção de albumina urinária ≥20µg/min ou relação albumina-creatinina ≥30mg/g.

Dentre os critérios utilizados para o diagnóstico da síndrome metabólica, destaca-se o desenvolvido pelo NCEP-ATPIII, pela simplicidade e objetividade dos parâmetros considerados para análise (NCEP-ATPIII, 2002). É considerado por alguns como o critério que mais facilmente pode ser utilizado na prática clínica e na realização de estudos epidemiológicos (HUANG, 2009).

A epidemia mundial de obesidade influencia diretamente o aumento progressivo da prevalência da SM observada nos últimos anos. Estima-se que, nos Estados Unidos, 66% dos adultos estejam obesos ou com sobrepeso (OGDEN et al., 2006). A prevalência de síndrome metabólica na população adulta norte-americana foi de 21,8%, utilizando dados coletados entre 1988 e 1994, de 8.814 indivíduos do estudo Third National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III e empregando os critérios do NCEP-ATPIII (FORD; GILES; DIETZ, 2002). Utilizando os dados coletados entre 1999 e 2002, de 3.601 indivíduos norte-americanos com mais de 20 anos de idade e com base nos critérios do IDF, a prevalência foi de 34,5% (FORD, 2005). Há ainda maior prevalência da síndrome metabólica em pacientes mais idosos, alcançando cerca de 42% dos indivíduos norte-americanos com mais de 70 anos (FORD; GILES; DIETZ, 2002).

A prevalência da síndrome metabólica depende dos critérios empregados para sua definição e das características da população estudada. No Japão, utilizando-se critérios do NCEP-ATPIII, com pontos de corte específicos para a população asiática, identificou-se síndrome metabólica em 18,9% dos homens e em 12,9% das mulheres estudadas (TANAKA et al., 2006).

Em indivíduos brasileiros adultos, os valores referentes à prevalência da SM pelos critérios do NCEP-ATPIII e do IDF foram respectivamente iguais a 8,6% e a 17,9% (NAKAZONE et al., 2007).

A síndrome metabólica agrega fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus. Não obstante, está relacionada a risco aumentado de declínio cognitivo, colelitíase, gota, nefrolitíase, síndrome dos ovários policísticos e esteato-hepatite não alcoólica (CHEN et al., 2004; MEDINA et al., 2004; VUORINEN-MARKKOLA; YKI-JÄRVINEN, 1994; YAFFE et al., 2004).

Recentemente, surgiram evidências científicas relacionando o diagnóstico da síndrome metabólica ao risco aumentado de doença renal crônica (WAHBA; MAK, 2007).

2.2 Síndrome Metabólica e Doença Renal Crônica

Historicamente, nota-se o aumento progressivo da prevalência da síndrome metabólica, o que ocorre em paralelo à epidemia mundial da obesidade e do sobrepeso (OGDEN, 2006).

A obesidade tem sido considerada um fator de risco independente para doença renal crônica, conforme evidenciado por Ejerblad e colaboradores (2006). O estudo realizado por Kramer e colaboradores (2005) investigou a hipótese de que a incidência de doença renal crônica estivesse associada à obesidade. Foram estudados 5.897 adultos hipertensos ao longo de cinco anos. Para tanto, dosou-se a creatinina sérica e procedeu-se à urinálise no período basal e ao final do seguimento. A doença renal crônica foi definida pela identificação de pelo menos 1+ de proteína na urinálise ou pela queda da filtração glomerular estimada para valores inferiores a $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Os indivíduos estudados foram categorizados como portadores de sobrepeso ($\text{IMC} >25$ e $\leq 29,9\text{kg}/\text{m}^2$) ou obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$). Os resultados evidenciaram que sobrepeso (OR 1,22; IC 95%, 1,05 a 1,43) e obesidade (OR 1,38; IC 95%, 1,17 a 1,63) se associaram significativamente ao aumento da incidência de doença renal crônica.

De acordo com dados do KEEP (Kidney Early Evaluation Program – National Kidney Foundation, 2005), que sumariza informações de saúde de 24.025 indivíduos sob risco de doença renal crônica (diabéticos, hipertensos, tabagistas e/ou obesos), 45% dos participantes foram classificados como obesos (IMC entre 30 e $39,9\text{kg}/\text{m}^2$) ou com obesidade mórbida ($\text{IMC} \geq 40\text{kg}/\text{m}^2$) e 52% tinham evidência de doença renal crônica.

Em Okinawa, Japão, Tanaka e colaboradores (2006) avaliaram a prevalência da doença renal crônica em 6.980 pacientes adultos hospitalizados e sua relação com a síndrome metabólica. A prevalência da doença renal crônica e da síndrome metabólica foi respectivamente 13,7% e 12,8%. A síndrome metabólica foi considerada um fator relacionado ao desenvolvimento de doença renal crônica (OR 1,53; IC 95%, 1,27 a 1,85, $p < 0,0001$).

Kurella, Lo e Chertow (2005), utilizando o banco de dados do ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study, seguiram, durante nove anos, 10.096 indivíduos não diabéticos, com idade entre 45 e 64 anos, que tinham função renal normal ($\text{FG} > 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) no início do seguimento, para avaliar se a síndrome metabólica se associava ao desenvolvimento de doença renal crônica. Ao final do estudo, 691 (7%) participantes desenvolveram doença renal crônica incidente ($\text{FG} > 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ no início do seguimento e $\text{FG} < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ao final de

nove anos). Mostrou-se, mesmo após ajuste para múltiplas variáveis, a associação entre a síndrome metabólica e o significativo aumento do risco para doença renal crônica (OR 1,43; IC 95%, 1,18 a 1,73). Além disso, foi demonstrado um aumento progressivo no risco para doença renal crônica a cada critério diagnóstico da síndrome metabólica adicionado. Comparados com participantes sem nenhum critério da síndrome metabólica, aqueles com um, dois, três, quatro ou cinco critérios dessa síndrome tiveram OR para doença renal crônica de 1,13 (IC 95%, 0,89 a 1,45), 1,53 (IC 95% 1,18 a 1,98), 1,75 (IC 95%, 1,32 a 2,33), 1,84 (IC 95%, 1,27 a 2,67) e 2,45 (IC 95%, 1,32 a 4,54), respectivamente. Os autores concluíram que a síndrome metabólica se associou independentemente ao risco aumentado para doença renal crônica em adultos não diabéticos.

A prevalência da síndrome metabólica em portadores de doença renal crônica em estágios avançados, dependendo do critério diagnóstico utilizado, pode variar amplamente, de 30,5% (critérios da OMS) a 78% (critérios do Colégio Americano de Endocrinologistas), conforme demonstrado por Johnson e colaboradores (2007). Esses mesmos autores acompanharam 200 pacientes com doença renal crônica (78 pacientes em hemodiálise, 49 pacientes em diálise peritoneal e 73 com DRC em fase pré-dialítica) por 24 meses, para avaliar o impacto da síndrome metabólica em relação aos desfechos cardiovasculares. Ao final do seguimento, a síndrome metabólica foi considerada um fator de risco independente para morte cardiovascular, doença coronariana aguda, amputação e acidente vascular encefálico (RR 2,46; IC 95%, 1,17 a 5,18). Esses dados comprovam a estreita relação entre a síndrome metabólica e a doença renal crônica.

2.3 Síndrome Metabólica e Transplante Renal

O transplante renal é a modalidade terapêutica que oferece melhor qualidade de vida ao portador de doença renal crônica em estágio cinco. Nas últimas duas décadas, com o advento de novas drogas imunossupressoras, melhora da técnica cirúrgica e melhor manejo clínico, houve drástica redução da taxa de perda do enxerto no primeiro ano após o transplante. No entanto, não houve aumento da sobrevida do enxerto em longo prazo.

Na última década, as principais causas de perda do enxerto renal permaneceram as mesmas: morte do receptor, sobretudo relacionadas às doenças cardiovasculares e disfunção crônica do enxerto renal (MEIER-KRIESCHE et al., 2004). Essa última, também conhecida

como nefropatia crônica do enxerto e, mais recentemente, pela nova classificação acordada em Banff, designada como “fibrose intersticial e atrofia tubular sem evidência de nenhuma etiologia específica” apresenta processos imunológicos e não imunológicos envolvidos em seu desenvolvimento (SOLEZ et al., 2007). Os insultos imunológicos ocorrem principalmente no primeiro ano após o transplante renal, enquanto os não imunológicos estão predominantemente associados à ocorrência de disfunção crônica do enxerto renal após o primeiro ano do transplante.

Entre os fatores não imunológicos, incluem-se: hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, diabetes mellitus pós-transplante *de novo* (DMPT) e proteinúria. Esses fatores são os mesmos relacionados ao diagnóstico da síndrome metabólica. A partir daí, suspeitou-se haver possível associação entre a síndrome metabólica e o desenvolvimento da fibrose intersticial e atrofia tubular sem evidência de nenhuma etiologia específica. Começou-se a especular qual seria a prevalência da SM em transplantados renais e seu impacto sobre o funcionamento do enxerto e risco cardiovascular (PORRINI et al., 2006).

Corivaud e colaboradores (2007) desenvolveram um estudo prospectivo, com 337 pacientes seguidos por 8 anos em média, para avaliar a associação entre SM e eventos ateroscleróticos. Utilizaram os critérios do NCEP-ATP III (2002), substituindo a circunferência abdominal (CA) por índice de massa corporal (IMC). Observaram que os indivíduos com SM ao final do primeiro ano após o TX apresentaram 3,4 vezes o risco daqueles sem SM de desenvolverem eventos ateroscleróticos ao longo do seguimento.

A maior liberdade alimentar no pós-transplante e a terapia medicamentosa múltipla, incluindo drogas antirrejeição e anti-hipertensivos, poderiam contribuir para o desenvolvimento de SM em transplantados renais. Os efeitos metabólicos adversos de grande parte das medicações imunossupressoras e anti-hipertensivas utilizadas na prática clínica estão estabelecidos. O quadro a seguir sumariza os efeitos de alguns imunossupressores em relação a parâmetros comuns à síndrome metabólica.

QUADRO 3: Efeitos metabólicos adversos dos imunossupressores.

| Imunossupressores | HA | Dislipidemia | DMPT | Ganho ponderal |
|---|------------------------|--|--------------------------|----------------|
| <u>Agentes antiproliferativos</u> Azatioprina Micotenolato mofetil ou sódico Sirolimus Everolimus | frequente | } Elevação do colesterol e triglicérides | comum Menos comum | |
| <u>Inibidores da calcineurina:</u> Ciclosporina Tacrolimus (FK 506) | frequente frequente | ↑TG Hipercolesterolemia | comum comum* | |
| <u>Corticoesteróides</u> Prednisona ou Prednisolona | frequente | ↑LDL, ↓HDL, ↑TG | comum | comum |

Fonte: O autor (2009).

