

Risco cardiovascular em pacientes submetidos ao transplante hepático

HÉLEM DE SENA RIBEIRO¹, LUCILENE REZENDE ANASTÁCIO², LÍVIA GARCIA FERREIRA³, AGNALDO SOARES LIMA⁴, MARIA ISABEL TOULSON DAVISSON CORREIA⁵

¹Bacharel em Nutrição, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Mestranda em Ciência de Alimentos, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

²Mestre em Ciência de Alimentos, UFMG; Doutoranda em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto; Professora do Centro Universitário de Sete Lagoas, Sete Lagoas, MG, Brasil

³Mestre em Ciência de Alimentos, UFMG; Doutoranda em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia; Professora da Universidade de Itaúna, Itaúna, MG, Brasil

⁴Doutor em Medicina (Gastroenterologia), UFMG; Professor Adjunto, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

⁵Pós-doutora, University of Pittsburgh Medical Center; Professora Titular de Cirurgia, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

RESUMO

Objetivo: Determinar a prevalência de risco cardiovascular em pacientes submetidos ao transplante hepático de acordo com o escore de Framingham e avaliar possíveis associações com fatores de risco tradicionais e não tradicionais. **Métodos:** Estudo transversal em que pacientes submetidos ao transplante hepático foram estratificados quanto ao risco cardiovascular pelo escore de Framingham. Variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e antropométricas foram coletadas para verificar associação com risco cardiovascular utilizando-se análises estatísticas uni e multivariada. **Resultados:** Foram avaliados 115 pacientes, dos quais 46,1% apresentaram médio ou alto risco para ocorrência de eventos cardiovasculares em 10 anos. O risco percentual médio dos pacientes avaliados foi de $9,5 \pm 7,8\%$. Sexo masculino (OR: 4,97; IC 95% 1,92-12,85; $p < 0,01$), idade avançada (OR: 1,09; IC 95% 1,04-1,13; $p < 0,01$) e maior IMC no momento da avaliação (1,09; IC 95% 0,99-1,20; $p = 0,03$) foram fatores associados ao médio e ao alto riscos cardiovasculares. Maior percentual de risco cardiovascular também esteve associado ao uso de ciclosporina ($p = 0,01$). **Conclusão:** A probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular nos pacientes submetidos ao transplante hepático avaliados é superior à da população brasileira. Atenção especial deve ser dedicada a essa população, principalmente em relação aos fatores potencialmente modificáveis associados como maior IMC e uso de ciclosporina.

Unitermos: Fatores de risco; doenças cardiovasculares; transplante de fígado.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Trabalho realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Artigo recebido: 24/10/2011
Aceito para publicação: 13/01/2012

Suporte Financeiro:

Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal do Ensino Superior (Capes). Hélem de Sena Ribeiro é bolsista de mestrado e Lucilene Rezende Anastácio é bolsista de doutorado. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig). Lívia Garcia Ferreira é bolsista de doutorado. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Maria Isabel T. D. Correia é bolsista de produtividade em pesquisa

Correspondência para:

Hélem de Sena Ribeiro
Av. Alfredo Balena, 110 – Sl. 208
30130-110
Belo Horizonte – MG, Brasil
helemsena@gmail.com

Conflito de interesse: Não há.

SUMMARY

Cardiovascular risk in patients submitted to liver transplantation

Objective: To determine the prevalence of cardiovascular risk in patients undergoing liver transplantation according to the Framingham score, and to evaluate possible associations with traditional and non-traditional risk factors. **Methods:** Cross-sectional study in which patients undergoing liver transplantation were stratified by cardiovascular risk according to the Framingham score. Demographic, socioeconomic, clinical, and anthropometric variables were collected to assess the association with cardiovascular risk factors using univariate and multivariate statistical analyses. **Results:** A total of 115 patients were evaluated, of which 46.1% showed medium or high risk for the occurrence of cardiovascular events over ten years. The mean percentage risk of evaluated patients was $9.5 \pm 7.8\%$. Male gender (OR: 4.97; CI: 1.92-12.85; $p < 0.01$), older age (OR: 1.09; CI: 1.04-1.13; $p < 0.01$), and higher BMI at the moment of assessment (1.09; CI: 0.99-1.20; $p = 0.03$) were factors associated with medium and high cardiovascular risk. A higher percentage of cardiovascular risk was also associated with cyclosporine use ($p = 0.01$). **Conclusion:** The probability of occurrence of cardiovascular events in the assessed patients undergoing liver transplantation was higher than that in the Brazilian population. Special attention should be paid to this population, especially in relation to potentially modifiable factors associated to higher BMI and cyclosporine use.

