

ALEXANDRE TORTOZA BIGNELLI

**IMPACTO DO TRANSPLANTE RENAL EM MARCADORES DE
RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

CURITIBA

2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ALEXANDRE TORTOZA BIGNELLI

**IMPACTO DO TRANSPLANTE RENAL EM MARCADORES DE
RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada para apreciação e parecer da comissão examinadora, como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR

Orientador: Roberto Pecoits-Filho

CURITIBA

2005

BIGNELLI Alexandre Tortoza.// *Impacto do Transplante Renal em Marcadores de Risco para Doença Cardiovascular em Pacientes com Doença Renal Crônica.*// Curitiba, 2005.//73p.//(Dissertação- Mestrado- Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica do Paraná).

ORIENTADOR: Dr. Roberto Pecoits-Filho

Descritores:1. Marcadores de risco cardiovascular 2. Doença Renal Crônica 3. Transplante renal 4. Função Renal

Para Guilherme e Mariana com amor

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Fabiane, obrigado por estar sempre a meu lado, obrigado por dedicar-se a nossos filhos com tanto amor e carinho, obrigado por ter-se abdicado de muitas coisas nos últimos meses para que tivesse o tempo necessário para escrever essa Tese. Te amo.

Aos meus dois filhos, Guilherme de 5 anos e Mariana de 3 anos. Quem sabe um dia possam entender os momentos em que seu pai não pode estar com vocês; brincando, desenhando, assistindo seus desenhos favoritos... Amo vocês.

Aos meus pais: José e Antônia, que mesmo de longe sempre me deram o apoio necessário para não desistir. Amo vocês.

Aos meus irmãos: Jabá e Ma por me apoiarem. Amo vocês.

Ao Professor Dr. Roberto Pecoits, meu orientador, por sua confiança, por sua disposição, por sua inteligência e por sua capacidade de pesquisa. Provavelmente não teria conseguido sem "você". Meu muito obrigado.

Ao Professor Dr. Miguel Carlos Riella, pelas oportunidades oferecidas e pela confiança.

Ao Professor Dr. Waldemiro Gremski, Diretor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, obrigado pelo incentivo a Pesquisa.

Aos pacientes, pela colaboração e confiança.

Aos Dr. Silvio H. Barberato, Dra. Sônia Perreto e Dra. Marta Nascimento, sempre dedicados na realização dos exames. Obrigado pela presteza e pelo apoio a pesquisa.

Aos médicos do Tx do Hospital Evangélico, Fabiana e Ricardo, por permitirem que partilhasse do Serviço, viabilizando este trabalho. Meu muito obrigado.

A Mestre Simone Gonçalves, pela amizade e pelas dicas preciosas (sempre bem-vindas). Obrigado pela paciência em me ajudar. Você foi demais.

A minha melhor amiga, Luciana Percegon, pela espontaneidade, vontade de trabalho e franqueza. Valeu pela torcida. A próxima será você!

Às enfermeiras e técnicos de Enfermagem do Serviço de Transplante Renal do Hospital Evangélico, por me ajudarem na marcação de exames e pela sua dedicação aos pacientes.

As secretárias do Serviço de Transplante, em especial a Eliandra, por me ajudarem com marcação de exames, convocação de pacientes e coletas de dados. Meu muito obrigado.

A ‘nossa’ secretária da pós, Fernanda, pela dedicação e disposição em ajudar. Você é a pessoa certa no lugar certo. Sua paciência é invejável.

À Fundação Pró-Renal e ao CEPEC, por tornarem esse estudo possível.

SÚMARIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	13
3. ARTIGO:.....	14
4. DISCUSSÃO.....	47
5. CONCLUSÕES.....	53
6. REFERÊNCIAS	54
7. ANEXOS.....	63
7.1 Aprovação da comissão de ética e pesquisa	64
7.2 Artigo publicado na revista ‘‘BLOOD PURIFICATION’’: <i>Impact Of Residual Renal Function On Volume Status In Chronic Renal Failure</i>	65
7.3 Artigo publicado na revista ‘‘THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY’’: <i>Effect Of Preload Reduction By Hemodialysis On Left Atrial Volume And Echocardiographic Doppler Parameters In Patients With End-Stage Renal Disease</i>	66

LISTA DE ABREVIATURAS

CV	- Cardiovascular
DCV	- Doença cardiovascular
DRC / CKD	- Doença renal crônica (<i>chronic kidney disease</i>)
DMPT	- Diabetes Mellitus pós-transplante
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HDL:	- Lipoproteína de alta densidade (<i>high density lipoprotein</i>)
HVE	- Hipertrofia de ventrículo esquerdo
IMC	- Índice de Massa Corporal (body mass index)
LDL:	- Lipoproteína de baixa densidade (<i>low density lipoprotein</i>)
PCR / CRP	- Proteína C-reativa (<i>C-reactive protein</i>)
TFG / GFR	- Taxa de filtração glomerular (<i>glomerular filtration rate</i>)
Tx	- Transplante Renal (<i>Kidney transplant</i>)

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular (CV) é a principal causa de morte nos pacientes com insuficiência renal crônica. O Transplante renal (Tx) apresenta uma redução de mortalidade CV quando comparado à população em diálise, porém ainda é extremamente alta quando comparado à população geral.

Método: Nós analisamos o impacto da correção da uremia, através do Tx, nos fatores de risco cardiovasculares, bem como verificamos as interações entre esses fatores. Este é um estudo prospectivo que incluiu 38 pacientes submetidos à Tx com doador vivo (50% masculinos e com média de idade de 36 anos) avaliados no período de 3±1 e 9±2 meses.

Resultados: A prevalência de sobrepeso aumentou de 29% para 58% pós-transplante ($p<0.001$). A obesidade e a dislipidemia foram correlacionados, significativamente, com inflamação. A média de pressão sistólica (PS) e diastólica (PD) caíram significativamente depois do transplante (PS 148 ± 27.6 x 126 ± 12.7 , PD 89.5 ± 14.3 x 78.7 ± 14.1 mmHg). Houve um aumento significativo do colesterol total, LDL, triglicérides e hematócrito. Não houve mudança nos níveis de HDL. Após 9 meses o fibrinogênio teve redução significativa (394 ± 91 mg/dL x 366 ± 100 mg/dL). Em adição, observamos mudanças significativas nos parâmetros de Hipertrofia Ventricular Esquerda (índice de massa ventricular esquerda 293.7 ± 116 x 241.1 ± 96.7) e diâmetro de septo (1.2 ± 0.24 x 1.1 ± 0.2). Os pacientes que no seguimento apresentavam uma menor Taxa de Filtração Glomerular (TFG), apresentaram maiores níveis de LDL colesterol (128 ± 7 x 99 ± 7 mg/dL; $p<0.05$) e fibrinogênio (399 ± 21 x 332 ± 22 mg/dL; $p<0.05$) quando comparados aos pacientes com maior TFG. De acordo, houve uma correlação negativa entre fibrinogênio e TFG ($r=-0.42$; $p<0.01$).

Conclusão: Muitos dos fatores de risco estudados melhoraram após o transplante renal, o que poderia justificar o impacto positivo do transplante no desenvolvimento de doença cardiovascular. Entretanto, alguns fatores de risco sofreram impacto negativo como obesidade, diabetes e dislipidemia. A inflamação e a dislipidemia foram correlacionadas a disfunção renal pós-transplante, sugerindo que uma completa restauração da função renal poderia ter um impacto na redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com doença renal crônica submetidos ao transplante renal.

ABSTRACT

Background: Kidney transplant (Tx) patients present a reduced cardiovascular (CV) mortality in comparison to the dialysis population, but in comparison to the general population is still several-fold higher.

Methods: We studied risk factors for CV disease in a group of 38 patients (50% males, median age of 36 years) who underwent a living donor Tx at the baseline and after 3±1 and 9±2 months.

Results: The prevalence of overweight increased from 29% to 58% after transplant ($p<0.001$). The mean systolic blood pressure decreased significantly after the transplant (148 ± 27.6 mmHg vs 126 ± 12.7 mmHg). There was a significant increase in LDL (97 ± 30 vs 114 ± 35) and hematocrit ($33.8\pm 4.4\%$ to $42\pm 5.7\%$) levels and a significant reduction in fibrinogen levels (394 ± 91 mg/dL vs 366 ± 100 mg/dL) after 9 months as compared to the baseline. Obesity and dyslipidemia were significantly correlated with inflammation. Significant changes in left ventricle mass index (293 ± 116 vs 241 ± 96) were observed after the Tx. Patients with a low GFR in the follow up evaluation presented higher LDL (128 ± 7 vs 99 ± 7 mg/dL; $p<0.05$) and higher fibrinogen levels (399 ± 21 vs 332 ± 22 mg/dL; $p<0.05$) compared to patients with a high GFR.

Conclusion: Most of the risk factors analyzed improved after the renal transplant, which could justify the positive impact of Tx on the development of CV disease. Inflammation and dyslipidemia were related to renal dysfunction after the Tx, suggesting that complete restoration of renal function may have an impact on reducing CV mortality in CKD patients treated with renal transplant.

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços conquistados nos últimos anos no cuidado do paciente portador de doença renal crônica (DRC), a mortalidade deste grupo de pacientes permanece muito alta quando comparado à população geral. A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morbimortalidade em pacientes com insuficiência renal crônica sob tratamento dialítico [1-3] ~~{Lindner, 1974 #10; Ma, 1992 #11; Lameire, 1994 #12}~~, com uma taxa de mortalidade anual de aproximadamente 9%, o que representa 10 a 20 vezes as taxas para a população geral, mesmo quando ajustadas para idade, sexo e presença de diabetes mellitus [4], mortalidade que parece ser amenizada em pacientes que realizam o transplante renal ~~{Foley, 1998 #19; Foley, 1998 #1}~~. Há diversos motivos para explicar este marcante aumento na mortalidade relacionada ~~a~~ à doença DCV em pacientes com DRC. Primeiramente, os pacientes com DRC ~~em~~ têm uma alta incidência de fatores de risco tradicionais, como idade avançada, obesidade, diabetes, hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) e dislipidemia [5] ~~{Levey, 1998 #59}~~. Estes fatores de risco tradicionais sozinhos, ~~entretanto,~~ entretanto, não conseguem prever na totalidade o elevado índice de ~~doença~~ DCV nestes pacientes, indicando que outros marcadores de risco devem contribuir para esta alta morbidade cardiovascular. Dentre potenciais fatores de risco relacionados a DRC destacam-se a anemia, a desnutrição, a inflamação crônica e os distúrbios do metabolismo mineral. Estes marcadores ~~de risco não tradicionais~~ são extremamente prevalentes na população com DRC e poderiam, juntamente com os ~~fatores de~~ fatores de risco de risco tradicionais justificar o ~~elevado índice de DCV~~ risco CV observado na DRC nesta população. Um dos maiores desafios da nefrologia atual consiste na identificação de fatores associados a um maior risco de desenvolvimento de DCV em pacientes com DRC e seus papéis na fisiopatologia desta importante complicação da insuficiência renal.

Aspectos epidemiológicos da doença renal crônica e da terapia substitutiva da função renal

A DRC consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins. ~~De acordo~~ Segundo ~~com~~ as diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia [6] ~~{Romão J, #0}~~, a DRC ~~pode~~ deve ser classificada em estágios de 1 a 5, de acordo com a medida da taxa de filtração glomerular (TFG). Pacientes com DRC no estágio 5 apresentam disfunção renal importante e necessitam de terapia substitutiva da função renal. A DRC constitui um importante

problema de saúde pública em todo o mundo. Segundo estimativas recentes, no Brasil existem cerca de 10 milhões de brasileiros com DRC em todos os estágios, sendo que cerca de 65 mil pacientes em estágio final, recebendo terapia substitutiva de função renal.

A escolha da terapia de substituição da função renal para um determinado paciente vai depender da situação clínica, aspectos físicos e psicológicos do mesmo. Atualmente, as opções de terapia substitutiva da função renal são a diálise peritoneal, a hemodiálise e o transplante renal (com doador vivo ou doador cadáver). O transplante renal é considerado a melhor opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica, tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico. Alguns estudos observaram que pacientes que receberam um transplante renal tiveram taxas maiores de sobrevida quando comparados a pacientes em diálise [7] {Johnson, 2000 #15}. Também se observou que pacientes com menor tempo de diálise pré-transplante, tiveram sobrevida maior pós-transplante [8] {Cosio, 1998 #16}. No ano de 2004 foram realizados no Brasil 3.332 transplantes renais. A porcentagem de pacientes ativos em lista de espera varia entre 25 a 30% dos pacientes em terapia renal substitutiva (atualmente cerca de 21.000 pacientes). A cada ano e aproximadamente 120 pessoas por milhão de habitantes são diagnosticadas com DRC. Neste contexto, a taxa ideal de transplantes por ano seria em torno de 60 pacientes por milhão (50 a 60 % dos novos pacientes e em torno de 55 pacientes por milhão de retorno à diálise).