* especialmente quando associado a corticoesteróides

Entre os anti-hipertensivos, os betabloqueadores estão relacionados ao aumento ponderal e a risco aumentado de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 na população geral (SHARMA et al., 2001; GRESS et al., 2000). A classe dos betabloqueadores e os diuréticos teriam impacto negativo sobre a sensibilidade à insulina, os bloqueadores de canais de cálcio, efeito neutro e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e alfabloqueadores, efeito benéfico sobre a sensibilidade à insulina (CORRY; TUCK, 1996).

Em estudo multicêntrico, realizado em transplantados renais, Delgado e colaboradores (2008) submeteram 374 transplantados renais a testes orais de tolerância à glicose e identificaram, à análise multivariada, o uso de betabloqueador como fator de risco para o surgimento de alterações da glicemia no pós-transplante. (OR 2,67; IC 95%, 1,5 a 4,75).

A prevalência da síndrome metabólica em receptores de transplante renal, tal qual ocorre na população geral, parece variar na dependência do sistema de critérios diagnósticos empregados e do grupo étnico estudado, considerando hábitos e culturas distintas. No Japão, a prevalência de SM em receptores de transplante renal variou de 14,9% (critérios originais do

NCEP-ATPIII) a 23,8% (critérios do NCEP-ATPIII modificados para a população japonesa), dependendo do ponto de corte utilizado para circunferência abdominal. Nesta mesma população, empregando-se os critérios diagnósticos do IDF, modificados para a população japonesa, a prevalência de SM encontrada foi de 15,8% (NAGANUMA et al., 2007). Na China, a prevalência de SM em transplantados renais, utilizando-se os critérios asiáticos do NCEP-ATPIII, foi de 32% e, utilizando-se os critérios do IDF, 26% (CHEUNG et al., 2008).

Por outro lado, na Holanda, De Vries e colaboradores (2004) mostraram, em receptores de transplante renal, alta prevalência de síndrome metabólica após seis anos, em média, do procedimento. Trezentos e oitenta e três dos 606 pacientes estudados (63%) preencheram critérios do NCEP-ATPIII para síndrome metabólica. No mesmo estudo, De Vries e colaboradores (2004) identificaram que os pacientes com síndrome metabólica apresentavam mais idade, eram na maioria mulheres e apresentavam doença renal policística como doença de base em maior frequência em comparação aos pacientes sem SM. Além disso, a presença de síndrome se correlacionou com a redução da função renal ao final do seguimento. Porém, nem todos os componentes da SM contribuíram independentemente para este desfecho. Após análise multivariada, apenas hipertrigliceridemia e pressão arterial sistólica (PAS) mantiveram associação com a redução da função do enxerto renal.

De forma semelhante, Porrini e colaboradores (2006) observaram, em 230 receptores consecutivos de transplante renal, menor sobrevida do enxerto e maior mortalidade naqueles que preenchiam critérios para síndrome metabólica (22,6%) no início do seguimento (um ano após o transplante). Após três anos, em média, de seguimento, a prevalência de SM subiu para 37,7%. Além disso, no mesmo estudo, os pacientes com SM no período basal desenvolveram mais frequentemente DMPT ao final do estudo.

Na Itália, Faenza e colaboradores (2007) estudaram 298 receptores de transplante renal de doadores falecidos e encontraram SM, um ano após o transplante, em apenas 16,7% dessa amostra. Apesar da baixa prevalência reportada, esse mesmo estudo encontrou maior falência do enxerto renal em indivíduos com SM (23,5%) em comparação ao grupo sem SM (9,7%), resultado semelhante ao encontrado por Porrini e colaboradores (2006) e De Vries e colaboradores (2004).

No Brasil, há apenas um estudo transversal, realizado em 2007, que, ao avaliar fatores de risco cardiovasculares em 192 transplantados renais, identificou síndrome metabólica em 53%

dos pacientes, segundo os critérios do IDF (SOUZA et al., 2007). Nesse mesmo estudo, a prevalência de obesidade foi maior no grupo com função do enxerto preservada, ou seja, $FG > 60 \text{ mL/min}$ ($p < 0,001$) e encontrou-se correlação positiva entre índice de massa corpórea (IMC) e o clearance da creatinina ($r = 0,47$, $p < 0,001$) e entre este e circunferência abdominal (CA) ($r = 0,44$, $p < 0,001$).

O quadro a seguir sintetiza as informações dos principais estudos que avaliaram a prevalência de síndrome metabólica em transplantados renais.

QUADRO 4: Sumário de estudos que avaliaram a prevalência de SM em transplantados renais.

| Autores | Ano da Publicação | Amostra | Crítérios para o diagnóstico | Prevalência | Perfil dos pacientes com SM |
|---------------------|-------------------|-------------------|--|---|--|
| De Vries et al. | 2004 | n= 606 Holanda | NCEP/ATPIII | 63% - 64% (6 anos após TX) | mais idade mulheres DRP peso (pré e pós-TX) |
| Porrini et al. | 2006 | n= 230 Espanha | NCEP/ATP III ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) | 22,6% (basal: 1 ano) 37% (follow-up: 3 anos) | mais idade doadores mais idade seguidos por mais tempo DMPT |
| Courivaud et al. | 2007 | n= 337 França | NCEP/ ATP III ($\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$) | Antes TX: 20% Após 1 ano: 32% | mais idade homens peso (pré e pós-TX) |
| Naganuma et al. | 2007 | n= 101 Japão | NCEP original IDF (japonesa) NCEP (asiáticos) NCEP (japoneses) | 14,9% 15,8% 22,8% 23,8% | mais idade homens DMPT |
| Souza et al. | 2007 | n= 192 Brasil | IDF | 53% | |
| Faenza et al. | 2007 | n= 298 Itália | NCEP –ATP III | 16,7% (7% obesos) | |
| Cheung et al. | 2008 | n= 121 China | NCEP NCEP (asiáticos) IDF | 18% 32% 26% | mais idade mulheres DMPT |
| Bellinghieri et al. | 2009 | n= 182 Itália | NCEP/ATP III Ro-Me critério | Homens: 18%, 30% Mulheres: 29,6%, 50% (6 anos pós-TX) | |

Fonte: O autor (2009).

3 HIPÓTESE

Há elevada prevalência de síndrome metabólica (SM) em receptores de transplante renal.

4 OBJETIVOS

Estabelecer a prevalência da síndrome metabólica em receptores de transplante renal em acompanhamento regular no ambulatório do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Identificar as variáveis associadas à presença da síndrome metabólica nesta população específica.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Amostra

Trata-se de um estudo transversal, realizado no período de agosto de 2008 a janeiro de 2009. Por meio de contato telefônico, os pacientes do ambulatório de transplante do NIEPEN da Universidade Federal de Juiz de Fora foram orientados a comparecer em jejum de 12 horas na consulta médica de rotina.

Na sala de espera do ambulatório, os pacientes foram abordados. Antes da inclusão no estudo, todos os pacientes receberam informações sobre os procedimentos a que seriam submetidos e, quando concordaram em participar do protocolo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

Foram incluídos os pacientes transplantados renais há mais de seis meses, adultos (≥ 18 anos de idade) e em acompanhamento regular naquele ambulatório e excluídos os pacientes portadores de diabetes mellitus precedente ao transplante renal e aqueles com neoplasia, doença infecciosa ou inflamatória em atividade na ocasião da coleta de dados.

5.2 Coleta de dados clínicos

Os pacientes que concordaram em participar do estudo responderam a um questionário (APÊNDICE B) para obtenção das seguintes informações:

- idade (anos), sexo e raça do receptor
- doença primária que determinou a DRC
- tempo decorrido desde a realização do transplante renal (meses)
- realização de terapia dialítica antes do transplante renal, por quanto tempo (meses) e qual(uais) o(s) método(s) empregado(s)
- funcionamento imediato do enxerto
- realização anterior de outro transplante renal
- fatores de risco cardiovasculares como tabagismo, menopausa ou histórico de coronariopatia
- sorologia para hepatite C
- história familiar de diabetes mellitus

- idade do doador (anos) na ocasião do transplante
- compatibilidade HLA
- ocorrência de infecções oportunistas após o transplante renal, sugerindo excesso de imunossupressão (candidíase orofaríngea e/ou infecções urinárias de repetição)
- episódios de rejeição aguda e o tratamento empregado na ocasião do evento
- realização de biópsias do enxerto com comprovação histológica de nefropatia crônica
- informações quanto às medicações anti-hipertensivas, hipolipemiantes e hipoglicemiantes em uso e as doses utilizadas na ocasião da coleta de dados.
- informações quanto aos imunossupressores em uso, as doses utilizadas na ocasião da coleta de dados e o valor do nível sanguíneo da droga (rapamicina, ciclosporina e tacrolimus), considerando a última medida registrada no prontuário.

Os pacientes autorizaram a revisão do prontuário para complementação das informações prestadas no questionário.

A seguir, o paciente foi submetido a exame físico direcionado. Os seguintes parâmetros foram avaliados:

- peso (kg) – balança Welmy W200
- altura (m) – balança Welmy W200
- CA - medida da circunferência abdominal (cm), através de fita métrica, realizada na altura do ponto médio entre a crista ilíaca e a décima costela.
- PAS e pressão arterial diastólica (PAD) em mmHg.

Para aferição da pressão arterial, o paciente adotou a posição sentada e, após cinco minutos em repouso, foram feitas três aferições consecutivas da pressão arterial, com intervalo de cinco minutos entre cada medida.

Utilizou-se, preferencialmente, o membro superior esquerdo, exceto quando havia fístula arteriovenosa patente. Empregou-se aparelho semiautomático (OMRON 705IT) e foi considerada a média das últimas duas aferições para análise.

A aplicação do questionário e o exame físico foram realizados pela própria pesquisadora.

5.3 Coleta de dados laboratoriais

Finalmente, os pacientes foram submetidos à coleta de 10 mililitros de sangue em jejum de 12h. Todas as amostras de sangue foram encaminhadas para um mesmo laboratório de análises

clínicas. Utilizou-se aparelho Beckman CX4 para dosagem sérica das seguintes substâncias: LDL-colesterol, triglicerídeos (TG), ácido úrico e glicemia (técnica enzimático colorimétrico) e creatinina (técnica cinético colorimétrico).