Keywords: Risk factors; cardiovascular diseases; liver transplant.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência hepática irreversível aguda ou crônica. A combinação de avanços na técnica cirúrgica, na seleção de pacientes, nos melhores cuidados perioperatórios e na adequada disponibilidade de agentes imunossupressores resultou em significativa melhora da sobrevida global após o transplante¹. Atualmente, quase 90% dos pacientes sobrevivem um ano após o transplante² e até 75%, após 5 anos³.

Entretanto, o aumento da sobrevida de pacientes submetidos ao transplante hepático veio acompanhado do aumento na prevalência de doenças crônicas, geralmente superior às prevalências encontradas na população geral⁴. Obesidade, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemias e síndrome metabólica são amplamente diagnosticados nesses pacientes⁵⁻⁶, e, conseqüentemente, a incidência de doenças cardiovasculares também tem sido cada vez mais descrita nessa população⁷. A doença cardiovascular já foi apontada como a terceira causa de óbito após o transplante hepático⁸. Alguns autores demonstraram que o risco desses pacientes sofrerem eventos cardíacos isquêmicos e de morte cardiovascular é, respectivamente, 3,07 e 2,56 vezes maior em receptores de enxerto hepático em comparação com mesma população de idade-pareada não submetida ao transplante⁹.

Os imunossupressores utilizados no pós-transplante (geralmente tacrolimus ou ciclosporina e prednisona – pelo menos nas fases iniciais), apesar de amplamente descritos como responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular¹⁰, nem sempre tiveram essa associação demonstrada^{9,11}. Embora grande atenção tenha sido devotada ao estudo da medicação imunossupressora como associada às doenças crônicas apresentadas por esses pacientes, poucos fatores de risco além desse têm sido estudados, e até o momento, o risco cardiovascular em população brasileira submetida ao transplante hepático ainda é desconhecido. O presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência de risco cardiovascular em pacientes submetidos ao transplante hepático de acordo com o escore de Framingham, e avaliar possíveis associações com outras variáveis não incluídas nesse escore.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal em que o risco cardiovascular conforme o escore de Framingham foi avaliado em pacientes submetidos ao transplante hepático acompanhados no ambulatório de transplantes do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte – MG). Os dados foram coletados no período de março a outubro de 2008. Pacientes que realizaram transplante hepático com pelo menos 18 anos de idade foram incluídos no

estudo. Mulheres grávidas e pacientes com ascite foram excluídos da amostra, pois estas condições prejudicariam a identificação de portadores de obesidade abdominal. Da mesma forma, pacientes com tempo menor que um ano de transplante também não foram incluídos, pois com frequência apresentam desordens metabólicas recentes e transitórias em consequência do implante do enxerto e das altas doses de imunossupressores. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer nº ETIC 44/2008.

Os pacientes foram abordados e questionados sobre o interesse em participar do trabalho durante a espera para a consulta médica no ambulatório. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi aplicado questionário contemplando dados demográficos, socioeconômicos, de estilo de vida, clínicos e antropométricos.

Dados demográficos e socioeconômicos incluíram idade, sexo, estado marital, atividade profissional remunerada, escolaridade e renda. Variáveis relacionadas ao estilo de vida foram compostas por horas habituais de sono por noite, tabagismo e ex-tabagismo e nível de atividade física. Os pacientes foram questionados sobre as atividades físicas diárias e as respostas foram transformadas em correspondentes MET (Metabolic Equivalent Energy)¹². As atividades diárias transformadas em MET foram multiplicadas pelo respectivo tempo gasto em fração de hora e os resultados foram somados e depois divididos por 24 horas. Esse valor foi categorizado de acordo com o nível de atividade realizada (< 1,3: sedentários; 1,3-1,5: pouco ativo; 1,5-1,8: ativo; > 1,9: muito ativo)¹³.

Os dados clínicos incluíram indicação para o transplante, tempo de uso e dose acumulada de corticoides pós-transplante, uso de tacrolimus ou ciclosporina, hipertensão arterial prévia ao transplante e no momento da entrevista, *diabetes mellitus* anterior ao transplante e no momento da entrevista, excesso de peso e obesidade anterior à doença hepática (a partir do peso informado pelo paciente durante a entrevista) e história familiar de hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, excesso de peso e doença cardiovascular.