Doença cardiovascular em pacientes transplantados renais

Da mesma forma que o observado nos pacientes em diálise, quando um transplantado renal é comparado uma pessoa com idade e sexo semelhantes sem doença renal crônica, o risco relativo de óbito por um evento cardiovascular é muitas vezes superior ~~de aproximadamente 10 vezes nos pacientes transplantados~~ [9, 10] {Foley, 1998 #1}. Com o aumento da sobrevida do transplante renal, mortalidade tem se tornado uma importante causa de perda do transplante, particularmente após o primeiro ano do transplante {Foley, 1998 #1; [11, 12] Kasiske, 1996 #2; Lindholm, 1995 #3}. Em um estudo realizado por Lindholm, morte foi a mais freqüente causa de perda do enxerto após o primeiro ano do transplante tanto com doador cadavérico como com doador vivo; [12] {Lindholm, 1995 #3}. Outros estudos também mostraram que DCV foi a principal causa de

óbito e conseqüente perda do enxerto nos receptores de transplante renal [12, 13] ~~(Lindholm, 1995 #3; Ojo, 2000 #4)~~. Apesar desta observação, os pacientes em diálise apresentam morbidade e mortalidade cardiovascular (CV) maior quando comparados a pacientes transplantados. De acordo com o USRDS (do inglês *United States Renal Data System*) de ~~1999~~2005, a ~~doença~~DCV foi responsável por ~~_32% dos óbitos em pacientes em diálise e 15%~~ 30% das mortes em transplantados, sendo que a prevalência sobe para 43% quando se desconsidera as causas de mortalidade não conhecidas [14] ~~-, 1999 #5~~.

Há pelo menos duas principais razões que explicariam a diferença de risco de ~~doença~~DCV em pacientes transplantados renais comparados aos pacientes em diálise. Pacientes em diálise são selecionados para lista de espera e muitos vão a óbito por ~~doença~~DCV antes de transplantar [15] ~~(Wheeler, 1999 #9)~~. Porém, também é possível que o risco CV no paciente transplantado ~~transplantado~~ diminua ~~diminui~~ devido ~~ao fato de que o transplante renal~~ ao fato de que o transplante promove mudanças em vários marcadores de risco associados à ~~doença~~DCV. Alguns destes marcadores associados ao maior risco CV podem melhorar após o transplante renal, enquanto outros persistem ou até pioram após o transplante, em parte devido ao uso de drogas imunossupressoras como ~~corticosteróides~~ corticosteróide, inibidores de calcineurina ou novos agentes como ~~sirolimos~~ sirolimus. Uma análise ampla e conjunta das modificações que ocorrem nos marcadores de risco CV (tradicionais e peculiares da DRC) poderia promover um melhor entendimento dos alvos de estratégias de prevenção da ~~doença~~DCV no transplantado e conseqüentemente promover melhora na morbi-mortalidade desta população.

Fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular no paciente transplantado renal

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é bastante prevalente na população de pacientes com DRC e permanece elevada nos pacientes em tratamento dialítico. Ela HAS é considerada fator de risco para HVE, disfunção diastólica e insuficiência cardíaca congestiva e; o bom controle da HAS pode promover sua regressão destes achados patológicos. O foco do tratamento no controle da pressão sistólica parece ser a estratégia mais prudente para melhorar a condição cardiovascular dos pacientes em hemodiálise [16], dado que, o controle da HAS nestes pacientes está associado a melhor sobrevida [17].

Hipertensão arterial sistêmica Da mesma forma, a HAS (HAS) é uma complicação freqüente dos transplantes em geral. A incidência varia conforme o órgão transplantado, e sofreu um significativo aumento após a introdução da ciclosporina, que aumenta a pressão arterial em voluntários saudáveis e pacientes não transplantados [18] ~~{Deray, 1992 #52}~~. Nos pacientes transplantados renais em uso de ciclosporina, a expectativa de se tornarem hipertensos variou de 67 a 90%, enquanto que naqueles que transplantaram antes da introdução da droga a expectativa foi de 45 a 55% [19-~~{Zeier, 1998 #99}~~ ~~{Textor, 1994 #100}~~ 21] ~~{Sorof, 1999 #101}~~. Provavelmente o mecanismo mais comum para desenvolvimento de HAS envolve a vasoconstrição da arteríola aferente e conseqüente diminuição da filtração glomerular e excreção de sódio. O ~~taerolimo~~ tacrolimus também está associado à HAS, entretanto induz menor vasoconstrição sistêmica comparada a ciclosporina. O uso de inibidores de calcineurina e ~~eorticosteróides~~ corticosteróide como imunossupressores tem um importante papel na HAS pós-transplante, mas não são os únicos responsáveis. Outros fatores como disfunção do enxerto, estenose da artéria renal do rim transplantado, doença renal do doador, ganho de peso e presença dos rins primitivos, podem contribuir para HAS [22] ~~{Luke, 1991 #53}~~. Portanto, a HAS é comum em transplantados renais a despeito da normalização da função renal e resolução da sobrecarga crônica de volume. Por outro lado, a nefropatia crônica do enxerto (composta por deterioração estruturais e funcionais do enxerto) pode afetar o transplante a partir do primeiro mês de pós-operatório, e envolve fatores imunológicos e não imunológicos. Dentre os fatores não imunológicos, a HAS é a causa mais freqüente [23 ~~{Frei, 1995 #103}~~, 24]. ~~Aakhus relatou que a HAS foi um fator de risco significativo e independente para doença cardiovascular nos pacientes transplantados~~ ~~{Aakhus, 1999 #105}~~. Portanto, transplantados renais com HAS podem, potencialmente, ser considerados de alto risco tanto para falência crônica do enxerto quanto para morte prematura ou morbidade devido à doença cardiovascular. Apesar da grande influência na sobrevida do enxerto e do paciente, há relatos de que a HAS não é adequadamente controlada na população de transplantados [24].

Alterações miocárdicas funcionais como hipertrofia de ventrículo esquerdo ~~(HVE)~~, disfunção sistólica, (encurtamento percentual diminuído ou redução da fração de ejeção) e dilatação de ventrículo esquerdo são freqüentemente encontradas em pacientes com DRC desde os estágios mais precoces de disfunção renal. Cerca de 85% dos pacientes com DRC apresentam

algum grau de HVE no início do tratamento dialítico, sendo que 41% apresentam HVE concêntrica, 28% dilatação ventricular esquerda e 16% disfunção diastólica [25] ~~{Parfrey, 1996 #106}~~. O risco para HVE aumenta 3% para cada 5ml/min de declínio na TFG nos pacientes pré-dialíticos e quase metade dos pacientes com TFG menor que 25ml/min apresentam HVE, enquanto ~~que~~ a prevalência é de 27% em pacientes com TFG maior que 50ml/min [26] ~~{Levin, 1996 #107}~~. ~~Ao lado da pobre função renal, em adição ao risco de HVE em pacientes com DRC (pré e pós diálise), estão a~~ Hipertensão hipertensão arterial e a anemia, juntamente com a diminuição da função renal são fatores determinantes da HVEa [27] ~~{Harnett, 1994 #108}~~. HVE está associada a um risco significativo para desenvolvimento, subsequente de insuficiência cardíaca e aumenta a mortalidade [28] ~~{London, 2001 #111}~~. O transplante renal parece ter uma influência positiva sobre a função miocárdica, dados que foi observada uma significativa redução da HVE em transplantados renais, diretamente relacionada à redução dos níveis de pressão sistólica e da melhora da função renal após o transplante [29]. Esse achado mostra que o estado urêmico e as alterações ~~hemodinâmicas, metabólicas e hormonal~~ estão hormonais estão associadas com a gênese da HVE na DRC ~~{Ferreira, 2002 #110}~~.

A obesidade é um outro fator que se relaciona com ~~uma nítida~~ a mortalidade CV na população de transplantados renais [30], e com frequência está associada a dislipidemia, HAS insulinoresistência e disfunção cardíaca e DM [31]. O tipo de obesidade que se associa a DCV é a obesidade andróide (avaliada pela relação cintura-quadril acima de 0,95 para homens e acima de 0,85 para mulheres). Outro meio de avaliar a obesidade é o índice de massa corpórea (IMC), classificando pacientes com sobrepeso (IMC entre 25 e 29), com obesidade (IMC entre 30 e 39,9) e com obesidade mórbida (IMC acima de 40). A obesidade é um problema importante no paciente com transplante renal, pois a prevalência é alta (cerca de 43% no primeiro ano do transplante) [32] ~~{Hrieik, 2001 #85}~~, bem como por ter um impacto negativo na sobrevida do paciente e do enxerto em longo prazo [33]. A investigação para doenças isquêmicas cardíacas pré-transplante deve ser agressiva nos pacientes obesos e é recomendada a redução de peso antes de transplantar [30] ~~{Modlin, 1997 #86}~~. A meta nutricional pós-transplante deve ser não apenas baseada em se prover uma adequada nutrição para uma boa cicatrização da ferida e anabolismo, mas também para prevenir infecções, minimizar os efeitos colaterais das medicações e prevenir o ganho excessivo de peso [34, 35].

Outro fator de risco para o desenvolvimento de DCV em pacientes transplantados é o tabagismo. A prevalência de tabagismo após o transplante está entre 25 e 40% [36-38]. É sabido que o tabagismo é fator de risco para câncer e DCV na população geral, parece lógico assumir que o tabagismo aumenta os riscos dessas complicações também na população transplantada renal. Alguns estudos já mostraram que o tabagismo resulta em complicações cardiovasculares, diminuem a sobrevida do paciente e do enxerto [38].

Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) é considerado o maior efeito colateral da terapia imunossupressora atual. A incidência geralmente está entre ~~33~~ e 19%, dependendo do regime imunossupressor, e chega a ~~16~~ e 20% com o uso do tacrolimus [39, ~~{Jindal, 1997 #71}~~40]~~{Jindal, 1994 #72}~~. A maioria dos pacientes desenvolve o DMPT nos primeiros três meses do transplante [40-~~{Jindal, 1994 #72}~~~~{Boudreaux, 1987 #73}~~42] na dependência de ~~{von Kiparski, 1990 #74}~~fatores predisponentes -como antecedente familiar, raça negra, idade avançada, transplante com doador cadáver, obesidade, instabilidade glicêmica entre quarto e sétimo pós-operatório e portadores de HLA B27 e A26 [43]~~{Jindal, 2000 #75}~~. Os corticosteróides, ciclosporina e ~~taerolimo~~tacrolimus são bem estabelecidos como drogas diabetogênicas, enquanto a azatioprina e novos agentes como micofenolato mofetil e ~~sirolimo~~sirolimus parecem causar menos efeito diabetogênico. Os corticosteróides induzem DMPT por uma série de mecanismos como a diminuição no número de receptores de insulina e sua afinidade, prejudicando a absorção periférica de glicose pela musculatura esquelética e suprimindo a produção endógena da insulina. É sabido que os corticosteróides causam DMPT primordialmente por induzirem a resistência à insulina [39, ~~{Jindal, 1997 #71}~~41]~~{Boudreaux, 1987 #73}~~, enquanto que os inibidores de calcineurina, ciclosporina e ~~taerolimo~~tacrolimus, causam DM por múltiplos mecanismos. A ciclosporina tem como ação diabetogênica a redução no volume de células beta pancreáticas, efeito tóxico direto e diminuição da síntese de secreção de insulina. O ~~taerolimo~~tacrolimus, em estudos animais, mostra dano direto nas células beta e prejudicam a síntese e secreção de insulina, enquanto estudos clínicos apontam para insulinoresistência e hiper-insulinismo [41, ~~{Boudreaux, 1987 #73}~~39~~{Jindal, 1997 #71}~~, 44]~~{Weir, 1999 #76}~~. A descontinuação ou redução das doses destes imunossupressores podem diminuir o impacto do DMPT. As conseqüências do ~~pobre~~ controle inadequado do DMPT podem ser graves. Na população geral está bem estabelecido que ~~à~~a hiperglicemia crônica está associada

com complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e doença cardiovascular [45]{2000 #77}. Um estudo prospectivo sobre os efeitos do DMPT na sobrevida do enxerto e do paciente descreveu que, no período de 12 anos pós-transplante, a sobrevida do enxerto foi de 48% nos pacientes com DM e de 70% nos não diabéticos [46]{Miles, 1998 #78} e a sobrevida do paciente não foi diferente. Adicionalmente a função renal em 5 anos de seguimento foi pior nos pacientes com DMPT comparados aos não diabéticos. DMPT pode aumentar gravemente o risco de morbidades por ~~doença~~ DCV e mortalidade para pacientes transplantados, sendo um importante preditor de ~~doença~~ doença isquêmica cardíaca [11]{Kasiske, 1996 #2}. O controle intensivo da glicemia é importante para diminuir a incidência e velocidade de progressão das complicações micro e macrovasculares a longo prazo [47]{, 1998 #84}. Mais especificamente, para os pacientes com DMPT associado ao corticosteróide, este deve ser reduzido. O manejo deve incluir também drogas hipoglicemiantes orais ou insulina e modificação da dieta. Para os pacientes com os inibidores da calcineurina, o manejo pode incluir a retirada dos corticosteróides e início ou manutenção de terapia insulínica ou hipoglicemiante orais. Para os pacientes, com intolerância a glicose e regime imunossupressor baseado no uso de ~~taerolimetacrolimus~~, as diretrizes incluem redução da prednisona para <5mg/dia e redução do ~~taerolimetacrolimus~~ para níveis abaixo de 10ng/dl. Como medida preventiva, para os casos de maior probabilidade de desenvolvimento de DMPT deve-se considerar o uso dos novos agentes imunossupressores não diabetogênicos como micofenolato mofetil e ~~sirolimosirolimus~~ [43]{Jindal, 2000 #75}.