O valor do HDL-colesterol foi calculado a partir da equação de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A estimativa da filtração glomerular foi realizada através da fórmula do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), conforme proposto por Levey e colaboradores (1999).

5.4 Definições

Para diagnóstico da SM, foram adotados os critérios do NCEP-ATPIII (2002), atualizados em 2005 (Grundy et al., 2005), que definem a síndrome como a combinação de pelo menos três dos seguintes componentes:

- Obesidade abdominal caracterizada por circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres
- Triglicérides ≥ 150 mg/dL ou uso de medicações para hipertrigliceridemia.
- HDL < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres ou uso de medicações para HDL reduzido.
- Glicemia ≥ 100 mg% ou uso de medicações hipoglicemiantes ou insulina.
- PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos.

A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com esses critérios: grupo com SM e grupo sem SM. Quanto ao diagnóstico de DMPT, foi considerado o uso de medicações hipoglicemiantes (insulina ou hipoglicemiantes orais).

O estadiamento da DRC foi realizado de acordo com os níveis de filtração glomerular, conforme as diretrizes brasileiras de doença renal crônica (BASTOS et al., 2004; ROMÃO JR, 2004), fundamentadas a partir do documento desenvolvido pela National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative K/DOQI (2002) destinado a definir a doença renal crônica e a classificá-la conforme seus estágios evolutivos.

O IMC foi calculado a partir da seguinte equação: peso (kg)/ altura (m)².

5.5 Estatística

Os dados coletados foram processados utilizando-se o programa de computador SPSS, versão 13.0. Os valores foram expressos em média e desvio padrão. Para comparação entre os grupos, foram utilizados os testes T, Qui-quadrado e Mann Whitney na análise univariada e adotado o nível de significância de 0,05. Foram calculados o odds ratio e a correlação de Spearman. Para a análise multivariada, foi utilizado o método de Regressão Logística, com inclusão das variáveis que apresentaram significância ao nível de 0,1.

5.6 Parecer do Comitê de Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora em 02 de agosto de 2007, sob o parecer número 163/2007 (ANEXO A).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados principais e a discussão estão apresentados no artigo submetido à revista *Transplantation Proceedings* em 27 de julho de 2009.

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME AND ASSOCIATED FACTORS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

A.P.S.F.Teixeira, G.F. Da Mata, A. Chaoubah, R.B. de Paula, M.G. Bastos.

ABSTRACT

Objectives: To assess the prevalence of metabolic syndrome (MS) in renal transplant recipients, and identify factors associated with its occurrence.

Methods: Cross-sectional study performed in patients after six months of kidney transplantation with the diagnosis of MS, according to the criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII).

Results: Of the 87 patients who met the study inclusion criteria, 39 (44.8%) had the diagnosis of MS. Presence of post-transplant diabetes mellitus ($p < 0.001$), age (HR 1.055; 95% CI 1.014-1.098, $p = 0.009$), and the use of beta blockers (HR 3.523; 95% CI 1.351- 9.187, $p = 0.01$) were the factors associated with MS diagnosis.

Conclusion: The prevalence of MS in renal transplant population was higher than the observed in the general population and in other studies of renal transplant recipients with similar inclusion criteria. The use of beta blockers, age and presence of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) were independently associated with MS diagnosis.

Background

The epidemiology of obesity recorded in recent decades has also been associated with the equally increased occurrence of MS in the general population.¹ However, there have been only few studies on the prevalence of MS in patients undergoing renal transplantation. This population is considered at high risk for developing obesity, and changes in lipid and glucose metabolism, due to the use of immunosuppressive drugs, and increased food freedom in the post-transplant period. Recent studies have confirmed the increased prevalence of metabolic syndrome after transplantation, implying its association with reduced renal allograft survival.² In the present study, we assessed the prevalence of metabolic syndrome in renal transplantation, and the factors associated with its occurrence.

PATIENTS AND METHODS

This is a cross-sectional study conducted between August 2008 and January 2009. The cohort studied consisted of adults with renal transplant followed-up for more than 6 months. Patients with diabetes mellitus prior to transplantation, with cancer, and active inflammatory or infectious disease were excluded from the analysis. Demographic and clinical information, measurement of weight, height, and blood pressure, in addition to the determination of serum creatinine, glucose, uric acid, total cholesterol, LDL-cholesterol, and triglycerides were obtained. Value of HDL-cholesterol was calculated with Friedewald's equation,³ and glomerular filtration rate was estimated using the formula of the study Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).⁴ Metabolic syndrome was defined according to the NCEP-ATPIII,⁵ which establishes the diagnosis by the presence of at least three of the following criteria: abdominal obesity characterized by waist circumference ≥ 102 cm in men, and ≥ 88 cm in women; triglycerides ≥ 150 mg/dl, or use of drugs for treatment of hypertriglyceridemia; HDL < 40 mg/dl in men and < 50 mg/dl in women, or use of drugs for low HDL; glucose ≥ 100 mg/dl, or drug therapy for hyperglycemia; and systolic blood pressure ≥ 130 mmHg, or diastolic ≥ 85 mmHg, or use of antihypertensive medication. Individuals taking hypoglycemic drugs or insulin were considered patients with post-transplant diabetes mellitus. For univariate statistical analysis, the t test, chi-square, and Mann Whitney tests were used, and the significance level of < 0.05 was adopted. We calculated the odds ratio and Spearman's correlation were

calculated. For multivariate analysis, it was used the method of logistic regression with inclusion of variables that showed level of significance at 0.1. The software used was SPSS, version 13.0.

RESULTS

Of the 96 patients enrolled, 87 met the inclusion criteria and composed the study population. The mean age was 43.5 ± 12.1 years. There was a predominance of male (69%) and white (66.7%). On average, patients had been transplanted for 64.2 ± 49.4 months. Of the total of studied patients, 39 subjects (44.8%) met the criteria for MS. For the univariate analysis (Table 1), MS group presented higher mean age ($p = 0.008$), higher median blood level of cyclosporine ($p = 0.021$), and were more frequent users of beta-blockers ($p = 0.011$), and calcium-channel blockers ($p = 0.039$). Besides the expected difference between the parameters directly related to the diagnosis of MS, the group with MS presented higher prevalence of PTDM ($p < 0.001$), and history of coronary disease ($p = 0.023$). In the sample studied, all patients who developed PTDM also met the criteria for MS, which compromised the inclusion of this variable in logistic regression. In multivariate analysis, age (HR 1.055; 95% CI 1.014-1.098, $p = 0.009$), and use of beta-blockers (HR 3.523; 95% CI 1.351-9.18, $p = 0.01$) were associated with increased risk of MS. There was no correlation between the use of immunosuppressant and occurrence of MS. There was no association between the number of MS components and the estimated glomerular filtration rate (Spearman's correlation $r = 0.025$, $p = 0.818$).

DISCUSSION

In this study the prevalence of MS was higher than identified in other studies of renal transplant recipients. Porrini et al., in Spain, found MS in 37.7% of the their patients.⁶ In Japan, the prevalence of MS varied from 14.9% to 23.8%, according to the criteria used.^{7,8} Moreover, in the Netherlands, 63% of 606 renal transplant recipients evaluated presented MS.² A study in Brazil, to assess the prevalence of cardiovascular risk factors in renal transplantation, identified MS in 53% of the 192 individuals studied.⁹ The prevalence of MS in recipients of kidney transplantation, as well as in the general population, seems to vary with the diagnostic criteria used, and the cultural habits of each population. At least one prospective study had shown association between PTDM and MS, with negative impact on both renal

graft and patient survival.⁶ The use of beta-blockers is classically related to weight gain and dislipidemia.¹⁰ As for age, other studies in the general population has already shown that the older the individual the greater the risk of developing MS.¹¹ The inclusion of patients with more than 6 months post-transplant, a period of greater clinical stability and lower dosage of immunosuppressive drugs, could justify the lack of association between the use of immunosuppressant and MS. In the general population, MS is associated with the decline in glomerular filtration rate.¹ There are few data correlating MS and graft function in renal transplant recipients. De Vries et al. studied the association between MS and glomerular filtration rate in renal transplant recipients in two moments after transplantation: at the end of the first year (baseline) and at the mean time of six years. There was no significant difference between the glomerular filtration rate of groups with and without MS at baseline, but more marked reduction of renal function in patients with MS was noted over time.² Porrini et al. identified lower estimated glomerular filtration rate in renal transplant recipients from deceased donors in both the baseline (the end of the first year of transplantation) and at the end of follow-up (three years on average after the transplant).⁶ In the present study, a single evaluation of the renal transplant recipients was performed, with an average follow-up of five years, and there was no association between the occurrence of MS and worsening of renal graft function. However, the cross-sectional nature of this study can not evaluate the possible negative impact of MS on graft renal function over time, as previously reported.^{2,6}

In summary, MS showed high prevalence in the population of renal transplant recipients studied, and it is directly associated with older age, use of beta-blockers, and PTDM. Further monitoring of these patients will allow assessment of MS impact on renal graft function.