A dislipidemia é outro fator de risco tradicional para DCV que é comum em transplantados renais, e estudos têm associado a dislipidemia à doenças ~~cardiovasculares pós-transplante~~ cardiovascular pós-transplante, bem como a disfunção crônica do enxerto [48]. A prevalência de anormalidades lipídicas pós-transplante é de cerca de 40 a 60% dos pacientes [49]{Donahoe, 1998 #166}. De fato, um estudo recente mostrou que 63% dos pacientes transplantados renais apresentavam colesterol sérico acima de 240mg/dl, 60% apresentavam LDL colesterol acima de 130mg/dl, 36% tinham nível de ~~triglicerídeo~~ triglicérides >200mg/dl, 12% tinham HDL <35mg/dl e 23% apresentavam níveis de lipoproteína (a) >30mg/dl [50]{Kasiske, 1998 #167}. Fatores que contribuem para anormalidades lipídicas nos pacientes transplantados incluem, obesidade, insuficiência renal, diabetes, proteinúria e uso de drogas anti-hipertensivas como beta-bloqueadores e diuréticos, e drogas imunossupressoras, especialmente prednisona,

ciclosporina e ~~sirolimus~~ sirolimus [51-53] ~~{Andany, 2001 #55}~~. Os corticosteróides podem aumentar a síntese hepática de VLDL e induzir insulinoresistência com conseqüente hiperinsulinemia compensatória, a qual pode ser responsável por seu efeito hiperlipêmico [54] ~~{Hricik, 1994 #168}~~. Uma relação significativa e positiva entre as doses de corticóides e hiperlipidemia tem sido demonstrado em pacientes transplantados renais [55-~~{Vathsala, 1989 #169}~~58] ~~{Cattran, 1979 #170}~~ ~~{Lowry, 1987 #172}~~, e níveis diminuídos de colesterol total e LDL -têm sido observados em pacientes transplantados com redução ou retirada da dose de corticosteróides [55,~~{Vathsala, 1989 #169}~~ 59] ~~{Hricik, 1992 #173}~~. Já a ciclosporina tem sido associada a hiperlipidemia em vários estudos envolvendo pacientes transplantados. Seu efeito pode causar alterações em lipídeos e lipoproteínas por se ligar a receptores de LDL colesterol e alterar sua atividade ou inibir a síntese de ácido biliar, apesar desses mecanismos não serem bem estabelecidos e outros mecanismos poderem estar envolvidos [49] ~~{Donahoo, 1998 #166}~~. Pacientes com imunossupressão baseada em uso de ~~taerolimustacrolimus~~ apresentam melhores controle dos níveis valores de lipídeos quando comparado a ciclosporina. Tratamentos baseados no uso de ~~sirolimussirolium~~ têm sido associados a elevados níveis de colesterol total e ~~triglicérideostriglicérides~~ significativamente maiores quando comparados ao uso de ciclosporina [60,~~{Groth, 1999 #174}~~ 61] ~~{Kahan, 1998 #175}~~. O mecanismo, pelo qual o ~~sirolimussirolium~~ eleva o colesterol total e ~~triglicérideostriglicérides~~ não está bem esclarecido. Finalmente o micofenolato mofetil parece não apresentar efeitos nos lipídeos e lipoproteínas séricas.

Marcadores de risco cardiovascular relacionado à uremia no paciente transplantado renal

Recentemente, uma série de marcadores de risco cardiovascular peculiares à insuficiência renal tem sido identificados, e os resultados de vários estudos apontam para um papel importante destes potenciais fatores de risco não tradicionais na gênese da DCV em DRC [62]. Primeiramente, é bem estabelecido o que a anemia é um fator de risco significativo para doença isquêmica cardíaca em pacientes com DRC e com insuficiência cardíaca [63, 64].- Também no grupo de pacientes transplantados, anemia é um marcador de risco para DCV [65]. Apesar desta observação, depois de um transplante renal, a hemoglobina aumenta gradualmente, normalizando-se entre oito e 12 semanas [66] ~~{Kessler, 1995 #88}~~. Entretanto, um número de

pacientes ainda permanece anêmico, a despeito da normalização da função renal, devido à deficiência na produção de eritropoietina ou por causa de resistência relativa da eritropoietina [67]{Nampoory, 1996 #89}. A causa mais freqüente da incompleta correção da anemia é a disfunção do enxerto. Porém imunossupressores como a azatioprina e micofenolato mofetil podem causar supressão da medula óssea. A anemia decorrente destes inibidores da síntese de purinas está usualmente associado com leucopenia e trombocitopenia, e ambos agentes podem, em raros casos, causar aplasia pura de célula vermelha [68, {Pruijt, 1996 #90}69]{Arbeiter, 2000 #91}. Inibidores da enzima de conversão de angiotensina e antagonista do receptor de angiotensina II podem também causar anemia, com redução de 10% ou mais nos níveis de hematócrito [70, {Gossmann, 1996 #92} 71]{Julian, 1998 #93}. A hipótese é que estes agentes podem diminuir IGF-1, o qual tem sido demonstrado um promotor de eritropoiese [72]{Morrone, 1997 #94}. Anemia associada à deficiência de ferro pode ser o primeiro sinal de hemorragia gastrointestinalgastrintestinal devido à úlcera ou malignidade. Desordens linfoproliferativa pós-transplante renal, leucopenia e outras doenças malignas podem ser causas, também, de anemia. Citomegalovírus está freqüentemente associado à anemia, entretanto, o diagnóstico é freqüentemente fácil devido o acompanhamento dos sintomas. Maior dificuldade tem sido o diagnóstico de infecção por parvovírus B-19, o qual pode causar anemia crônica e aplasia de célula vermelha pura [73]{Wong, 1999 #95}. Aumento significativo da creatinina sérica, associado com fragmentos eritrocitários, hiperbilirrubinemia indireta, diminuição ou ausência de haptoglobina, elevação sérica da LDH e reticulocitose podem ser sinais de síndrome hemolítico urêmico, a qual pode levar a perda do enxerto renal [74]{Muller, 1998 #96}.

Evidências surgidas a partir de alguns estudos sugerem que as desordens do metabolismo do cálcio e do fósforo estão associados fortemente a eventos cardiovasculares fatais e não fatais e todas as causas de mortalidade em pacientes em emodiálise [75]. Anormalidades no metabolismo do cálcio e do fósforo podem contribuir para calcificação vascular e o hiperparatireoidismo para disfunção cardíaca [76].- Os níveis elevados de paratormônio mantêm a reabsorção óssea e promovem aumento de cálcio e fósforo, importantes marcadores de alta mortalidade na população com DRC [77]{Epstein, 1996 #97}.

O transplante renal, por meio da normalização dos níveis séricos de cálcio e fósforo, da restauração a produção de calcitriol e da resolução da uremia, da acidose e do

hiperparatireoidismo secundário, corrige, na maioria dos pacientes as anormalidades do metabolismo mineral ósseo. Entretanto, em alguns casos há recuperação incompleta da função renal ou mesmo persistência do hiperparatireoidismo secundário. Cerca de 50% dos pacientes poderão desenvolver hipercalcemia nos primeiros três meses após o transplante, normalmente transitória e sem prejuízo para o enxerto. Uma pequena porcentagem cursará com hipercalcemia prolongada, além do primeiro ano do transplante, podendo evoluir para disfunção do enxerto, nefrocalcinose, pancreatite e calcificações vasculares. Por outro lado, cerca de 90% dos pacientes transplantados apresentam hipofosfatemia nos primeiros quatro meses após o transplante renal. Isto se deve a disfunção tubular do enxerto, hiperparatireoidismo secundário persistente e efeito de drogas imunossupressoras e diuréticas [78] ~~{Torres, 2002 #98}~~.

Finalmente, ~~Despite limitations (including retrospective design; noncurrent study era; and lack of serial calcium, phosphorus, and PTH measurements), this study suggests that disorders of calcium homeostasis are associated with fatal and nonfatal cardiovascular events and all cause mortality in hemodialysis patients~~

um importante marcador de risco para ~~doença~~ DCV recentemente relatado é a presença de uma resposta inflamatória sistêmica crônica e sustentada. Por isso, o monitoramento da atividade inflamatória vem sendo popularizado e os estudos publicados são consistentes ao mostrar a associação entre níveis elevados de marcadores de inflamação sistêmica e alta mortalidade cardiovascular [79]. Sinais de atividade inflamatória podem ser observados nas fases iniciais da DRC e níveis elevados dos mediadores inflamatórios estão associados com baixa sobrevivência destes pacientes [79] ~~{Stenvinkel, 2003 #66}~~. A PCR, é a principal e mais estudada proteína de fase aguda (PFA) da resposta inflamatória e relacionada significativamente com eventos coronarianos futuros na população em geral [80, 81] ~~{Lagrand, 1999 #67}~~. A PCR é o protótipo das PFA produzida pelo fígado sobre o controle de várias citocinas pró-inflamatórias, interleucina-6 (IL-6), interleucina -1(IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) alfa [82] ~~{Pepys, 1983 #68}~~. Outra PFA bastante descrita é o fibrinogênio plasmático que é um preditor independente de eventos cardiovasculares agudos ou recorrentes [83] ~~{Stee, 2000 #69}~~. O risco de eventos cardíacos é maior nos pacientes com elevadas concentrações de fibrinogênio plasmático independente do nível sérico do colesterol [84] ~~{Thompson, 1995 #70}~~. Na DRC a mesma relação é observado entre fibrinogênio e DCV, nível elevado de fibrinogênio está

associado com DCV independente da função renal ou de fatores de risco [85]{~~Sechi, 2001 #109~~}. Em um relato brasileiro, observou-se a presença de sinais de inflamação sistêmica (níveis plasmáticos elevados de proteína C-reativa (PCR)) em 59% de pacientes em hemodiálise [86]{~~Nascimento MM, 2003 #3305~~}. A DRC pode levar a presença de inflamação (relacionado à diálise ou não) através de uma variedade de mecanismos como: ativação de complemento; passagem de endotoxinas do dialisado; infecções do acesso vascular ou peritoneal; soluções de diálise bioincompatíveis [87, 88]{~~Memoli, 2002 #21; Panichi, 2000 #22~~}. Estudos recentes demonstraram que o estado urêmico (independente da diálise), pode ser o mais importante fator de indução do estado inflamatório, através da toxicidade urêmica e da hipervolemia [89]{~~Pecoits-Filho, 2004 #20~~}. Estresse oxidativo, que ocorre quando há excesso de produção de radicais livres ou níveis baixos de fatores antioxidantes, tem sido considerado um importante co-fator da inflamação no desenvolvimento de disfunção endotelial e possivelmente aterogênese [90]{~~Halliwell, 1993 #23~~}. Entretanto, também é possível que o aumento da produção de citocinas, durante estresse oxidativo, poderia resultar em resposta de fase aguda [91, 92]{~~Huang, 1995 #24; Jovinge, 1996 #25~~}. Considerando que o tratamento dialítico e a uremia são importantes determinantes da inflamação crônica, ~~e é~~ razoável pensar que a correção da mesma e a descontinuidade do tratamento dialítico podem ser a chave para reduzir o ~~status-estado~~ inflamatório. Porém, apenas dois estudos recentes analisaram o impacto do transplante renal nos níveis de marcadores de resposta inflamatória sistêmica, e os resultados são conflitantes: enquanto um estudo mostra um rápido declínio dos níveis circulantes de proteínas pró-inflamatórias e marcadores de estresse oxidativo após o transplante renal [93]{~~Simmons, 2005 #113~~}, outro demonstra que tanto TNF- α quanto IL-6 aumentam significativamente em torno dos doze meses pós-transplante [94]{~~Cueto Manzano, 2005 #114~~}.

Desta forma, percebe-se que ~~M~~uitas ~~são~~ ~~as~~ ~~variáveis~~ que influem no risco cardiovascular são prevalentes no portador de DRC ~~quando comparada~~ ~~à~~ ~~população~~ ~~geral~~ e que o transplante renal tem um impacto importante nestes marcadores (alguns de forma positiva e outros de forma negativa). Apesar desta observações, ~~o~~ ~~risco~~ ~~cardiovascular~~ ~~parece~~ ~~ser~~ ~~reduzido~~ ~~após~~ ~~o~~ ~~transplante~~ ~~por~~ ~~razões~~ ~~ainda~~ ~~não~~ ~~esclarecidas~~ ~~menor~~ ~~quando~~ ~~comparado~~ ~~à~~ ~~população~~ ~~em~~ ~~tratamento~~ ~~dialítico~~.

~~Este estudo avaliou a prevalência de fatores de risco tradicionais e não tradicionais em uma população de pacientes portadores de insuficiência renal crônica submetido a transplante renal e analisou o impacto do transplante renal, ou seja, da correção da função renal nestes fatores de riscos. O primeiro foco nutricional no período pré-transplante é a prevenção da desnutrição, a qual é claramente relatada como fator de mortalidade e morbidade em diálise. A desnutrição pré-transplante pode prejudicar a cicatrização da ferida cirúrgica e pode aumentar o risco de infecções (Martins, 2004 #115). A meta nutricional pós-transplante é prover uma adequada nutrição para uma boa cicatrização da ferida e anabolismo, para prevenir infecções e minimizar os efeitos colaterais das medicações. Isto é essencial para melhorar a sobrevida dos pacientes transplantados (Tritt, 2004 #116). A hipótese a ser testada no presente estudo é a de que o impacto positivo observado no risco CV após o transplante renal poderia ser explicado pelo balanço entre as alterações de fatores de risco tradicionais e marcadores de risco relacionados à uremia antes e após o transplante renal, especialmente na dependência da correção da função renal. AQUI FALTA UM PARAGRAFO COM AS CONCLUSÕES DA INTRO E A NOSSA HIPOTESE>~~

2. OBJETIVOS

- Avaliar a prevalência dos fatores de risco, cardiovasculares tradicionais e marcadores de risco cardiovasculares associados, em pacientes com doença renal crônica submetido a transplante renal;
- Avaliar as alterações dos fatores de risco cardiovasculares após a realização do transplante;
- Analisar as correlações entre os fatores de risco antes e após o transplante;
- Analisar a relação entre a correção da disfunção renal e as alterações nos fatores de risco para doença cardiovascular.

3. ARTIGO: SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA '*NEPHROLOGY
DIALYSIS TRANSPLANTATION*'

**IMPACT OF KIDNEY TRANSPLANTATION ON MARKERS OF
CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

Alexandre T. Bignelli^{1,2}, Silvio H. Barberato^{1,3}, Paulo Aveles¹, Hugo Abensur⁴, Miguel C.
Riella^{1,2} Roberto Pecoits-Filho^{1,2}.

¹Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil, ²Renal, Diabetes and Hypertension Research Center of ProRenal Foundation, Curitiba, Brazil, ³Centro Paranaense de Ecocardiografia, Curitiba, Brazil ⁴Nephrology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, Brazil

Corresponding address

Roberto Pecoits-Filho, MD, PhD

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Rua Imaculada Conceição, 1155

Zip code: 80215-901 Curitiba, PR BRAZIL

Phone/Fax: +55 41 32711657

Email: r.pecoits@pucpr.br

Abbreviations

BMI: body mass index

CKD: chronic kidney disease

CRP: C-reactive protein

CV: cardiovascular

GFR: glomerular filtration rate

HDL: high density lipoprotein

LDL: low density lipoprotein

Tx: transplant

Abstract

Background: Kidney transplant (Tx) patients present a reduced cardiovascular (CV) mortality in comparison to the dialysis population, but in comparison to the general population is still several-fold higher.

Methods: We studied risk factors for CV disease in a group of 38 patients (50% males, median age of 36 years) who underwent a living donor Tx at the baseline and after 3±1 and 9±2 months.

Results: The prevalence of overweight increased from 29% to 58% after transplant ($p<0.001$). Obesity and dyslipidemia were significantly correlated with inflammation. The mean systolic blood pressure decreased significantly after the transplant (148 ± 27.6 mmHg vs 126 ± 12.7 mmHg). There was a significant increase in LDL (97 ± 30 vs 114 ± 35) and hematocrit ($33.8\pm 4.4\%$ to $42\pm 5.7\%$) levels and a significant reduction in fibrinogen levels (394 ± 91 mg/dL vs 366 ± 100 mg/dL) after 9 months as compared to the baseline. Significant changes in left ventricle mass index (293 ± 116 vs 241 ± 96) were observed after the Tx. Patients with a low GFR in the follow up evaluation presented higher LDL (128 ± 7 vs 99 ± 7 mg/dL; $p<0.05$) and higher fibrinogen levels (399 ± 21 vs 332 ± 22 mg/dL; $p<0.05$) compared to patients with a high GFR.

Conclusion: Most of the risk factors analyzed improved after the renal transplant, which could justify the positive impact of Tx on the development of CV disease. Inflammation and dyslipidemia were related to renal dysfunction after the Tx, suggesting that complete restoration of renal function may have an impact on reducing CV mortality in CKD patients treated with renal transplant.

Keywords: cardiovascular risk, chronic kidney disease, kidney transplant and renal function.

Word Count: 239

Introduction

Despite the advances achieved in renal replacement therapy since its introduction, the mortality rate of chronic kidney disease (CKD) patients remains unacceptably high. Even after stratifying for known risk factors such as age, male gender and the presence of diabetes, mortality in CKD patients remains several-fold higher than in the general population. This magnified risk factor is more striking for patients on dialysis, but even a young transplanted patient presents a mortality risk approximately several-fold higher than a gender and age matched counterpart in the general population (1). According to the *United States Renal Data System*, the main cause of death in the CKD population is from cardiovascular (CV) causes, representing 32% of deaths in dialysis patients and 30% in transplant patients (2).

There are several reasons to explain the increased CV mortality in patients with CKD. Firstly, traditional risk factors such as advanced age, obesity, dyslipidemia, diabetes, and hypertension are highly prevalent in the CKD population. Since (besides age), all risk factors described above are modifiable, they become important potential targets for intervention aiming to reduce the CV burden also in the CKD population. Also, the prevalence of overt CV disease is already high when patients are diagnosed with CKD, who can be considered in many circumstances as an advanced case of vasculopathy. On the other hand, it has become clear in recent years that traditional risk factors for CV disease are not sufficient to fully explain the excessive mortality observed in CKD (1). As a consequence of this observation, recent interest has shifted into risk factors peculiar of uremia. Among several of those risk factors that emerged as new predictors of poor outcome in the CKD population, anemia, malnutrition, disturbances of

the mineral metabolism and a chronic state of systemic inflammation have been identified as important predictors of mortality in CKD patients (3-6).

Kidney transplant is the preferred renal replacement therapy for most CKD patients, since it offers better quality of life and lower mortality rates (7). Kidney transplant potentially leads to the improvement of renal function and correction of uremia, which in turn leads to an improvement of miocardiopathy and hipertension (8), reduction in fluid overload (9), and improvement in nutritional status (10). In addition, renal transplant potentially leads to an improvement in anemia, reduced disturbances of mineral metabolism. On the other hand, in parallel with the improvement of nutritional status and the introduction of immunosuppressant drugs, there is an increase in body mass index and worsening of dyslipidemia. Finally, little is known about the impact of renal transplant on systemic inflammation markers.

We hypothesized that correction of uremia will lead to a combination of different effects on CV risk factors, some of them beneficial and some detrimental, and that correction of renal dysfunction may be directly related to potential benefits of renal transplant on CV disease. Thus, the objective of this study was to prospectively analyze the impact of kidney transplant on traditional and non-traditional risk factors for CV disease, as well as to verify interactions between these factors.

Material and Methods

This was a longitudinal and observation study that prospectively included all patients who underwent a living donor kidney transplant at the *Pontifícia Universidade Católica do Paraná* and *Hospital Universitário Evangélico* transplant units (which share the same medical staff) in the period between July 2003 and September 2004. Exclusion criteria were age below 18 years old, clinical signs of active infection, liver dysfunction, autoimmune disease, malignancy, right chamber heart failure, tricuspid valve insufficiency and acute rejection at the moment of the sample collection. Eligible patients followed the standardized following study protocol: baseline analysis and sample collection were performed one week before the transplant. Data regarding anthropometry (used to define the body mass index (BMI)), age, gender, primary kidney disease, smoking habit, history of diabetes mellitus, hypertension, edema and clinically detected cardiovascular disease (coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, and heart failure) were recorded according to detailed analysis of medical records, patient interview and physical exam. Overweight was defined as a $BMI \geq 25$ and obesity as a $BMI \geq 30$. Subjective global assessment (SGA) was performed by one trained physician, and patients with score A were considered well nourished. Blood samples were collected after an overnight fast for determination of creatinine, glucose, calcium, phosphorus, hematocrit, fibrinogen, CRP, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides according to the clinical chemistry routine. Dislipidemia was defined according to the current standards defined by the ATP-III ($LDL > 100\text{mg/dL}$, total cholesterol $> 200\text{mg/dL}$, $HDL \leq 40\text{mg/dL}$ and triglyceride $> 150\text{mg/dL}$). Inflammation was assessed by different methods; the total leukocyte and neutrophil count and serum albumin concentration were also measured according to the clinical chemistry routine. The concentration of C-reactive protein (CRP) was measured by high

sensitivity automated nephelometric immunoassay (Dade Behring-BN II, Marburg, Germany). The sensitivity of the assay was 0.78mg/L. Fibrinogen was performed with automated coagulometer (Dade Behring Coagulation Timer, Marburg, Germany). Follow up samples were prospectively obtained after an overnight fast after 3 ± 1 and 9 ± 2 months after the surgical procedure. Patients with clinical instability, including acute rejection, infection and surgical procedure waited for at least 4 weeks after the resolution of the event to collect samples. Post-transplant diabetes was defined by a fasting blood glucose $>126\text{mg/dL}$. The glomerular filtration rate was estimated using the Cockcroft-Gault formula, and the median GFR was used to define two groups for comparative analysis, namely low GFR and high GFR. The echocardiographic examination was performed in the afternoon of the same day when the blood samples were collected by the same experienced echocardiographer. The protocol was approved the ethics committee of both institutions and all patients signed an informed consent before entering the study.

Normality of data distribution was assessed using Kolmogorov-Smirnov test and values are presented as mean \pm standard deviation or as median and range. Paired Student's t-test (or ANOVA) or Wilcoxon (or Kruskal Wallis) signed ranked test were used to compare differences between numeric values in different groups. Correlations between numeric values were assessed by the Pearson or Spearman analysis accordingly. Comparisons of prevalence in different groups were assessed by the Chi-square test. Calculations were performed using the JMP package for Windows (version 7.0, USA) and a *P* value equal or less than 0.05 was judged to be significant.

Results

Thirty-eight patients (50% males, median age of 36 years, range 19 – 59 years) were enrolled in the study and were all followed for the entire study period. Of those patients, 76% received a graft from a related living donor and 24% from an unrelated living donor. Fifty seven percent of patients had received previous transfusions, and 94% of patients presented a positive serology for cytomegalovirus, while only 5% of patients were hepatitis C positive. The graft ischemia time was 58 ± 6 minutes, and patients remained in the hospital for 12 ± 6 days after the surgery. The immunosuppressant schedule was tacrolimus or cyclosporin + micophenolate mofetil + prednisone in 71% of patients, tacrolimus or cyclosporin + sirolimus + prednisone in 13% of patients, and other schedules in the remaining. Twenty three percent of patients presented at least one episode of rejection, and the total number of rejections was 15 episodes. There were 13 episodes of bacterial or viral acute infections. The main clinical characteristics of the patients at the baseline are described in Table 1.

The prevalence of overweight and obesity in the baseline analysis was 29% and increased particularly after 9 months of the transplant to 58% ($p<0.001$) in parallel to an increase in the BMI of the population (Table 3). The mean weight gain after transplant was 7.3 ± 3.5 kg, and BMI after the transplant significantly correlated with fibrinogen levels. There was a significant increase in total cholesterol, LDL levels, and triglycerides while no change in HDL levels were observed in the follow up (Table 3). The prevalence of patients with dyslipidemia rose from 23% to 54% ($p<0.001$) when total cholesterol was analyzed, from 13% to 31% ($p<0.005$) according to LDL levels, and from 29% to 56% ($p<0.005$) when triglycerides was used in the analysis. While only two patients had diabetes at the baseline, seven patients developed diabetes after the

transplant, although 3 of them reverted after adjustment in drugs and introduction of non-pharmacological measures. Hypertension was highly prevalent both in the baseline and follow up evaluations, although the mean systolic and diastolic blood pressure decreased significantly after the transplant (Table 3). Significant changes in the parameters of left ventricle hypertrophy (left ventricle mass index and septum thickness) were observed after the renal transplant (Table 5). In addition, echocardiographic parameters were related to blood pressure parameters: septum thickness and the left ventricle mass index were significantly correlated to both systolic ($r=0.64$; $p<0.001$ and $r=0.60$; $p<0.0001$, respectively) and diastolic blood pressures ($r=0.49$; $p<0.005$ and $r=0.38$; $p<0.001$, respectively). Similarly to what was observed in the baseline investigation, systolic blood pressure was significantly associated with both septum and left ventricular mass index ($r=0.37$; $p<0.05$, $r=0.40$; $p<0.05$). Finally, hematocrit levels were associated with ejection fraction in the follow up investigation ($r=0.38$ $p<0.05$).