REFERENCES

1. Wahba IM, Mak RH: Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:550, 2007
2. De Vries APJ, Bakker SJL, van Son WJ, et al: Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 4:1675, 2004

3. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499, 1972
4. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461, 1999
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735, 2005
6. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al: Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 48:134, 2006
7. Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y, et al: The prevalence of metabolic syndrome in Japanese transplant recipients. *Nephrology* 12:413, 2007
8. Kishikawa H, Nishimura K, Kato T, et al: Prevalence of the metabolic syndrome in kidney transplantation. *Transplant Proc* 41:181, 2009
9. Souza FCM, Silva, MIB, Motta, EM, et al: Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Brazilian renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 39:446, 2007
10. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al: Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 37:250, 2001
11. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356, 2002

Table 1. Comparison between groups with and without metabolic syndrome (univariate analysis)

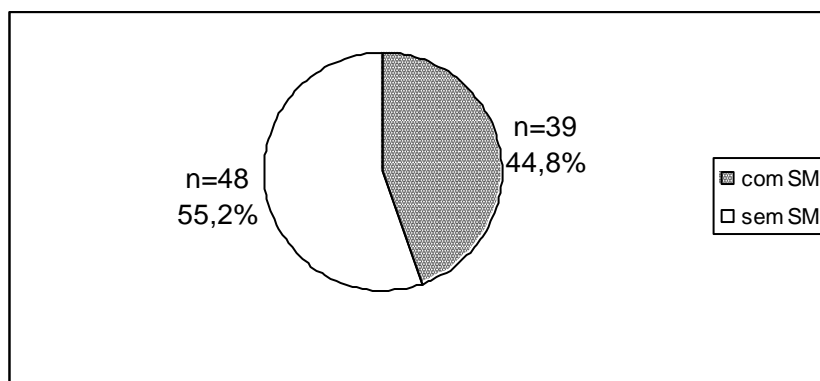
| Parameters | Metabolic Syndrome | | P |
|--|--------------------|----------------|---------|
| | No (n=48) | Yes (n=39) | |
| Age (years) | 40.5 ± 10.6 | 47.3 ± 13.0 | 0.008* |
| Male n (%) | 35 (72.9%) | 25 (64.1%) | 0.377 |
| Age of donor (years) | 38.9 ± 11.7 | 40.4 ± 11.2 | 0.537 |
| Time post-TX (months) | 63.2 ± 49.1 | 65.3 ± 50.4 | 0.843 |
| SRT time (months) | 28.2 ± 23.8 | 26.40 ± 30.52 | 0.762 |
| Episodes of acute rejection n (%) | 15 (31.3%) | 6 (15.4%) | 0.085 |
| Menopause n (%) | 2 (4.2%) | 8 (20.5%) | 0.053 |
| Coronary disease pre-TX n (%) | 0 | 4 (10.3%) | 0.023* |
| Family history DM n (%) | 13 (27.1%) | 16 (41%) | 0.202 |
| HCV + n (%) | 3 (6.3%) | 2 (5.1%) | 0.823 |
| PTDM n (%) | 0 (0%) | 12 (30.8%) | <0.001* |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 129.5 ± 23.4 | 136.0 ± 20.0 | 0.175 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 79.1 ± 11.4 | 83.5 ± 10.9 | 0.072 |
| Abdominal circumference (cm) | 82.8 ± 10.2 | 95.0 ± 12.6 | <0.001* |
| Blood glucose (mg/dL) | 79.3 ± 11.4 | 95.9 ± 31.0 | 0.001* |
| TG (mg/dL) | 145.8 ± 84.7 | 209.0 ± 91.1 | 0.001* |
| HDL-cholesterol (mg/dL) | 50.8 ± 12.7 | 38.5 ± 10.8 | <0.001* |
| Uric acid (mg/dL) | 6.6 ± 1.5 | 6.4 ± 1.6 | 0.484 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.7 ± 0.9 | 1.59 ± 0.7 | 0.438 |
| Estimated GFR(ml/min/1,73 m ²) | 53.1 ± 21.5 | 52.6 ± 16.8 | 0.922 |
| Using beta-blockers n (%) | 12 (25%) | 20 (51.3%) | 0.011* |
| Calcium-channel blockers use, n (%) | 12 (25%) | 18 (46.2%) | 0.039* |
| ACEI use, n (%) | 26 (54.2%) | 16 (41%) | 0.223 |
| ARB use, n (%) | 13 (27.1%) | 13 (33.3%) | 0.527 |
| Prednisone dose (mg/day) | 4.5 ± 3.2 | 4.1 ± 1.8 | 0.585 |
| Sodium mycophenolate dose (mg/day) | 1000±339.4 | 810 ± 372.3 | 0.182 |
| Mycophenolate mofetil (mg/day) | 1204.5±458.5 | 1207.9 ± 498.4 | 0.987 |
| Azathioprine dose (mg/day) | 89.1 ± 41.8 | 102.3 ± 43.9 | 0.437 |
| Cyclosporine dose (mg/day) | 216.7 ± 80.7 | 202.8 ± 87 | 0.710 |
| Blood trough level | 109.8 ± 51.8 | 222.7 ± 144.2 | 0.021* |
| FK-506 dose (mg/day) | 5.0 ± 3.1 | 5.8 ± 2.6 | 0.384 |
| Blood trough level | 7.1 ± 3.9 | 7.3 ± 3.6 | 0.862 |
| Sirolimus (mg/day) | 1.8 ± 0.6 | 2.1 ± 0.5 | 0.167 |
| Blood trough level | 5.3 ± 3.1 | 6.5 ± 2.7 | 0.261 |

Statistically significant difference, $p < 0.05$.

7 RESULTADOS COMPLEMENTARES

O gráfico abaixo representa a prevalência de síndrome metabólica encontrada na população estudada.

GRÁFICO 1: Prevalência da SM (NCEP-ATPIII).



Fonte: O autor (2009).

A tabela a seguir sumariza a análise descritiva das principais variáveis quantitativas de todo o grupo estudado. Observa-se amplitude alargada da idade dos receptores e do tempo decorrido do transplante até a coleta de dados. Nota-se ainda que, em média, o grupo apresenta resultados considerados adequados, em relação a valores de referência padronizados, acerca do controle pressórico, peso, IMC, glicemia, triglicerídeos, colesterol e ácido úrico, no entanto, há também grande variabilidade nesses resultados, justificando a análise da mediana.

Em relação à função renal do grupo estudado, em média, a filtração glomerular pode ser considerada satisfatória para transplantados renais. Ressalta-se que, dentre os critérios de exclusão do presente estudo, não se contemplou estabilidade ou nível da função renal. Assim, dois pacientes incluídos no estudo apresentaram FG estimada inferior a 15mL/min/1,73m² e, em três deles, a FG estimada foi superior a 90mL/min/1,73m² (gráfico 2).

TABELA 1: Parâmetros laboratoriais e clínicos (variáveis numéricas) de todo o grupo estudado.

| Toda a amostra n=87 | | | | | |
|---|--------------|--------------|---------|--------|---------------|
| Parâmetros | Valor mínimo | Valor máximo | Mediana | Média | Desvio padrão |
| Idade receptores (anos) | 21 | 70 | 43 | 43,51 | 12,12 |
| Tempo TRS (meses) | 0 | 120 | 18 | 27,37 | 26,87 |
| Tempo pós-TX (meses) | 7 | 275 | 56 | 64,16 | 49,39 |
| Idade doadores (anos) | 15 | 67 | 39 | 39,59 | 11,44 |
| PAS (mmHg) | 85 | 226 | 130,5 | 132,37 | 22,02 |
| PAD (mmHg) | 58 | 117 | 80,50 | 81,07 | 11,30 |
| CA (cm) | 66 | 126 | 85 | 88,23 | 12,81 |
| Altura (m) | 1,41 | 1,87 | 1,68 | 1,67 | 0,09 |
| Peso (kg) | 43 | 112 | 64,70 | 66,47 | 12,25 |
| IMC (kg/m ²) | 18,13 | 34,91 | 23 | 23,90 | 3,88 |
| Glicemia (mg%) | 42 | 208 | 84 | 86,75 | 23,74 |
| TG (mg%) | 38 | 645 | 159 | 174,09 | 92,68 |
| HDL (mg%) | 10,40 | 81,20 | 43,20 | 45,29 | 13,34 |
| Colesterol total (mg%) | 92 | 393 | 176 | 181,44 | 46,51 |
| Ác. úrico (mg%) | 2,90 | 12,20 | 6,50 | 6,52 | 1,57 |
| Creatinina (mg%) | 0,78 | 6,25 | 1,47 | 1,67 | 0,85 |
| LDL (mg%) | 41 | 173 | 97 | 99,92 | 28,75 |
| FG estimada MDRD (mL/min/1,73m ²) | 10,27 | 122,30 | 53,18 | 52,88 | 19,44 |

Fonte: O autor (2009).

A tabela 2 mostra que não houve associação significativa entre o diagnóstico de SM e as seguintes variáveis categóricas: raça do receptor, doença primária que determinou a DRC, tabagismo, fibrose intersticial e atrofia tubular sem evidência de nenhuma etiologia específica (nefropatia crônica do enxerto), citomegalovirose ou outras infecções oportunistas que sugerissem excesso de imunossupressão, função retardada do enxerto, compatibilidade HLA, modalidade dialítica prévia ao transplante ou realização de TX preemptivo.

TABELA 2: Comparação entre os grupos com e sem SM (variáveis categóricas)
Análise univariada.

| Parâmetros | Síndrome metabólica | | P |
|-------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| | Não (n=48) | Sim (n=39) | |
| Raça: | | | 0,611 |
| Branco n (%) | 32 (66,7%) | 26 (66,7%) | |
| Preto n (%) | 5 (10,4%) | 2 (5,1%) | |
| Pardo n (%) | 11 (22,9%) | 11 (28,2%) | |
| Indígena n (%) | 0 | 0 | |
| Amarelo n (%) | 0 | 0 | |
| Doença primária: | | | 0,481 |
| Indeterminada n (%) | 4 (8,3%) | 7 (17,9%) | |
| Glomerulonefrite crônica n (%) | 30 (62,5%) | 20 (51,3%) | |
| Hipertensão arterial n (%) | 8 (16,7%) | 10 (25,6%) | |
| Doença renal policística n (%) | 3 (6,3%) | 1 (2,6%) | |
| Nefropatia do refluxo n (%) | 2 (4,2%) | 1 (2,6%) | |
| Vasculite n (%) | 1 (2,1%) | 0 (0%) | |
| Compatibilidade HLA: | | | 0,401 |
| I n (%) | 6 (12,5%) | 7 (17,9%) | |
| II n (%) | 34 (70,8%) | 21 (53,8%) | |
| III n (%) | 5 (10,4%) | 8 (20,5%) | |
| desconhecido n (%) | 3 (6,3%) | 3 (7,7%) | |
| Tabagismo n (%) | 7 (14,6%) | 2 (5,2%) | 0,150 |
| Nefropatia crônica do enxerto n (%) | 21 (43,8%) | 20 (51,3%) | 0,484 |
| Infecção por CMV n (%) | 2 (4,2%) | 2 (5,1%) | 0,831 |
| Outras infecções oportunistas n (%) | 7 (14,9%) | 4 (10,3%) | 0,522 |
| Função retardada do enxerto n (%) | 7 (14,6%) | 4 (10,3%) | 0,546 |
| Transplante preemptivo n (%) | 4 (8,3%) | 4 (10,3%) | 0,758 |
| Modalidade dialítica antes do TX: | | | 0,862 |
| DP n (%) | 5 (10,4%) | 6 (15,4%) | |
| HD n (%) | 37 (77,1%) | 28 (71,8%) | |
| DP e HD n (%) | 3 (4,2%) | 1 (2,6%) | |

Fonte: O autor (2009).

Diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$.