Anemia was highly influenced by the renal transplant, since the hematocrit significantly improved after the procedure (Table 4), despite the significant reduction in erythropoietin and iron use (Table 2). Disturbances of the mineral metabolism characterized particularly by hyperphosphatemia were more frequently observed in the pre-transplant evaluation (Table 4), as well as more patients used drugs to control their osteodystrophy in this phase (Table 2). There was a significant reduction in serum phosphorus after the transplant (Table 4), and no differences in the calcium levels. Also, an SGA suggestive of a risk to malnutrition was observed in all patients before the transplant, but the number of patients at risk reduced to 43% in the first follow up evaluation and to 5% at the second evaluation.

Regarding inflammation, although no changes in the CRP values were observed in the follow up evaluations compared to the baseline, renal transplant induced a significant reduction in neutrophil count, and also in fibrinogen levels (Table 4). Fibrinogen was not significantly associated with CRP at the follow up investigation ($r=0.37$; $p<0.05$), but not in the baseline ($r=0.28$; $p=ns$). The albumin levels remained similar to the baseline in the 9 month evaluation. There was a significant correlation between obesity and inflammation, since BMI correlated with fibrinogen at the baseline evaluation ($r=0.46$; $p<0.005$). Also, there was a significant association between dyslipidemia and inflammation: total cholesterol and neutrophil count were correlated at the baseline ($r=0.36$; $p<0.005$), and in the follow up evaluation total cholesterol was negatively correlated to albumin ($r=-0.35$; $p<0.005$) and positively related to fibrinogen ($r=0.34$; $p<0.05$). Fibrinogen was additionally correlated to LDL in the follow up ($r=0.36$; $p<0.05$).

Finally, there was a significant portion of patients who maintained a significant decrease in GFR after the transplant. The mean GFR after 9 months was 66 ± 20 mL/min, and only 5 patients presented GFR above 90 mL/min. Patients with a low GFR in the follow up evaluation presented lower BMI (23 ± 0.8 vs 27 ± 0.8 ; $p<0.01$), higher total cholesterol (223 ± 10 vs 186 ± 10 mg/dL; $p<0.05$) and LDL (128 ± 7 vs 99 ± 7 mg/dL; $p<0.05$), and higher fibrinogen (399 ± 21 vs 332 ± 22 mg/dL; $p<0.05$) levels compared to patients with a high GFR (Fig. 1). Accordingly, there was a negative correlation between fibrinogen and GFR ($r=-0.42$; $p<0.01$) in the follow up evaluation.

Discussion

Kidney transplant is associated with improvement in quality of life as well as patient survival in patients with CKD. Nevertheless, transplanted patients still have a high prevalence of CV disease as compared to the general population (*1, 11*). In this study, we simultaneously and prospectively analyzed the prevalence of traditional and uremia related risk factors in patients with CKD before and after the transplant. Our main findings were that (other than the improvement in blood pressure control) there was a worsening of parameters related to traditional risk factors for CV disease, namely obesity, dyslipidemia and diabetes. In contrast, most non-traditional risk factors for CV disease were positively altered after the transplant, as observed by the improvement in anemia, mineral metabolism, malnutrition, left ventricle hypertrophy and inflammation.

Cardiovascular morbidity, including coronary artery disease and left ventricular hypertrophy, and CV mortality are high not only in CKD patients treated with dialysis, but also in patients following renal transplantation. Interestingly, renal transplant seems to halt the progression of CV disease (*12*). Cardiovascular risk is thought to be increased mainly due to the high prevalence of traditional (obesity, hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus) as well as uremia-related cardiovascular risk factors (anemia, mineral metabolism disturbances, left ventricular hypertrophy, malnutrition, inflammation). They represent potential targets for interventions aimed at improving patient and graft survival in elderly patients. Interestingly, renal function has been described as an important marker of poor outcome in several population groups (including renal transplant patients (*13*)) for reasons not yet clarified. The understanding of the effects of kidney transplant of those modifiable risk factors described above not only serves as a model to study the impact of uremia correction on risk factors for CV disease, but also may lead to the identification of targets for improvement in CV mortality in renal transplant patients, which

remain a main cause of morbidity and mortality. The present study represents the first attempt to provide an integrated analysis of this important issue.

Obesity is a major health problem in the modern world, representing a risk factor for developing CV disease through the association with insulin resistance, dislipidemia, and production of atherogenic mediators. Obesity is associated with increased risk for developing CKD, especially when combined with hypertension (14), but the impact of a high BMI in the development of CV disease in CKD patients is controversial. In the general population, a BMI is consistently associated with increased CV disease (15) and all-cause mortality. However, the effect of overweight or obesity in patients with CKD undergoing hemodialysis is paradoxically in the opposite direction, while studies in peritoneal dialysis patients have yielded mixed results. A similar reverse epidemiology of obesity has been described in geriatric populations and in patients with chronic heart failure. Possible causes of the reverse epidemiology of obesity in CKD include a more stable hemodynamic status, survival bias, time discrepancies among competitive risk factors, and the interaction between malnutrition and inflammation, which will be discussed later. In the present study, the reduction in the prevalence of malnutrition after the transplant, in combination with the increase in weight and development of obesity offers a model for the study of the interaction between malnutrition and CV disease, which needs to be analyzed in future studies. On the hand, obesity is a factor consistently associated with an increased risk of mortality after transplantation (16), and pre-transplant obesity has a strong impact on patient and graft survival (17). In our study, we found that the prevalence of obesity significantly increased after transplant. This observation is consistent with other studies (18), and may reflect the action of immunosuppressant drugs, particularly steroids. In addition, the correction of uremia leads to increased appetite and less need of dietary restriction transplant, with weight gain as a

consequence. The overall effect of weight gain after transplant on CV risk needs to be assessed in future studies, but based in the literature it appears reasonable to recommend strategies aiming to prevent the weight gain in the post-transplant phase.

Hyperlipidemia is also a recognized risk factor for CV disease in the general population, and similarly to what was described for BMI, there seems to exist a “U-shaped” curve in the relationship between cholesterol levels and survival in hemodialysis patients. Despite of that, patients with CKD should be considered a "*very high risk*" category and aggressive therapeutic intervention initiated to reduce the risk of cardiovascular events. Also in the transplanted population, the prevalence of dyslipidemia is high, and its impact on chronic allograft dysfunction and CV mortality is well defined. Factors associated with dyslipidemia in renal transplant patients include obesity, diabetes and the use of drugs such as beta-blockers, diuretics, steroids, sirolimus and cyclosporine (19). Usually, patients with dyslipidemia do not fully respond to diet, and statin treatment is recommended. Our results confirm previous data that showed the worsening of dyslipidemia after the transplant. In addition, we observed that cholesterol levels were correlated to other risk factors for CV disease, such as fibrinogen, albumin and neutrophil count. This information added to the positive effects of statin in the transplant population (20-22) supports the recommendation of a more aggressive management of dyslipidemia to prevent CV events (and renal dysfunction).

Post-transplant diabetes is a major side effect of the immunosuppressant therapy, and occurs in 3-19% of the population, depending on the drug schedule utilized (particularly tacrolimus) (23, 24), which is similar to what was observed in our series. The presence of diabetes in the post-transplant phase is associated with both patient and graft survival (25), and

management of post-transplant diabetes is based on the reduction of the dose of steroids and tacrolimus (26). The main risk factors for the development of diabetes are age, male gender, obesity and hyperglycemia in the pre and post-transplanted phase (27). In the present study a significant number of patients developed diabetes after the transplant, and may affect patient and graft survival. Strategies for prevention and detection of patients at high risk will lead to a reduction in the burden of diabetes in the transplant population.

Hypertension is also a frequent complication of renal transplantation, particularly when cyclosporine is utilized. There are reports that the prevalence of hypertension in transplanted patients increase from 50% to around 80% after the introduction of cyclosporine as a immunosuppressant agent (28-30). Other factors such as graft dysfunction, renal artery stenosis and weight gain could also contribute (31). Moreover, hypertension is an important risk factor for both patient (32) and graft survival (33, 34) in the renal transplant population. In the present study, hypertension was still very common after the transplant, although there was a clear improvement in blood pressure control in comparison to the period before the transplant. Renal transplant was significantly associated with a reduction in both systolic and diastolic blood pressure, most likely due to the improvement in renal function. Interestingly, we observed a clear relationship between a single measure of blood pressure parameters and echocardiographic measures of left ventricle hypertrophy both before and after the transplant. Moreover, there was an important reduction in left ventricle hypertrophy after 9 months of follow up, suggesting that the improvement was mainly due to the better blood pressure control. This was observed in a previous study (9), which suggested that the most important determinant of the hypertrophy reduction was the correction of uremia. Since left ventricle hypertrophy is an important risk

factor for CV mortality (35), the improvement in echocardiographic parameters observed after renal transplant adds to the benefits of the procedure in reducing CV mortality in CKD patients.

Anemia occurs in CKD mainly due to the decreased production of erythropoietin observed in those patients, particularly in advanced stages and represents an important risk factor for CV mortality (36, 37) and it is associated with a reduction in quality of life (38, 39). It is well known that renal transplant improves the anemia after 8 – 12 weeks (40), despite the use of drugs that potentially induce anemia (41). This observation was confirmed in the present study. Interestingly, we observed a significant association between anemia and cardiac dysfunction in the follow up evaluation, pointing to an involvement of anemia in the generation of cardiac failure.

Disturbances of mineral metabolism are also frequently observed in CKD patients, and represent a major risk factor for CV disease, particularly due to the vascular calcification process. The restoration of renal function that occurs in the successful transplant potentially normalizes the levels of calcium, phosphorus and parathormone in this population. Persistence of hyperphosphatemia and hyperthyroidism are described in the literature mainly due to renal dysfunction, drugs side effects and use of diuretics (42). Also hypercalcemia (usually transient) has been described and associated with persistent hyperparathyroidism (43). In the present study, we did not observed difference in calcium levels before and after the transplant, although calcitriol and calcium supplements were withdrawn. On the other hand, correction of renal function completely restored the phosphorus levels. Since phosphorus is a major risk factor for the development of CV complications (44, 45), correction of the mineral disturbances potentially has an important impact on reducing CV mortality in renal transplant patients.

Among the vast list of emerging risk factors for CV disease in CKD, perhaps systemic inflammation represents the most promising one. It is well recognized today that CKD is associated with a chronic activation of the immune system, and this inflammatory status is consistently associated with complications of CKD, particularly CV disease (46). There are several conditions observed in CKD patients and that are not related to the dialysis procedure that could trigger inflammation, such as the accumulation of uremic toxins, fluid overload and the high prevalence of chronic infections, diabetes and hypertension (47). Dialysis related factors such as contact with bioincompatible membranes and solutions and the presence of catheters could represent additional source of inflammatory stimuli (46). The correction of uremia and discontinuation of dialysis are potential factors that could induce the reduction in the inflammatory response. Only two studies described the behavior of inflammatory markers after the renal transplant, with conflicting results. Firstly, a recent study showed that plasma levels of cytokines, CRP and markers of oxidative stress quickly fell after the renal transplant, and after 2 months were similar to the levels observed in healthy controls (48). On the other hand, another study showed that plasma CRP reduced after the transplant while the circulating levels of pro-inflammatory cytokines significantly increased after 12 months of the transplant (49). In our study, although there was no significant change in CRP levels, fibrinogen concentration in serum significantly decreased after the transplant. This is an important observation, since fibrinogen (an acute phase protein) is an important independent predictor of poor outcome in the CKD population (50). Moreover, high levels of fibrinogen was associated with higher CRP levels, higher neutrophil count (other markers of inflammation), and was also related to dyslipidemia and to a higher BMI. The impact of the reduction in fibrinogen levels after the transplant on CV risks needs to be analyzed in future studies.