Conforme mostrado na tabela a seguir, identificamos que o componente da SM que foi preenchido com maior frequência foi o critério relacionado à hipertensão arterial, tanto no grupo com SM quanto no grupo sem SM. O critério relacionado à hipertrigliceridemia foi o segundo mais alcançado por ambos os grupos. Mesmo no grupo sem SM, observou-se grande proporção de pacientes preenchendo os critérios relacionados à dislipidemia (hipertrigliceridemia e HDL reduzido).

TABELA 3: Critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica: média, desvio padrão e porcentagem de pacientes que atingiram cada critério.

| Critérios diagnósticos de síndrome metabólica | Grupo sem SM n=48 | | Grupo com SM n=39 | |
|---|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Média +/- DP | % com o critério | Média +/- DP | % com o critério |
| Obesidade abdominal | | 6,3% | | 51,3% |
| CA (cm) homens | 83,84 +/- 10,04 | | 96,44 +/- 13,0 | |
| CA (cm) mulheres | 79,81 +/- 10,5 | | 92,36 +/- 11,8 | |
| Glicemia plasmática + medicações | | 0% | | 38,5% |
| Glicemia (mg%) | 79,3 +/- 11,4 | | 95,9 +/- 31,0 | |
| HA + medicações | | 87,5% | | 97,4% |
| PAS (mmHg) | 129,5 +/- 23,4 | | 136,0 +/- 20,0 | |
| PAD (mmHg) | 79,1 +/- 11,4 | | 83,5 +/- 10,9 | |
| HDL + medicações | | 21,3% | | 81,6% |
| HDL(mg%) homens | 47,74 +/- 10,97 | | 34,88 +/- 8,36 | |
| HDL (mg%) mulheres | 59,62 +/- 13,88 | | 44,73 +/- 11,93 | |
| TG (mg%) + medicações | 145,77 +/- 84,74 | 31,3% | 208,95 +/- 91,09 | 92,3% |

Fonte: O autor (2009).

Critérios: obesidade abdominal caracterizada por circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres / Glicemia plasmática ≥ 100 mg% ou uso de medicações hipoglicemiantes ou insulina / Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos / HDL < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres ou uso de medicações para HDL reduzido / Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou uso de medicações para hipertrigliceridemia.

Alguns dos critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica estabelecem pontos de corte distintos para homens e mulheres. O mesmo ocorre nos critérios desenvolvidos pelo NCEP-ATPIII, cujos pontos de corte para circunferência abdominal e HDL-colesterol são diferentes para cada sexo. As tabelas 4, 5 e 6, a seguir, mostram os resultados do IMC, da circunferência abdominal e do HDL-colesterol (médias e desvio padrão) segundo o sexo e o diagnóstico de síndrome metabólica.

TABELA 4: Análise do IMC de homens e mulheres, conforme o diagnóstico de SM.

| Síndrome metabólica | Sexo | N | Média | Desvio padrão |
|---------------------|-----------|----|-------|---------------|
| Não | Feminino | 13 | 22,82 | 2,96 |
| | Masculino | 35 | 22,37 | 2,88 |
| | Total | 48 | 22,49 | 2,88 |
| Sim | Feminino | 14 | 26,14 | 4,39 |
| | Masculino | 25 | 25,37 | 4,24 |
| | Total | 39 | 25,64 | 4,26 |
| Total | Feminino | 27 | 24,54 | 4,07 |
| | Masculino | 60 | 23,62 | 3,78 |
| | Total | 87 | 23,90 | 3,88 |

Fonte: O autor (2009).

TABELA 5: Análise da circunferência abdominal de homens e mulheres, conforme o diagnóstico de SM:

| Síndrome metabólica | Sexo | N | Média | Desvio padrão |
|---------------------|-----------|----|-------|---------------|
| Não | Feminino | 13 | 79,81 | 10,45 |
| | Masculino | 35 | 83,84 | 10,04 |
| | Total | 48 | 82,75 | 10,20 |
| Sim | Feminino | 14 | 92,36 | 11,76 |
| | Masculino | 25 | 96,44 | 12,99 |
| | Total | 39 | 94,97 | 12,57 |
| Total | Feminino | 27 | 86,31 | 12,67 |
| | Masculino | 60 | 89,09 | 12,88 |
| | Total | 87 | 88,23 | 12,81 |

Fonte: O autor (2009).

TABELA 6: Análise dos valores do HDL-colesterol de homens e mulheres, conforme o diagnóstico de SM:

| Síndrome metabólica | Sexo | N | Média | Desvio padrão |
|---------------------|-----------|----|-------|---------------|
| Não | Feminino | 12 | 59,62 | 13,88 |
| | Masculino | 35 | 47,74 | 10,97 |
| | Total | 47 | 50,77 | 12,74 |
| Sim | Feminino | 14 | 44,73 | 11,93 |
| | Masculino | 24 | 34,88 | 8,36 |
| | Total | 38 | 38,51 | 10,80 |
| Total | Feminino | 26 | 51,60 | 14,70 |
| | Masculino | 59 | 42,51 | 11,79 |
| | Total | 85 | 45,29 | 13,34 |

Fonte: O autor (2009).

A tabela 7 mostra as informações a respeito das medicações em uso pelos receptores de transplante renal e compara, por análise univariada, os grupos com e sem síndrome metabólica. Observa-se que, em média, a dose diária de prednisona usada nos dois grupos é inferior a 5mg/dia. Ainda em relação aos imunossuppressores, a média da dose de nenhum dos imunossuppressores empregados foi estatisticamente diferente entre os grupos com e sem SM.

O número de pacientes em uso de betabloqueadores e de bloqueadores de canais de cálcio foi significativamente maior no grupo com síndrome metabólica. Após Regressão Logística, apenas o uso de betabloqueadores mostrou ser um fator independente associado à ocorrência de síndrome metabólica.

TABELA 7: Medicções em uso: comparação entre os grupos com e sem síndrome metabólica. Análise univariada.

| Parâmetros | Síndrome metabólica | | p |
|------------------------------------|---------------------|------------------|--------|
| | Não (n=48) | Sim (n=39) | |
| Uso de betabloqueadores n (%) | 12 (25%) | 20 (51,3%) | 0,011* |
| Uso de IECA n (%) | 26 (54,2%) | 16 (41%) | 0,223 |
| Uso de BRA n (%) | 13 (27,1%) | 13 (33,3%) | 0,527 |
| Uso de bloq canais de cálcio n (%) | 12 (25%) | 18 (46,2%) | 0,039* |
| Uso de sirolimus n (%) | 11 (22,9%) | 14 (35,9%) | 0,183 |
| dose (mg/dia) | 1,8 +/- 0,6 | 2,1 +/- 0,5 | 0,167 |
| Uso de FK506 n (%) | 25 (52,1%) | 20 (51,3%) | 0,941 |
| dose (mg/dia) | 5 +/- 3,1 | 5,8 +/- 2,6 | 0,384 |
| Uso de ciclosporina n (%) | 12 (25%) | 9 (23,1%) | 0,835 |
| dose (mg/dia) | 216,7 +/- 80,7 | 202,8 +/- 87 | 0,710 |
| Uso de micofenolato sódico n (%) | 18 (37,5%) | 10 (25,6%) | 0,239 |
| dose (mg/dia) | 1000 +/- 339,4 | 810 +/- 372,3 | 0,182 |
| Uso de micofenolato mofetil n (%) | 11 (22,9%) | 14 (35,9%) | 0,183 |
| dose (mg/dia) | 1204,5 +/- 458,5 | 1207,9 +/- 498,4 | 0,987 |
| Uso de prednisona n (%) | 42 (87,5%) | 31 (79,5%) | 0,312 |
| dose (mg/dia) | 4,5 +/- 3,2 | 4,1 +/- 1,8 | 0,585 |
| Uso de azatioprina n (%) | 16 (33,3%) | 11 (28,2%) | 0,607 |
| dose (mg/dia) | 89,1 +/- 41,8 | 102,3 +/- 43,9 | 0,437 |

Fonte: O autor (2009).

Bloq.. dos canais de cálcio: bloqueadores dos canais de cálcio.

* Diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$.

A tabela a seguir resume as informações sobre a frequência do uso dos diferentes tipos de betabloqueadores nos grupos com e sem SM e a dose média de cada um desses medicamentos, considerando todo o grupo e os grupos com e sem SM. Dos dez indivíduos em uso de propranolol, oito preencheram critérios para SM, o que foi estatisticamente significativo. Não encontramos estudos relacionando as diferentes drogas da classe de betabloqueadores com o desenvolvimento de síndrome metabólica.

TABELA 8: Informações sobre o uso de betabloqueadores nos receptores de transplante renal da amostra estudada:

| Betabloqueadores | N de pacientes em uso | Dose (mg/dia) | p |
|------------------|-----------------------|------------------|--------|
| Atenolol | | | |
| Total | 17 | 76,47 +/- 42,82 | 0,677 |
| Com SM | 10 | 75,00 +/- 47,14 | |
| Sem SM | 7 | 78,57 +/- 39,34 | |
| Metoprolol | | | |
| Total | 4 | 106,25 +/- 42,7 | 0,439 |
| Com SM | 2 | 87,50 +/- 53,03 | |
| Sem SM | 2 | 125,00 +/- 35,35 | |
| Propranolol | | | |
| Total | 10 | 122,00 +/- 44,7 | 0,044* |
| Com SM | 8 | 137,50 +/- 32,84 | |
| Sem SM | 2 | 60,00 +/- 28,28 | |
| Carvedilol | | | |
| Total | 1 | 25,00 | |
| Com SM | 0 | | |
| Sem SM | 1 | 25,00 | |

Fonte: O autor (2009).

* Diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$.