Several recent studies defined renal dysfunction as one of the strongest predictors of cardiovascular risk. The increment in risk is already apparent in the early stages of borderline renal dysfunction, for example low rates of microalbuminuria and minor decrease of creatinine clearance (51). Also in the renal transplant population, renal dysfunction was an independent predictor of mortality and cardiovascular complications, for reasons not yet clarified (13). Our study shed light on this issue, identifying an association between decreased GFR after transplant and two important markers of CV risk, namely dyslipidemia and inflammation. Whether or not complete restoration of renal function will have a benefit on those CV risk markers remains to be investigated, but it is reasonable to assume that a high GFR should be aimed in the renal transplant to reduce the risk of CV disease.

In summary, renal transplant was associated with drastic changes in CV risk factors already in the early phases of follow up. Most of the risk factors analyzed improved after the renal transplant, which could justify the positive impact of transplantation on the development of CV disease. Some risk factors, however, were negatively impacted by the transplant and better management obesity, post-transplant diabetes and dyslipidemia may offer an opportunity for further improvement in the CV outcome of transplanted patients. Of the risk factors analyzed, particularly inflammation and dyslipidemia were closely related to renal function, suggesting that complete restoration of renal function may have an impact on reducing CV mortality in CKD patients treated with renal transplant.

Acknowledgements

The authors would like to thank Fabiana L. C. Contieri and Ricardo Benvenuti for their help with patient recruitment and Sônia Perreto for her help in the echocardiographic exams. During these studies, Roberto Pecoits-Filho was a recipient of a scholarship from CNPq (Brazilian Council for Research support).

References:

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112.
2. USRDS (United States Renal Data System), 2005.
3. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55 (2): 648.
4. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (8): 1956.
5. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (3): 469.
6. Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 144 (2): 429.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341 (23): 1725.
8. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60 (9): 908.
9. Ferreira SR, Moises VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation* 2002; 74 (11): 1580.

10. Djukanovic L, Lezaic V, Blagojevic R, et al. Co-morbidity and kidney graft failure-two main causes of malnutrition in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 5: v68.
11. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (1): 158.
12. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4 (10): 1662.
13. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005; 79 (9): 1160.
14. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the hypertension detection and follow-up program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (4): 587.
15. Joshi AV, Day D, Lubowski TJ, Ambegaonkar A. Relationship between obesity and cardiovascular risk factors: findings from a multi-state screening project in the United States. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (11): 1755.
16. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E, et al. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68 (1): 345.
17. Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999; 68 (9): 1294.
18. Hricik DE. Weight gain after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (2): 409.

19. Andany MA, Kasiske BL. Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J Nephrol* 2001; 14 Suppl 4: S81.
20. Masterson R, Hewitson T, Leikis M, Walker R, Cohn S, Becker G. Impact of statin treatment on 1-year functional and histologic renal allograft outcome. *Transplantation* 2005; 80 (3): 332.
21. Lentine KL, Brennan DC. Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (9): 2378.
22. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, et al. Patient survival after renal transplantation III: the effects of statins. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 638.
23. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML. Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf* 1997; 16 (4): 242.
24. Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus--a review. *Transplantation* 1994; 58 (12): 1289.
25. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998; 65 (3): 380.
26. Backman LA. Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 6: vi13.
27. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 67 (6): 2415.
28. Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E. Hypertension in the transplanted patient. *Nephron* 1998; 80 (3): 257.

29. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994; 69 (12): 1182.
30. Sorof JM, Sullivan EK, Tejani A, Portman RJ. Antihypertensive medication and renal allograft failure: a North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (6): 1324.
31. Luke RG. Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2 (2 Suppl 1): S37.
32. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 648.
33. Paul LC. Adverse effects of immunosuppressive drugs on long-term graft outcome. *Transplant Proc* 1998; 30 (8): 4001.
34. Castillo-Lugo JA, Vergne-Marini P. Hypertension in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2005; 25 (4): 252.
35. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (12): 2759.
36. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2005; 37 (2): 395.
37. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1803.

38. Gregory N. Quality of life in patients on dialysis: benefits of maintaining a hemoglobin of 11 to 12 g/dL. *Nephrol Nurs J* 2005; 32 (3): 307.
39. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, et al. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4): 658.
40. Kessler M. Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 6: 114.
41. Arbeiter K, Greenbaum L, Balzar E, et al. Reproducible erythroid aplasia caused by mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (3): 195.
42. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (2): 551.
43. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (1): 1.
44. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112 (17): 2627.
45. Basic-Jukic N, Kes P. [Hyperphosphatemia and cardiovascular risk in patients on dialysis]. *Acta Med Croatica* 2004; 58 (3): 207.
46. Stenvinkel P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2003; 13 (2): 144.
47. Pecoits-Filho R, Goncalves S, Barberato SH, et al. Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif* 2004; 22 (3): 285.

48. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005; 79 (8): 914.
49. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE, Gonzalez-Espinoza L, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (1): 47.
50. Sechi LA, De Marchi S. Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation in hypertensive subjects. *J Investig Med* 2001; 49 (1): 12.
51. Ritz E. Renal dysfunction: a novel indicator and potential promoter of cardiovascular risk. *Clin Med* 2003; 3 (4): 357.

Table 1: Baseline clinical characteristics of the population

Number of patients	38
Age (years)	36 (19 - 59)
Male gender	50%
Weight (kg)	61 ± 12
Height (cm)	163± 9
Primary kidney disease	
<i>Chronic Glomerulonephritis</i>	34%
<i>Chronic Pyelonephritis</i>	16%
<i>Diabetic Nephropathy</i>	10%
<i>Nephrosclerosis</i>	7%
<i>Unknown</i>	23%
<i>Others</i>	10%
Type of renal treatment	
<i>Hemodialysis</i>	68%
<i>Conservative treatment</i>	26%
<i>Peritoneal dialysis</i>	5%
Time on dialysis (months)	12 (0 - 67)

Table 2: Use of medications before and after the renal transplantation

	Baseline	Second follow-up
Erythropoetin (% of patients)	79	2
Intravenous iron (% of patients)	89	2
Calcitriol (% of patients)	2	0
Calcium carbonate (% of patients)	79	2
Vitamins (% of patients)	30	0
Aspirin (% of patients)	2	10
Statin (% of patients)	2	23
Anti-hypertensives (number of drugs)	1.5	1.4

Table 3: Traditional cardiovascular risk factors before and after the renal transplant

	Baseline	First follow-up	Second follow-up
Body mass index	22.9±3.6		25.3±4 [§]
Systolic blood pressure (mmHg)	148±27	129±16	126±12 [§]
Diastolic blood pressure (mmHg)	89±14	81±19	78±14 [#]
Diabetes mellitus (% of patients)	5	23	13 [*]
Total cholesterol (mg/dL)	175±42	205±55	205±49 ^{&}
LDL (mg/dL)	97±30	110±46	114±35 [*]
Triglycerides (mg/dL)	182±112	230±93	230±151 [#]
HDL (mg/dL)	42±11	51±21	44±11

*p<0.05; #p<0.01; &p<0.005; §p<0.001

Table 4: Non-traditional cardiovascular risk factors before and after the renal transplant

	Baseline	First follow-up	Second follow-up
Hematocrit	33.8±4.4	38.5±6.4	42±5.7 [§]
Calcium	9.0±0.9	9.2±0.4	9.4±0.7
Phosphorus	5±1.3	3.1±0.7	3.2±0.5 [§]
Risk of Malnutrition (%)	100	47	5 [§]
Albumin	4.1±0.4	3.9±0.3	4.1±0.3
C-reactive protein	1.5 (0.5-13.5)	2.4 (0.7-21.3)	1.65 (0.7-19.6)
Fibrinogen	394±91	370±85	366.1±100.4 [*]
Neutrophil count	75±12	66±12	67±10 ^{&}

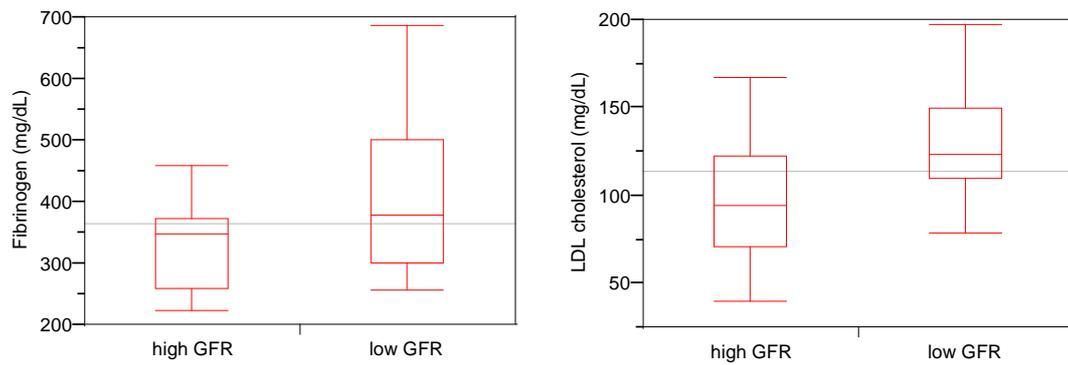
*p<0.05; & p<0.005[§]; p<0.001.

Table 5: Echocardiographic parameters before and after the renal transplant

	Baseline	Second follow-up
Diastolic diameter of left ventricle	4.8±0.6	4.8±0.5
Systolic diameter of left ventricle	3.1±0.6	3.0±0.4
Septum	1.2±0.24	1.1±0.2 [§]
Left ventricle mass	293±116	241±96.7 [§]
Ejection fraction	0.73±0.07	0.74±0.06

[§]p<0.001

Figure 1: Plasma levels of fibrinogen and LDL cholesterol according to levels of glomerular filtration rate (GFR). Groups were divided according to the median of GFR.



Footnotes

¹*Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná , Curitiba, Brazil,* ²*Renal, Diabetes and Hypertension Research Center of ProRenal Foundation, Curitiba, Brazil,* ³*Centro Paranaense de Ecocardiografia , Curitiba, Brazil* ⁴*Nephrology Division, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil*

This study was supported by the Renal, Diabetes and Hypertension Research Center of ProRenal Foundation, Curitiba, Brazil. During these studies, Roberto Pecoits-Filho was a recipient of a scholarship from CNPq (Brazilian Council for Research support). The authors declared no potential conflict of interest.

4. DISCUSSÃO

O transplante renal está associado à melhora da qualidade de vida e aumento de sobrevida do paciente com DRC, o que coloca esta forma de terapia substitutiva da função renal como a alternativa preferencial em pacientes em adequadas condições clínicas para o procedimento. Porém apesar dos avanços no manejo do paciente transplantado, a mortalidade de pacientes transplantados permanece elevada quando comparada à população geral, por mecanismos ainda pouco conhecidos [4, 12, ~~Foley, 1998 #31~~11]. O presente estudo demonstra pela primeira vez (de forma combinada e prospectiva) o importante impacto do transplante renal nos fatores de risco tradicionais e marcadores de risco para DCV em uma população de pacientes com DRC submetidos ao transplante renal, modificações que podem ser responsáveis pela alteração no risco CV observada em pacientes transplantados em relação aos pacientes de diálise [95].

A hipertensão arterial é uma complicação freqüente do transplante, e representa uma importante causa de perda tardia do enxerto, rejeição crônica e de morte [96, ~~Paul, 1998 #102~~24] ~~{Castillo Lugo, 2005 #144}. Em outro trabalho foi relatado que a HAS foi um fator de risco significativo e independente para doença cardiovascular nos pacientes transplantados {Aakhus, 1999 #105}~~. No presente estudo, observamos que a hipertensão arterial é muito comum tanto antes como após o transplante, porém há uma melhora no controle da pressão arterial em comparação com o período anterior ao transplante, influenciando significativamente a redução de ambas pressões sistólica e diastólica. Além disso, o transplante renal induziu um impacto significativo na geometria do ventrículo esquerdo, provavelmente secundário a melhora dos níveis pressóricos e a correção da anemia. Nossos dados confirmam os achados de um estudo anterior que sugeriu que os principais determinantes na redução da HVE foram relacionados à correção do estado urêmico, dado que nos pacientes transplantados que permaneceram com disfunção renal não houve melhora da condição cardíaca ou redução da HVE [29]. Desta forma parece ser importante que o manejo da hipertensão arterial seja agressivo, e esquemas ~~{Bakris, 2000 #54}~~ com novos agentes imunossupressores (com menor efeito hipertensor) e redução dos corticosteróides e inibidores da calcineurina podem desempenhar um importante papel na redução da morbi-mortalidade CV em pacientes transplantados.

A obesidade representa um risco para desenvolvimento de DCV através da associação com hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e produção de mediadores aterogênicos [97]. O impacto de alto IMC no desenvolvimento de DCV em pacientes com DRC é controverso. Na população geral um IMC elevado, especialmente acima de 27 está consistentemente associado a DCV e mortalidade total. Entretanto o efeito do sobrepeso e da obesidade nos pacientes com DRC (particularmente em hemodiálise) está paradoxalmente em direção oposta. No transplantado renal a obesidade tem um impacto negativo tanto na sobrevida do paciente como do enxerto ~~em~~ [33]~~{Meier-Kriesche, 1999 #87}~~. O ganho de peso nos pacientes do presente estudo foi significativo, ficando claro um aumento na prevalência de obesidade neste grupo de pacientes já após alguns meses de seguimento. Um estudo anterior já havia apresentado resultados semelhantes, com uma prevalência de cerca de 43% de ganho de peso no primeiro ano do transplante [32]~~{Hricik, 2001 #85}~~. O aumento da prevalência de obesidade pode ser explicado, em parte, pela ação de drogas imunossupressoras, particularmente os corticosteróides. Em adição, a correção da uremia leva a um aumento do apetite e a menor restrição dietética traz como consequência o ganho de peso, uma vez que não sejam instituídas medidas de prevenção [35]. Desta forma, o combate da obesidade ~~parece importante sugerir que no pós-transplante~~pós-transplante seja parece ser uma medida clínica importante ~~para na clínica visando a~~ redução do risco CV neste grupo de pacientes.

Diabetes mellitus pós-transplante é considerado o maior efeito colateral da terapia imunossupressora atual, apesar de que os protocolos atuais de imunossupressão (redução na dose do ~~taerolimotacrolimus~~ e ou eliminação do corticóide) tenham reduzido a incidência de DMPT [98]~~{Backman, 2004 #158}~~. Um estudo mostrou que cerca de 45% de pacientes transplantados apresentaram alteração da glicemia (entre 100 e 125mg/dl) e 21% dos pacientes apresentaram DMPT após uma semana de transplante. Com um ano de seguimento, 33% dos pacientes apresentavam glicemia de jejum alterada e 13% dos pacientes permaneciam com DMPT. Os principais fatores de risco para hiperglicemia foram a idade avançada, sexo masculino, ~~alto~~ obesidade, ~~alta~~ glicemia elevada (pré-transplante e ~~alta~~ glicemia na primeira semana de transplante) [99]. No presente estudo demonstramos que um número significativo de pacientes desenvolveu DMPT e que em apenas uma parcela destes pacientes houve reversão do quadro após orientação dietética e ajuste de drogas. Devido ao comprovado impacto do DMPT no risco

de eventos cardiovasculares [99], a detecção e tratamento precoce da hiperglicemia pós-transplante parecem ser essenciais visando reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular nesta população. ~~(cardíacos e/ou periféricos)~~ ~~{Cosio, 2005 #145}~~

A prevalência de anormalidades lipídicas no paciente que será submetido ao transplante renal é alta [50], e piora no período pós-transplante [49], além de estar associada a ~~{Donahoe, 1998 #166}~~ ~~escardiovasculares pós-transplante~~ DCV e a disfunção crônica do enxerto [48]. ~~{Kasiske, 1998 #167}~~ Seguindo as recomendações mais atuais, consideramos para classificação da dislipidemia dos pacientes deste estudo às diretrizes propostas pelo NCEP ATP III (do inglês *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)* [100], também adotada pela ~~pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e p~~ ~~Associação~~ Sociedade Brasileira de Cardiologia [101]. Desta forma, observamos que além da elevada prevalência de dislipidemia antes do transplante, as alterações de lipoproteínas no primeiro e segundo seguimento foram marcantes em relação aos níveis basais. ~~Um dos fatores de risco tradicionais que claramente é afetado de forma negativa pelo transplante renal é a dislipidemia. Em nosso estudo, as alterações de lipoproteínas no primeiro e segundo seguimento foram marcantes em relação aos níveis basais.~~ Outro achado relevante (e inédito) em nosso deste estudo foi a associação da dislipidemia no pós-transplante com a disfunção do enxerto. Estudos futuros deverão esclarecer os mecanismos responsáveis por estas observações, porém é possível que a normalização da função renal acarrete em melhor controle da dislipidemia no pós-transplante. Adicionalmente, observamos que os níveis de colesterol foram correlacionados com outros marcadores de risco CV como fibrinogênio; albumina e contagem de neutrófilos. Esta informação, adicionada aos efeitos positivos e pleiotrópicos de estatinas na população de transplantados [102, 103], sugere um manejo mais agressivo das anormalidades lipídicas nesta população, visando a redução do risco CV.

Alguns estudos mostraram uma prevalência de anemia em torno de 40% dos pacientes transplantados, particularmente relacionada aos níveis de função renal [104], e está bem reconhecido que a anemia é um fator de risco para DCV em pacientes com DRC [64] e transplantados renais ~~[65]~~ ~~{Kessler, 1995 #88}~~. Entretanto, um número de pacientes ainda

permanece anêmico, a despeito da normalização da função renal, devido principalmente à disfunção do enxerto [67]{Nampoory, 1996 #89}. Neste estudo, de acordo com outros trabalhos [66, 105], descrevemos ~~mostrou~~ uma significativa melhora da anemia já nas primeiras semanas de seguimento. Além disso, demonstramos uma associação importante entre a anemia e a função miocárdica. O impacto da correção da anemia nos resultados clínicos (especificamente quanto ao risco CV) do transplante renal merece investigação em estudos futuros.

Alterações do metabolismo mineral podem contribuir para doenças ósseas e DCV em pacientes com DRC. As potenciais conseqüências dos distúrbios do metabolismo mineral fica evidente na análise do estudo DOPPS (do inglês *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*), que concluiu que a mortalidade total e a mortalidade CV foram significativa e independentemente associadas à concentração sérica de fósforo, cálcio e aos níveis de paratormônio, [106]. Neste estudo não foram evidenciadas diferenças significativas nos níveis de cálcio no seguimento dos pacientes, porém as concentrações de fósforo caíram significativamente após o transplante em relação ao nível basal. Esta redução dos níveis de fósforo foi relatada por outro autor, que demonstrou hipofosfatemia em cerca de 90% dos pacientes transplantados nos primeiros quatro meses pós-transplante, devido a disfunção tubular do enxerto e efeito de drogas imunossupressoras e diuréticas [78]{Torres, 2002 #98}. De uma forma geral, a melhora do perfil do metabolismo mineral após o transplante pode em parte justificar a redução do risco CV observado neste grupo de pacientes comparados aos pacientes em diálise.

A inflamação sistêmica tem sido considerada por muitos autores como um dos principais fatores associados a um risco CV aumentado, por mecanismos ainda não bem esclarecidos. Porém tanto fatores relacionados à uremia quanto fatores relacionados ao procedimento dialítico parecem ter um potencial papel na ativação da resposta inflamatória [107]. Neste contexto, o transplante representa uma intervenção interessante por corrigir a uremia e retirar o paciente de diálise. De fato, em nosso estudo observamos uma redução significativa na concentração plasmática de fibrinogênio plasmático, enquanto não houve alteração significativa dos níveis de PCR. Ainda mais interessante foi o achado de que pacientes com disfunção renal após o transplante apresentavam níveis de fibrinogênio mais elevado em comparação aos pacientes com

filtração glomerular mais próxima do normal. Estes dados contribuem para esclarecer sobre o papel do transplante renal na redução da atividade inflamatória, dado que os dois únicos estudos realizados nesta área são conflitantes. Primeiramente, um estudo americano [93] demonstrou um rápido declínio dos níveis circulantes de proteínas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e PCR), assim como de estabelecidos marcadores de estresse oxidativo (carbonilas e F₂-isoprostanos), depois do transplante renal ~~{Simmons, 2005 #113}~~. Após dois meses do transplante esses valores foram semelhantes ao dos controles saudáveis. Por outro lado, Cueto-Manzano e colaboradores mostraram que a PCR diminui a níveis normais nos primeiros seis meses do transplante, enquanto as citocinas TNF- α e IL-6, depois de diminuírem inicialmente, mostram um aumento significativo em torno dos doze meses pós-transplante [94] ~~{Cueto-Manzano, 2005 #114}~~. Devida a estreita correlação entre marcadores de estado nutricional e inflamação [108], será importante analisar em estudos futuros se a correção da desnutrição no transplante renal decorre da redução do estado inflamatório. Finalmente, estudos futuros serão importantes na avaliação do impacto da redução da inflamação sistêmica e da desnutrição no risco de ~~doença~~ DCV.

Um conceito que vem se consolidando recentemente é o de que a disfunção renal é um importante e independente marcador de risco cardiovascular. Este risco associado já foi observado em estágios precoces da disfunção renal, como na presença de microalbuminúria e alterações mínimas da TFG [109]. É interessante observar que a avaliação dos efeitos da disfunção renal na mortalidade e complicações cardiovasculares de transplantados renais demonstrou que a elevação da creatinina sérica nos transplantados renais foi um forte e independente fator de risco para eventos cardíacos adversos importantes, mortalidade por eventos cardíacos e mortalidade de todas as causas [110] ~~{Fellstrom, 2005 #147}~~. Outro estudo recente também mostrou a disfunção renal como fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular [111]. ~~Como em nosso~~ Como neste estudo a disfunção renal ~~pós-transplante~~ pós-transplante esteve associada à dislipidemia e a níveis elevados de fibrinogênio, sugerimos que estes fatores de risco sejam dependentes da função renal e ao menos parcialmente responsáveis pelos achados recém descritos. Desta forma, parece ser importante que um dos objetivos do transplante renal fosse alcançar, ~~que uma das metas do transplante renal~~ uma TFG mais próxima do normal, com potencial ~~seria de se alcançar uma filtração glomerular mais próxima do normal~~, redução, ~~ainda~~ mais efetiva, do risco CV destes pacientes.

Em resumo, o transplante renal associou-se, neste estudo, a mudanças marcantes na prevalência de fatores associados a um risco elevado de DCV. ~~A~~ ~~que foram altamente prevalentes em todas as fases do estudo.~~ A maior parte dos fatores de risco analisados melhoraram após o transplante, o que poderia justificar o impacto positivo do transplante renal reduzindo a mortalidade CV. Porém, alguns fatores de risco sofreram um impacto negativo ~~pele~~ ~~transplante~~, e desta forma um melhor manejo destes pontos específicos (particularmente obesidade, dislipidemia e diabetes) poderá acarretar resultados clínicos ainda melhores comparados à diálise. -Dos fatores de risco analisados, a inflamação e a dislipidemia estiveram relacionados de forma estreita à função renal, sugerindo que a restauração completa da função renal pode ter um impacto importante na redução do risco CV em pacientes transplantados.

5. CONCLUSÕES

- O transplante renal associou-se a mudanças marcantes em fatores de risco que foram altamente prevalentes em todas as fases do estudo;
- A maior parte dos fatores de risco analisados melhorou após o transplante, o que poderia justificar o impacto positivo do transplante renal reduzindo a mortalidade CV;
- Alguns fatores de risco sofreram um impacto negativo pelo transplante, e um melhor manejo da obesidade, dislipidemia e diabetes poderão acarretar em resultados clínicos ainda melhores comparados à diálise;
- Dos fatores de risco analisados, a inflamação e dislipidemia estiveram relacionadas de forma estreita à função renal, sugerindo que a restauração completa da função renal pode ter um impacto importante na redução do risco CV em pacientes transplantados.

6. REFERÊNCIAS

1. Lindner, A., et al., *Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis*. N Engl J Med, 1974. **290**(13): p. 697-701.
2. Ma, K.W., E.L. Greene, and L. Raij, *Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations*. Am J Kidney Dis, 1992. **19**(6): p. 505-13.
3. Lameire, N., et al., *Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Kidney Int Suppl, 1994. **48**: p. S31-8.
4. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12 Suppl): p. S16-23.
5. Levey, A.S., et al., *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease*. Am J Kidney Dis, 1998. **32**(5): p. 853-906.
6. Romão-Júnior, E.J., *Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica*. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2004. **XXVI**(3): p. 1-3.
7. Johnson, D.W., et al., *A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients*. Transplantation, 2000. **69**(5): p. 794-9.
8. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant*. Kidney Int, 1998. **53**(3): p. 767-72.
9. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. Am J Kidney Dis, 1998. **32**(5 Suppl 3): p. S112-9.
10. Kendrick, E., *Cardiovascular disease and the renal transplant recipient*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(6 Suppl 6): p. S36-43.
11. Kasiske, B.L., et al., *Cardiovascular disease after renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(1): p. 158-65.
12. Lindholm, A., et al., *Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia*. Transplantation, 1995. **60**(5): p. 451-7.
13. Ojo, A.O., et al., *Long-term survival in renal transplant recipients with graft function*. Kidney Int, 2000. **57**(1): p. 307-13.
14. *USRDS (United States Renal Data System)*. 2005.