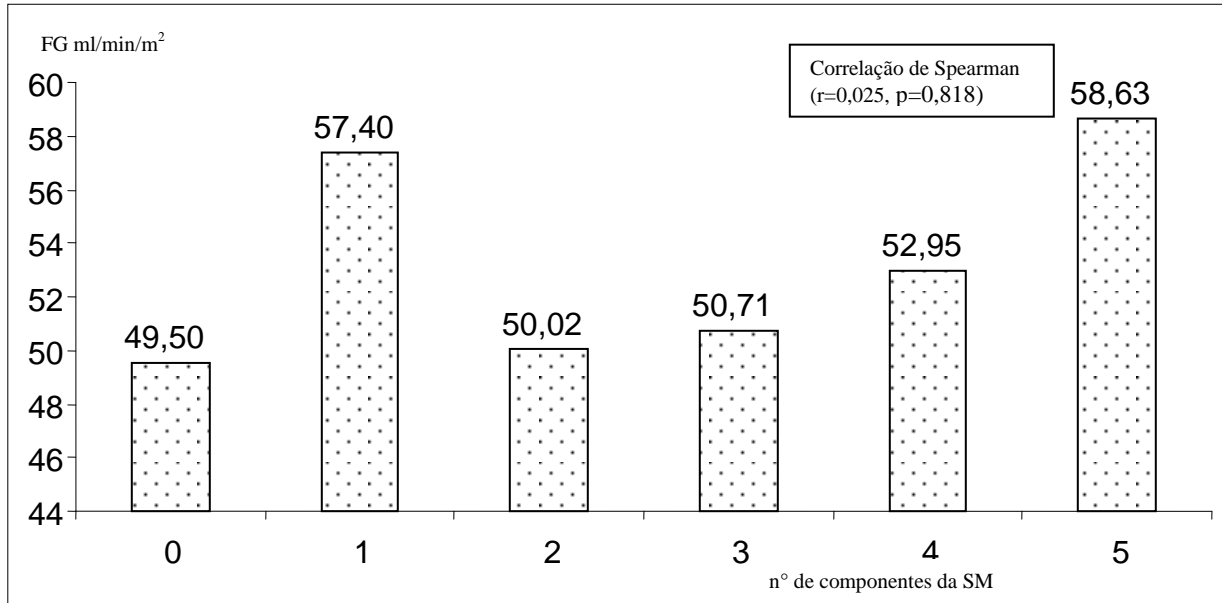
Realizou-se a análise da correlação entre o número de componentes da síndrome metabólica e a média da filtração glomerular estimada. A tabela abaixo mostra os valores, em média, da filtração glomerular estimada e o desvio padrão para cada grupo de indivíduos estratificados de acordo com o número de critérios de síndrome metabólica preenchidos. O gráfico 2 representa visualmente essa mesma informação. A correlação de Spearman mostrou não haver associação entre a filtração glomerular estimada e o número de componentes da síndrome metabólica.

TABELA 9: Número de componentes da síndrome metabólica (NCEP-ATPIII) e a média da filtração glomerular estimada (MDRD):

| Número de componentes da SM | n | Média da filtração glomerular estimada (mL/min/1,73m ²) | Desvio padrão |
|-----------------------------|----|---|---------------|
| 0 | 3 | 49,50 | 8,63 |
| 1 | 20 | 57,40 | 19,20 |
| 2 | 25 | 50,02 | 24,15 |
| 3 | 23 | 50,71 | 16,88 |
| 4 | 9 | 52,95 | 18,65 |
| 5 | 7 | 58,63 | 14,78 |
| Total | 87 | 52,88 | 19,44 |

Fonte: O autor (2009).

GRÁFICO 2: Correlação entre a média da filtração glomerular estimada (MDRD) e o número de componentes da SM (NCEP-ATPIII).



Fonte: O autor (2009).

Como na amostra estudada os indivíduos estavam em diferentes tempos pós-transplante, optou-se por dividi-la em dois grupos de acordo com a mediana do tempo de realização do transplante (56 meses), como alternativa para a avaliação do impacto da síndrome metabólica sobre a filtração glomerular em função de tempo. A tabela a seguir mostra o resultado pormenorizado dessa análise. A filtração glomerular não foi diferente entre os indivíduos com e sem síndrome metabólica mesmo com a divisão da amostra segundo a mediana de tempo pós-transplante.

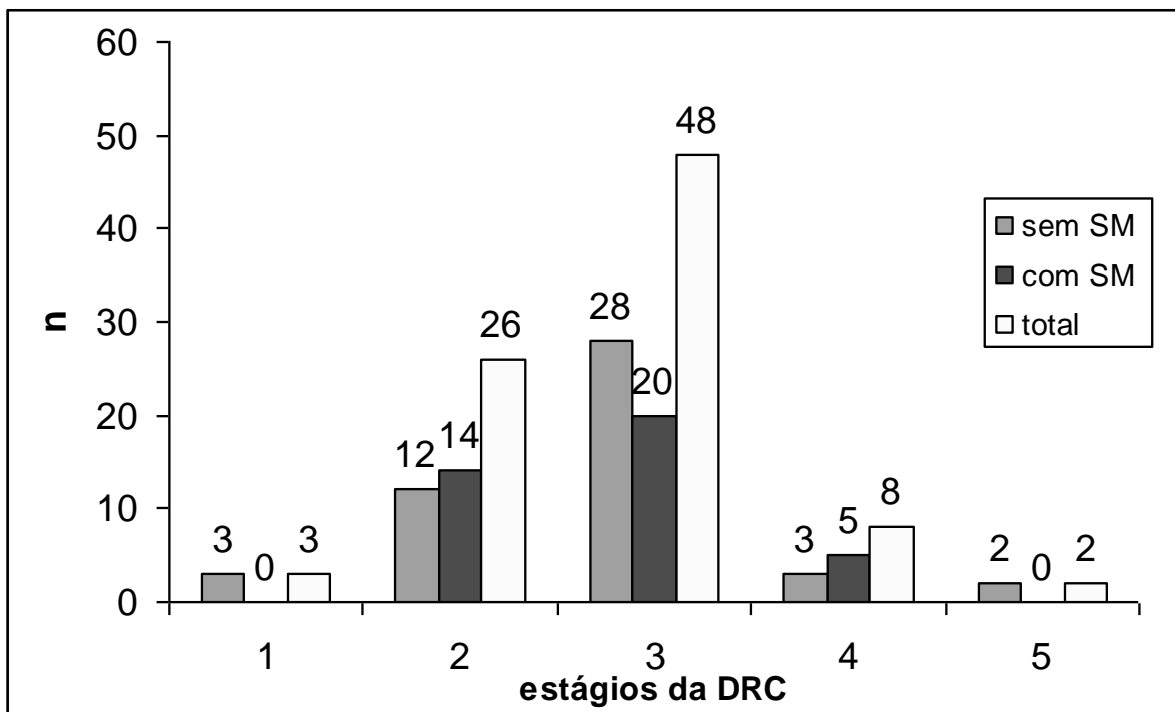
TABELA 10: Filtração glomerular estimada (MDRD) nos grupos com e sem SM em relação à mediana do tempo pós-transplante (56 meses).

| Tempo pós-transplante | Filtração glomerular estimada(mL/min/1,73m ²) | | p |
|-----------------------|---|-------------------------|-------|
| | Com SM | sem SM | |
| ≤ 56 meses | n=20 58,03 +/- 15,82 | n=24 51,33 +/- 18,27 | 0,206 |
| > 56 meses | n=19 46,99 +/- 16,26 | n=24 54,79 +/- 24,65 | 0,241 |

Fonte: O autor (2009).

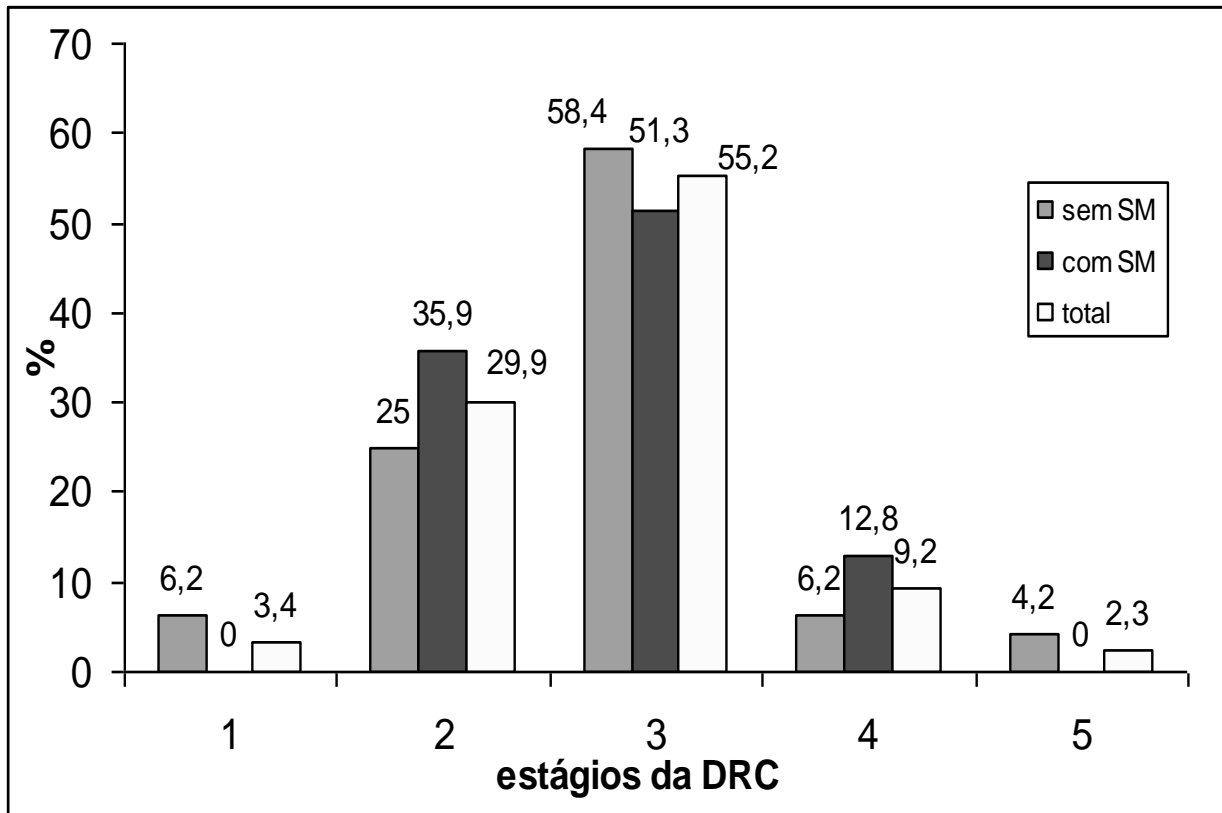
Finalmente, analisou-se a distribuição dos transplantados renais de acordo com o estágio da doença renal crônica e o diagnóstico de síndrome metabólica. Identificamos que a maior proporção dos pacientes (55,2%), com ou sem síndrome metabólica (51,3 % vs 58,4%) está no estágio três da doença renal crônica, o que pode ser melhor visualizado nos gráficos 3 e 4. Não houve diferença entre os grupos com e sem SM em relação aos estágios da DRC ($p=0,190$).

GRÁFICO 3: Frequência de SM em cada estágio funcional da DRC



Fonte: O autor (2009).

GRÁFICO 4: Proporção de SM em cada estágio funcional da DRC



Fonte: O autor (2009).

8 COMENTÁRIOS FINAIS

No presente estudo, foram avaliados transversalmente indivíduos em diferentes momentos do transplante renal. Essa limitação relacionada à natureza do estudo impede que sejam tiradas conclusões mais precisas sobre a evolução natural da síndrome metabólica e suas consequências na população de transplantados renais.

Identificou-se dislipidemia em grande parcela dos pacientes estudados. Mesmo naqueles sem SM, os critérios relacionados à dislipidemia foram os mais alcançados depois do critério referente à hipertensão arterial, semelhante ao encontrado por De Vries e colaboradores (2004). Esses mesmos autores identificaram a presença de DMPT em 26% do grupo com SM e em apenas 1,3% do grupo sem SM. Em nosso estudo, todos os pacientes com DMPT preencheram critérios para SM, o equivalente a 30,8% desse grupo.

Assim como o DMPT mostrou associação direta com a SM, idade e uso de betabloqueadores também se associaram de forma independente à ocorrência de síndrome metabólica. Assim, no presente estudo, o paciente transplantado renal que desenvolve síndrome metabólica tem o seguinte perfil: pacientes com mais idade, em uso de betabloqueador (especialmente de propranolol) e que desenvolveram DMPT.

Esses resultados podem contribuir para que o médico transplantador possa identificar precocemente os pacientes mais propensos a desenvolverem síndrome metabólica. A partir daí, poderá traçar estratégias com foco na redução desse risco. Adequação da dieta e mudança no estilo de vida, com estímulo à prática de exercícios, deverão ser estimulados, sobretudo nesse grupo de pacientes. Da mesma forma, diante de um paciente com mais idade e DMPT, o uso de propranolol deverá ser evitado.

Não se identificou associação entre a ocorrência de síndrome metabólica e as médias da filtração glomerular estimada, mesmo dividindo-se a amostra em dois grupos de acordo com a mediana do tempo pós-transplante. Esse resultado é diferente do reportado nos estudos de Porrini e colaboradores (2006) e De Vries e colaboradores (2004), que identificaram associação desfavorável entre a síndrome metabólica e a função renal de pacientes transplantados em relação ao tempo pós-transplante.

A maior parte dos pacientes estudados (55,2%) encontra-se em estágio funcional 3 da doença renal crônica, independentemente do diagnóstico de síndrome metabólica. Não

encontramos na literatura outras pesquisas que analisassem a distribuição dos transplantados renais nos estágios da doença renal segundo o diagnóstico de SM.

9 CONCLUSÃO

Na população de transplantados renais de nosso meio, há alta prevalência de síndrome metabólica e os fatores associados ao seu diagnóstico são idade, diabetes mellitus pós-transplante e o uso de betabloqueadores.

Esses fatores devem servir como alerta ao médico transportador, que poderá identificar precocemente os pacientes mais sujeitos a desenvolverem SM e atuar preventivamente.

REFERÊNCIAS

- BASTOS, M. G. et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 26, n. 4, dez. 2004, p. 202-215.
- BELLINGHERI et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. **Journal of Renal Nutrition**, [S.l.], v. 19, n. 1, Jan. 2009, p.105-110.
- CHEN, J. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. **Annals of Internal Medicine**, [S.l.], v. 340, n. 3, Feb. 2004, p. 167-174.
- CHEUNG, C. Y. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese renal transplant recipients. **Hong Kong Medical Journal**, [S.l.], v. 14, n. 5, Oct. 2008, p. 379-384.
- COURIVAUD, C. et al. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. **Transplantation**, [S.l.], v. 83, n. 12, Jun. 2007, p. 1577-1581.
- CORRY, D. B.; TUCK, M. L. Glucose and insulin metabolism in hypertension. **American Journal of Nephrology**, [S.l.], v. 16, n. 3, Oct. 1996, p. 223-236.
- DEFRONZO, R. A. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. **Diabetes**, [S.l.], v. 28, n. 12, Dec. 1979, p. 1095-1101.
- DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **The American Journal of Physiology**, [S.l.], v. 237, n. 3, Sep. 1979, p. E214-E223.
- DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 14, n. 3, Mar. 1991, p. 173-194.
- DELGADO, P. et al. Unmasking glucose metabolism alterations in stable renal transplant recipients: a multicenter study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S.l.], v. 3, n. 3, Mar. 2008, p. 808-813.
- DE VRIES A. P. J. et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. **American Journal of Transplantation**, [S.l.], v. 4, May 2004, p. 1675-1683.
- EJERBLAD, E. et al. Obesity and risk for chronic renal failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, [S.l.], v. 17, n. 6, June 2006, p. 1695-1702.
- FAENZA, A. et al. Metabolic syndrome after kidney transplantation. **Transplantation Proceedings**, [S.l.], v. 39, n. 6, July/Aug. 2007, p. 1843-1846.
- FORD, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 28, n. 11, Nov. 2005, p. 2745-2749.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **The Journal of the American Medical Association**, [S.l.], v. 287, n. 3, Jan. 2002, p. 356-359.

FRIEDEWALD W. T.; LEVY R. J.; FREDRICKSON D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, [S.l.], v. 18, n. 6, June 1972, p. 499-502.

GRESS T. W. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 342, n. 13, Mar. 2000, p. 905-912.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, [S.l.], v. 112, n. 17, Oct. 2005, p. 2735-2752.

GRUNDY, S. M. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome? **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v. 80, n. 1, July 2004, p. 1-2.

HJELMESAETH, J. et al. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 24, n. 12, Dec. 2001, p. 2121-2126.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models & Mechanisms**, [S.l.], v. 2, n. 5-6, May/June 2009, p. 231-237.

JOHNSON, D. W. et al. Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification. **Nephrology**, [S.l.], v. 12, n. 4, Aug. 2007, p. 391-398.

K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, [S.l.], v. 39, n. 2, Feb. 2002, p. S1-S266.

KEEP: Kidney Early Evaluation Program. Annual Data Report. **American Journal of Kidney Diseases**, [S.l.], v. 45, Mar. 2005, p. 1-135.

KRAMER, H. et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the hypertension detection and follow-up program. **American Journal of Kidney Diseases**, [S.l.], v. 46, n. 4, Oct. 2005, p. 587-594.

KURELLA, M.; LO, J. C.; CHERTOW, G. M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. **Journal of the American Society of Nephrology**, [S.l.], v. 16, n. 7, July 2005, p. 2134-2140.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Annals of Internal Medicine**, [S.l.], v. 130, n. 6, Mar. 1999, p. 461-470.

LESLIE, E. R. Metabolic syndrome: historical perspectives. **The American Journal of the Medical Sciences**, [S.l.], v. 330, n. 6, Dec. 2005, p. 264-268.

LINDSAY, R. S.; HOWARD, B. V. Cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. **Current Diabetes Reports**, [S.l.], v. 4, n. 1, Feb. 2004, p. 63-68.

LOPES, H. F. Síndrome metabólica: aspectos históricos, prevalência, e morbidade e mortalidade. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, [São Paulo], v. 14, n. 4, jul./ago. 2004, p. 539-543.

MEDINA, J. et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. **Diabetes Care**, [S.l.], v. 27, n. 8, Aug. 2004, p. 2057-2066.

MEIER-KRIESCHE H. U. et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. **American Journal of Transplantation**, [S.l.], v. 4, n. 3, Mar. 2004, p. 378-383.

NAGANUMA, T. et al. The prevalence of metabolic syndrome in japanese renal transplant recipients. **Nephrology**, [S.l.], v. 12, n. 4, Aug. 2007, p. 413-417.

NAKAZONE, M. A. et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios NCEP-ATPIII e IDF. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.l.], v. 53, n. 5, set./out. 2007, p. 407-413.

OGDEN, C. L. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. **The Journal of the American Medical Association**, [S.l.], v. 295, n. 13, Apr. 2006, p. 1549-1555.

PORRINI, E. et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, [S.l.], v. 48, n. 1, July 2006, p. 134-142.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insuline resistance in human disease. **Diabetes**, [S.l.], v. 37, n. 12, Dec. 1988, p. 1595-1610.

RIKE, A. H. et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. **Clinical Transplantation**, [S.l.], v. 22, n. 2, Mar. 2008, p. 229-235.

ROMÃO JR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, n. 3, ago. 2004, p. 1-3.

SESSA, A. et al. Immunosuppressive agents and metabolic factors of cardiovascular risk in renal transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, [S.l.], v. 41, n. 4, May 2009, p. 1178-1182.

SHARMA A. M. et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. **Hypertension**, [S.l.], v. 37, n. 2, Mar. 2001, p. 250-254.

SOLEZ K. et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). **American Journal of Transplantation**, [S.l.], v. 7, n. 3, Mar. 2007, p. 518-526.

SOUZA F. C. M. et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Brazilian renal transplant recipients. **Transplantation proceedings**, [S.l.], v. 39, n. 2, mar. 2007, p. 446-448.

TANAKA, H. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. **Kidney International**, [S.l.], v. 69, n. 2, Jan. 2006, p. 369-374.

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**, [Dallas], v. 106, Sep. 2002, p. 3143-3421.

VUORINEN-MARKKOLA H.; YKI-JÄRVINEN H. Hyperuricemia and insulin resistance. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S.l.], v. 78, n. 1, Jan. 1994, p. 25-29.

WAHBA, I. M.; MAK, R. H. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [S.l.], v. 2, n. 3, May 2007, p. 550-562.

YAFFE, K. et al. The metabolic syndrome, inflammation and risk of cognitive decline. **The Journal of the American Medical Association**, [S.l.], v. 292, v. 18, n. 2237-2242, Nov. 2004.

APÊNDICE

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 – Identificação do responsável pela execução da pesquisa:

Nome: Ana Paula Simões Ferreira Teixeira

Título: Graduação em Medicina e Especialização em Nefrologia – Universidade Federal de Juiz de Fora.