15. Wheeler, D.C., *Ischaemic heart disease after renal transplantation: how to assess and minimize the risk*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(5): p. 1075-7.
16. Birchem, J.A., et al., *Influence of hypertension on cardiovascular outcomes in hemodialysis patients*. Semin Dial, 2005. **18**(5): p. 391-5.
17. Agarwal, R., *Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients--past lessons and future opportunities*. Kidney Int, 2005. **67**(1): p. 1-13.
18. Deray, G., et al., *Renal function and blood pressure in patients receiving long-term, low-dose cyclosporine therapy for idiopathic autoimmune uveitis*. Ann Intern Med, 1992. **117**(7): p. 578-83.
19. Zeier, M., A. Mandelbaum, and E. Ritz, *Hypertension in the transplanted patient*. Nephron, 1998. **80**(3): p. 257-68.
20. Textor, S.C., et al., *Cyclosporine-induced hypertension after transplantation*. Mayo Clin Proc, 1994. **69**(12): p. 1182-93.
21. Sorof, J.M., et al., *Antihypertensive medication and renal allograft failure: a North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(6): p. 1324-30.
22. Luke, R.G., *Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension*. J Am Soc Nephrol, 1991. **2**(2 Suppl 1): p. S37-44.
23. Frei, U., et al., *Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction?* Nephrol Dial Transplant, 1995. **10**(7): p. 1206-11.
24. Castillo-Lugo, J.A. and P. Vergne-Marini, *Hypertension in kidney transplantation*. Semin Nephrol, 2005. **25**(4): p. 252-60.
25. Parfrey, P.S., et al., *Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11**(7): p. 1277-85.
26. Levin, A., et al., *Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention*. Am J Kidney Dis, 1996. **27**(3): p. 347-54.
27. Harnett, J.D., et al., *Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 1994. **4**(7): p. 1486-90.

28. London, G.M., et al., *Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(12): p. 2759-67.
29. Ferreira, S.R., et al., *Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile*. Transplantation, 2002. **74**(11): p. 1580-7.
30. Modlin, C.S., et al., *Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant?* Transplantation, 1997. **64**(4): p. 599-604.
31. Abate, N., *Obesity as a risk factor for cardiovascular disease*. Am J Med, 1999. **107**(2A): p. 12S-13S.
32. Hricik, D.E., *Weight gain after kidney transplantation*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(2): p. 409-10.
33. Meier-Kriesche, H.U., et al., *The effect of body mass index on long-term renal allograft survival*. Transplantation, 1999. **68**(9): p. 1294-7.
34. Tritt, L., *Nutritional assessment and support of kidney transplant recipients*. J Infus Nurs, 2004. **27**(1): p. 45-51.
35. Martins, C., R. Pecoits-Filho, and M.C. Riella, *Nutrition for the post-renal transplant recipients*. Transplant Proc, 2004. **36**(6): p. 1650-4.
36. Aker, S., et al., *Cardiovascular complications after renal transplantation*. Transplant Proc, 1998. **30**(5): p. 2039-42.
37. Lorenzetti, M., et al., *Risk factors for cardiovascular disease in patients with functioning kidney grafts*. Transplant Proc, 1998. **30**(5): p. 2047.
38. Kasiske, B.L. and D. Klinger, *Cigarette smoking in renal transplant recipients*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(4): p. 753-9.
39. Jindal, R.M., R.A. Sidner, and M.L. Milgrom, *Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression*. Drug Saf, 1997. **16**(4): p. 242-57.
40. Jindal, R.M., *Posttransplant diabetes mellitus--a review*. Transplantation, 1994. **58**(12): p. 1289-98.

41. Boudreaux, J.P., et al., *The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients*. *Transplantation*, 1987. **44**(3): p. 376-81.
42. von Kiparski, A., et al., *Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched-pair control study*. *Nephrol Dial Transplant*, 1990. **5**(3): p. 220-5.
43. Jindal, R.M. and J. Hjelmsaeth, *Impact and management of posttransplant diabetes mellitus*. *Transplantation*, 2000. **70**(11 Suppl): p. S558-63.
44. Weir, M.R. and J.C. Fink, *Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications*. *Am J Kidney Dis*, 1999. **34**(1): p. 1-13.
45. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 2000. **23 Suppl 1**: p. S4-19.
46. Miles, A.M., et al., *Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes?* *Transplantation*, 1998. **65**(3): p. 380-4.
47. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group*. *Bmj*, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
48. Fernandez-Miranda, C., et al., *Lipoprotein abnormalities in long-term stable liver and renal transplanted patients. A comparative study*. *Clin Transplant*, 1998. **12**(2): p. 136-41.
49. Donahoo, W.T., L.A. Kosmiski, and R.H. Eckel, *Drugs causing dyslipoproteinemia*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998. **27**(3): p. 677-97.
50. Kasiske, B.L., *Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease*. *Am J Kidney Dis*, 1998. **32**(5 Suppl 3): p. S142-56.
51. Andany, M.A. and B.L. Kasiske, *Dyslipidemia and its management after renal transplantation*. *J Nephrol*, 2001. **14 Suppl 4**: p. S81-8.
52. Aakhus, S., K. Dahl, and T.E. Wideroe, *Hyperlipidaemia in renal transplant patients*. *J Intern Med*, 1996. **239**(5): p. 407-15.
53. Grimm, R.H., Jr., et al., *Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Kidney Int Suppl*, 1997. **63**: p. S10-4.

54. Hricik, D.E., *Posttransplant hyperlipidemia: the treatment dilemma*. Am J Kidney Dis, 1994. **23**(5): p. 766-71.
55. Vathsala, A., et al., *Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients*. Transplantation, 1989. **48**(1): p. 37-43.
56. Cattran, D.C., et al., *Hyperlipidemia after renal transplantation: natural history and pathophysiology*. Ann Intern Med, 1979. **91**(4): p. 554-9.
57. Ponticelli, C., et al., *Lipid disorders in renal transplant recipients*. Nephron, 1978. **20**(4): p. 189-95.
58. Lowry, R.P., et al., *Type II hyperlipoproteinemia, hyperapobetalipoproteinemia, and hyperalphalipoproteinemia following renal transplantation: implications for atherogenic risk*. Transplant Proc, 1987. **19**(4): p. 3426-30.
59. Hricik, D.E., et al., *The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine-treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients*. Transplantation, 1992. **54**(5): p. 868-71.
60. Groth, C.G., et al., *Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine*. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Transplantation, 1999. **67**(7): p. 1036-42.
61. Kahan, B.D., et al., *Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation*. Transplantation, 1998. **66**(8): p. 1040-6.
62. Yao, Q., et al., *Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease*. Scand J Urol Nephrol, 2004. **38**(5): p. 405-16.
63. Zeidman, A., et al., *Anemia as a risk factor for ischemic heart disease*. Isr Med Assoc J, 2004. **6**(1): p. 16-8.
64. Pereira, A.A. and M.J. Sarnak, *Anemia as a risk factor for cardiovascular disease*. Kidney Int Suppl, 2003(87): p. S32-9.
65. Kadambi, P.V. and B. Javaid, *Cardiovascular diseases in kidney transplant recipients: the role of anemia*. Adv Chronic Kidney Dis, 2004. **11**(3): p. 328-33.
66. Kessler, M., *Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 1995. **10 Suppl 6**: p. 114-6.

67. Nampoory, M.R., et al., *Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anaemia in post-renal transplant recipients with normal renal function*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(1): p. 177-81.
68. Pruijt, J.F., et al., *Azathioprine-induced pure red-cell aplasia*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(7): p. 1371-3.
69. Arbeiter, K., et al., *Reproducible erythroid aplasia caused by mycophenolate mofetil*. *Pediatr Nephrol*, 2000. **14**(3): p. 195-7.
70. Gossmann, J., et al., *Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients*. *Kidney Int*, 1996. **50**(3): p. 973-8.
71. Julian, B.A., et al., *Losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis*. *J Am Soc Nephrol*, 1998. **9**(6): p. 1104-8.
72. Morrone, L.F., et al., *Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: role of growth factors and cytokines*. *Transplantation*, 1997. **64**(6): p. 913-8.
73. Wong, T.Y., et al., *Parvovirus B19 infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus*. *Am J Kidney Dis*, 1999. **34**(6): p. 1132-6.
74. Muller, T., et al., *Recurrence of renal disease after kidney transplantation in children: 24 years of experience in a single center*. *Clin Nephrol*, 1998. **49**(2): p. 82-90.
75. Slinin, Y., R.N. Foley, and A.J. Collins, *Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(6): p. 1788-93.
76. Rostand, S.G., *Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: some management considerations*. *J Am Soc Nephrol*, 2000. **11**(10): p. 1948-56.
77. Epstein, S., *Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton*. *J Bone Miner Res*, 1996. **11**(1): p. 1-7.
78. Torres, A., V. Lorenzo, and E. Salido, *Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(2): p. 551-8.
79. Stenvinkel, P., *Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease*. *J Ren Nutr*, 2003. **13**(2): p. 144-8.

80. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.
81. Lagrand, W.K., et al., *C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?* Circulation, 1999. **100**(1): p. 96-102.
82. Pepys, M.B. and M.L. Baltz, *Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein*. Adv Immunol, 1983. **34**: p. 141-212.
83. Stec, J.J., et al., *Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population*. Circulation, 2000. **102**(14): p. 1634-8.
84. Thompson, S.G., et al., *Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris*. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med, 1995. **332**(10): p. 635-41.
85. Sechi, L.A. and S. De Marchi, *Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation in hypertensive subjects*. J Investig Med, 2001. **49**(1): p. 12-20.
86. Nascimento, M.M., et al., *The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(11): p. 2803-9.
87. Memoli, B., et al., *Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2): p. 266-73.
88. Panichi, V., et al., *Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey*. Blood Purif, 2000. **18**(1): p. 30-6.
89. Pecoits-Filho, R., et al., *Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure*. Blood Purif, 2004. **22**(3): p. 285-92.
90. Halliwell, B., *The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system*. Haemostasis, 1993. **23 Suppl 1**: p. 118-26.
91. Huang, Y.H., J. Ronnelid, and J. Frostegard, *Oxidized LDL induces enhanced antibody formation and MHC class II-dependent IFN-gamma production in lymphocytes from healthy individuals*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. **15**(10): p. 1577-83.

92. Jovinge, S., et al., *Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. **16**(12): p. 1573-9.
93. Simmons, E.M., et al., *Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients*. *Transplantation*, 2005. **79**(8): p. 914-9.
94. Cueto-Manzano, A.M., et al., *Markers of inflammation before and after renal transplantation*. *Transplantation*, 2005. **80**(1): p. 47-51.
95. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(10): p. 1662-8.
96. Paul, L.C., *Adverse effects of immunosuppressive drugs on long-term graft outcome*. *Transplant Proc*, 1998. **30**(8): p. 4001-4.
97. Kramer, H., et al., *Obesity and prevalent and incident CKD: the hypertension detection and follow-up program*. *Am J Kidney Dis*, 2005. **46**(4): p. 587-94.
98. Backman, L.A., *Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimus*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19 Suppl 6**: p. vi13-vi16.
99. Cosio, F.G., et al., *New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation*. *Kidney Int*, 2005. **67**(6): p. 2415-21.
100. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *Jama*, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
101. *III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2001. **77**(suppl.3).
102. Lentine, K.L. and D.C. Brennan, *Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(9): p. 2378-86.
103. Masterson, R., et al., *Impact of statin treatment on 1-year functional and histologic renal allograft outcome*. *Transplantation*, 2005. **80**(3): p. 332-8.
104. Lorenz, M., et al., *Anaemia after renal transplantation*. *Eur J Clin Invest*, 2005. **35 Suppl 3**: p. 89-94.

105. Mix, T.C., et al., *Anemia: a continuing problem following kidney transplantation*. Am J Transplant, 2003. **3**(11): p. 1426-33.
106. Young, E.W., et al., *Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*. Kidney Int, 2005. **67**(3): p. 1179-87.
107. Pecoits-Filho, R., et al., *Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail?* Perit Dial Int, 2004. **24**(4): p. 327-39.
108. Pecoits-Filho, R., B. Lindholm, and P. Stenvinkel, *The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter*. Nephrol Dial Transplant, 2002. **17 Suppl 11**: p. 28-31.
109. Ritz, E., *Renal dysfunction: a novel indicator and potential promoter of cardiovascular risk*. Clin Med, 2003. **3**(4): p. 357-60.
110. Fellstrom, B., et al., *Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial*. Transplantation, 2005. **79**(9): p. 1160-3.
111. Varma, R., et al., *Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease*. Cardiol Rev, 2005. **13**(2): p. 98-107.

7. ANEXOS

7.1 APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA E PESQUISA

7.2 ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ‘BLOOD PURIFICATION’: *IMPACT OF RESIDUAL RENAL FUNCTION ON VOLUME STATUS IN CHRONIC RENAL FAILURE*

7.3 ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ‘THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY’: *EFFECT OF PRELOAD REDUCTION BY HEMODIALYSIS ON LEFT ATRIAL VOLUME AND ECHOCARDIOGRAPHIC DOPPLER PARAMETERS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE*

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)