Endereço do pesquisador: Rua José Lourenço Kelmer 1.300, Bairro São Pedro, Juiz de Fora, MG

Telefones de contato do pesquisador: (24) 2442-7147 (24) 8115-0151

Coordenador do Projeto: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos PhD

Endereço do coordenador: Fundação IMEPEN, Rua José Lourenço Kelmer 1.300, Bairro São Pedro, Juiz de Fora, MG

Telefones de contato do coordenador: 32 3216 2515

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa: Universidade Federal de Juiz de Fora – Pró-Reitoria de Pesquisa (Propesq) – Campus Universitário s/nº - Bairro Martelos, Juiz de Fora – MG

Cep: 36030-900

Telefone: (32) 2102-3788

Colaborador: Gustavo Ferreira da Mata

Título: Graduação em Medicina – Universidade Federal de Juiz de Fora

Informações ao participante ou responsável:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo identificar quantos pacientes transplantados renais do ambulatório da Fundação IMEPEN têm síndrome metabólica. Essa síndrome se caracteriza por excesso de peso, pressão alta, açúcar elevado e gordura alterada no sangue. O rim transplantado tende a funcionar menos ao longo dos anos e há maior risco de doenças no coração em pacientes que preencham critérios para o diagnóstico desta síndrome. A intenção deste estudo é determinar a extensão deste problema no nosso ambulatório, para que, no futuro, possamos atuar preventivamente.

1. Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o procedimento:
 - Num dia em que você vier a uma consulta de rotina no ambulatório de transplante renal da Fundação IMEPEN, colheremos uma pequena quantidade de seu sangue (cerca de 10mL), em jejum. Serão dosadas “substâncias”, que permitirão avaliar a quantidade de açúcar

(glicemia), de gorduras (colesterol e triglicerídeos), de ácido úrico e creatinina (função renal) no seu sangue. A coleta de sangue será realizada por um profissional de saúde da nossa equipe. Esse procedimento poderá causar dor local temporária. Eventualmente, poderá aparecer uma mancha vermelha localizada, que, depois, se tornará arroxeadada, então amarelada e, por fim, em menos de sete dias, desaparecerá. Caso você precise, poderemos passar um remédio para tratar a dor e orientar quanto aos cuidados locais.

- A seguir, você será convidado a responder a um questionário, contendo perguntas sobre: seus **dados pessoais** (idade, tabagismo, história de doença cardíaca, história familiar de Diabetes Mellitus, se mulher – se já entrou na menopausa ou não, se tem hepatite C), seu **tratamento dialítico prévio** (qual o tipo de diálise que fez antes de transplantar e por quanto tempo ou se transplantou antes de fazer diálise), o seu **transplante renal** (data da cirurgia, se o rim funcionou ou não imediatamente), o seu **doador** (idade, grau de semelhança genética com você), as **medicações** que você está usando, as **infecções** que você já teve e se você já fez alguma biópsia renal (se o médico já retirou com uma agulha um pequeno pedaço do seu rim transplantado para estudar no microscópio). Caso você não saiba responder a qualquer uma das perguntas, o pesquisador irá procurar em seu prontuário (pasta onde estão arquivadas todas as suas consultas e exames) todas as informações necessárias para o preenchimento deste questionário.
 - Ainda no mesmo dia, mediremos a sua pressão arterial, a circunferência da sua cintura, sua altura e seu peso.
 - Todos esses procedimentos serão realizados nas dependências da Fundação IMEPEN.
2. Você poderá se recusar a participar da pesquisa e poderá abandonar o procedimento em qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo.
 3. A sua participação como voluntário não lhe trará nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza, podendo se retirar do projeto em qualquer momento, sem prejuízo a V. Sa.
 4. A sua participação não implica riscos por estar participando do protocolo.
 5. Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo reservado ao participante ou seu responsável o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometê-lo.
 6. Na apresentação dos resultados, não serão citados os nomes dos participantes.

7. Este TCLE será assinado em duas vias, sendo que uma será entregue a você (participante ou responsável) e a 2ª via será arquivada com o pesquisador.

Confirmando ter conhecimento do conteúdo deste termo. A minha assinatura abaixo indica que concordo em participar desta pesquisa e por isso dou meu consentimento.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20____.

Nome do paciente: _____

Endereço: _____

Assinatura: _____

Nome do pesquisador: Ana Paula Simões Ferreira Teixeira

Assinatura: _____

APÊNDICE B

Paciente nº: _____

Ferramenta de Pesquisa:

Estudo: Prevalência da síndrome metabólica e os fatores de risco associados em receptores de transplante renal.

Critérios de inclusão: Pacientes adultos com mais de seis meses após TX renal.

Critérios de Exclusão: Pacientes com DM pré-TX

Pacientes portadores de doenças infecciosas ou inflamatórias em atividade e/ou neoplásicas.

Nome: _____

Data de nascimento: __/__/____. Idade: ____.

Gênero: _____

Grupo étnico: _____

Doença de base: _____

Tabagista: ()sim ()não

Em mulher, menopausa: ()sim ()não

HCV+: ()sim ()não

Coronariopatia prévia ao transplante: ()sim ()não

História familiar de DM: ()sim ()não

Transplante preemptivo? () sim () não, fez ()HD ()DP

Tempo de tratamento dialítico: ____ (meses)

Data do Transplante: __/__/____

Tempo pós-TX: _____

Funcionamento imediato do enxerto? ()sim ()não

Já fez outro(s) TX renal previamente ()sim ()não

Doador:

Idade do doador: ____.

HLA I() II() III() Match:___/6.

Anti-hipertensivos em uso:

- () IECA qual? _____ dose: _____
- () BRA qual? _____ dose: _____
- () β -bloqueador: qual? _____ dose: _____
- () bloq de canais de cálcio: qual? _____ dose: _____
- () alfa-bloqueadores: qual? _____ dose: _____
- () diuréticos tiazídicos: qual? _____ dose: _____
- () diuréticos de alça: qual? _____ dose: _____

Imunossupressão:

- Esquema atual:

- () tacrolimus dose: _____
- () ciclosporina dose: _____
- () sirolimus dose: _____
- () corticoesteroide dose: _____
- () azatioprina dose: _____
- () MMF dose: _____
- () micofenolato sódico _____

- Outras medicações:

- () estatina: qual? _____ dose: _____
- () hipoglicemiante oral: qual? _____ dose: _____
- () insulino terapia dose: _____
- () fibratos: qual? _____ dose: _____
- () ác. nicotínico dose: _____

Episódios de RA:

- () não () sim

Medicação usada:

- () MP () outra _____ dose: _____

Nefropatia crônica do enxerto (comprovada por BX):

- () não () sim

Infecções por CMV?

- () não () sim

Outras infecções prévias, que sugeriram excesso de imunossupressão:

() não () sim

Quais? _____

Exame físico:

PAS (1ª aferição): _____ PAS (2ª aferição): _____ PAS (3ª aferição): _____

PAD (1ª aferição): _____ PAD (2ª aferição): _____ PAD (3ª aferição): _____

Circunferência abdominal (cm): _____

Altura (m): _____

Peso (kg): _____ (atual)

Parâmetros laboratoriais:

| | | | | | | |
|-----------|-----|------------|-----|------------|-----|-----------------|
| Glicemia: | TG: | LDL: | CT: | Ác. úrico: | Cr: | ClCr (MDRD): |
| CsA: | FK: | Sirolimus: | | | | |

⇒ Diagnóstico de Síndrome Metabólica: Pelo menos três dos seguintes critérios:

() circunferência abdominal

Mulher: $\geq 88\text{cm}$ Homem: $\geq 102\text{cm}$ () TG $\geq 150\text{mg\%}$ ou uso de drogas hipolipemiantes com o propósito de se reduzir os níveis de triglicerídeos.() Mulher: HDL $< 50\text{mg\%}$ Homem: $< 40\text{mg\%}$ ou em uso de medicações hipolipemiantes com o propósito de elevação do HDL.() PA $\geq 130/85\text{mmHg}$ ou medicações anti-hipertensivas.() glicemia de jejum $\geq 100\text{mg\%}$.

ANEXOS

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 163/2007

Protocolo CEP-UFJF: «1082.128.2007» **FR:** «132687» **CAAE:** «1147.0.000.180-07»

Projeto de Pesquisa: "Prevalência da Síndrome Metabólica e os fatores de risco associados em receptores de transplante renal"

Versão do Protocolo e Data: «16/08/07»

Area Temática: «Grupo III»

Pesquisador Responsável: Ana Paula Simões Ferreira Teixeira

TCLE: «21/06/07»

Pesquisadores Participantes: Marcus Gomes Bastos e Rogério de Paula Baungratz

Instituição: Fundação IMEPEN

Sumário/comentários do protocolo:

- O estudo se justifica científica e socialmente, pois, dentre outras justificativas, destaca-se que "em nosso meio, não existem dados sobre a prevalência da Síndrome Metabólica em receptores de transplante renal, bem como de seu impacto na sobrevida do enxerto e mortalidade cárdio-vascular desta população. (...)".
- A revisão de literatura apresentada é suficiente para fundamentar o problema estudado. As referências e citações são apresentadas paradigmaticamente.
- Os objetivos do estudo são: "Principal: Estabelecer a prevalência da Síndrome Metabólica em receptores de transplante renal em acompanhamento no ambulatório de Nefrologia da Fundação IMEPEN. Secundário: Identificar os fatores de risco correlacionados a Síndrome Metabólica nesta população específica".
- O método proposto é adequado para atingir os objetivos estabelecidos. "Os pacientes serão submetidos à coleta de sangue, entrevista e exame físico direcionados ao estudo, além de eletrocardiograma ao repouso". Os procedimentos de coleta, armazenamento e descarte de material biológico foram descritos suficientemente.
- Quanto à amostra, "serão objeto deste estudo os pacientes transplantados renais há mais de 6 meses e que mantenham acompanhamento ambulatorial regular. Serão excluídos os pacientes previamente diabéticos e aqueles com qualquer doença neoplásica e/ou infecciosa em atividade". Os critérios de dimensionamento da mesma foram descritos.
- O centro participante no Brasil é o IMEPEN.
- O orçamento detalhado e o responsável pelo financiamento da pesquisa foram apresentados adequadamente.
- O cronograma apresenta as atividades da pesquisa distribuídas ao longo de meses, sendo que a coleta de dados está prevista para ocorrer entre outubro de 2007 e março de 2008, sendo a pesquisa concluída em janeiro de 2009.
- O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito, faz uma descrição suficiente dos procedimentos, explicitando os riscos e desconfortos esperados, o ressarcimento de despesas, a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, informa o sujeito da pesquisa sobre reações adversas, forma do sujeito fazer contatos com o pesquisador informando que está de acordo com a Res. 196/96 CNS.
- Os pesquisadores possuem qualificação suficiente para conduzirem o estudo proposto. Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa.
- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela **aprovação** do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado
Juiz de Fora, 02 de agosto de 2007


Prof. Dra. Angélica Mariã Gollner
Coordenadora – CEP/UFJF

| |
|--------------------------|
| RECEBI |
| DATA: ____ / ____ / 2007 |
| ASS: _____ |