Os dados antropométricos foram constituídos por peso, altura, cálculo do índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC), circunferência de quadril (CQ) e cálculo da razão entre circunferência de cintura e quadril (RCQ). O IMC foi calculado pela divisão do peso (Kg) pela altura ao quadrado (m²), e os pacientes classificados em portadores de sobrepeso (IMC \geq 25 Kg/m²) e obesidade (IMC \geq 30 Kg/m²)¹⁴. A medida da circunferência de cintura (dois dedos acima da cicatriz umbilical) foi classificada como indicativa de obesidade abdominal segundo definições da Organização Mundial de Saúde (\geq 88 cm para mulheres e \geq 102 cm para homens)¹⁴ e International Diabetes Federation (IDF) (\geq 80 cm e \geq 90 cm, respectivamente)¹⁵.

O escore de risco de Framingham foi calculado e estratificado de acordo com sexo, idade, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), tabagismo, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Os pacientes foram classificados em grupos quanto ao risco cardiovascular de acordo com a pontuação obtida no escore (< 10%, baixo risco; 10% a 20%, médio risco; \geq 20% alto risco) e por meio de manifestações clínicas da doença aterosclerótica ou de equivalentes – como a presença de *diabetes mellitus* tipos 1 ou 2 (indivíduos assim identificados possuem risco maior que 20% em apresentar novos eventos cardiovasculares ao longo de 10 anos)¹⁶.

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows (versão 17.0), adotando-se a de 5% para significância estatística. As variáveis foram apresentadas sob a forma de média e desvio-padrão, e variáveis com distribuição não normal foram apresentadas sob a forma de mediana, mínimo e máximo (teste de Kolmogorov-Smirnov). Pacientes com médio (10% a 20%) e alto riscos (\geq 20%) foram agrupados e comparados aos de baixo risco (< 10%) para as análises estatísticas, uma vez que o grupo de médio risco apresentou reduzido número de pacientes.

Fatores associados ao risco cardiovascular médio/alto foram testados por meio de análise uni e multivariada. Os testes estatísticos utilizados na análise univariada foram qui-quadrado, teste exato de Fisher, teste T de Student e Mann-Whitney. Variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla. O modelo foi posteriormente ajustado de acordo com o método de *stepwise backward*. O teste de Hosmer e Lemeshow foi utilizado para se verificar o ajuste do modelo ($p > 0,05$). Ainda, o teste de regressão linear múltipla foi utilizado para a identificação de fatores associados ao maior percentual de risco cardiovascular.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 115 indivíduos, sendo 58,2% do sexo masculino ($n = 67$). A média de idade dos pacientes no momento da avaliação foi de $52,5 \pm 13,1$ anos. O tempo médio de transplante foi de $56,8 \pm 34,7$ meses. Em relação à escolaridade, grande parte dos avaliados possuía 3ª (39,1%; $n = 45$), 2ª (26,1%; $n = 30$) e 1ª (26,1%, $n = 30$) graus incompletos. Além disso, 11,3% ($n = 13$) dos avaliados declararam serem analfabetos. A caracterização geral dos pacientes está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados clínicos, demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida dos pacientes submetidos a transplante hepático, Belo Horizonte, MG, 2011

Variáveis categóricas	%	n
Estado marital – casado	32,2	37
Desempregado/aposentado/afastado/do lar	63,5	73
Nível de atividade física		
Ativo	7,0	8
Pouco ativo	27,8	32
Sedentário	65,2	75
Tabagismo	13,0	15
Ex-tabagismo	39,3	39
Uso de tacrolimus	88,7	102
Uso de ciclosporina	11,3	13
Hipertensão arterial antes do transplante	19,1	22
Hipertensão arterial atual	38,3	44
<i>Diabetes mellitus</i> antes do transplante	5,3	6
<i>Diabetes mellitus</i> atual	22,6	26
Variáveis numéricas	Média/mediana	± Desvio-padrão/mínimo-máximo
Renda <i>per capita</i> (R\$)	415	83-6.000
Horas sono (por dia)	7,6	± 1,3
Fator atividade física (MET/24)	1,35	± 0,16
Glicose (mg/dL)	97	68-346
Colesterol total (mg/dL)	166,2	± 43,2
HDL (mg/dL)	44	21-99
Triglicérides (mg/dL)	124	28-659
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120	90-180

As indicações mais frequentes para o transplante foram cirrose etanólica (31,3%, n = 36), cirrose por vírus da hepatite C (27,8%, n = 32), cirrose por hepatite autoimune (14,8%, n = 17), cirrose criptogênica (12,2% n = 14) e cirrose com carcinoma hepatocelular (7%, n = 8). Outras indicações foram observadas em 20,9% (n = 24) dos casos.

Histórico familiar de hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, sobrepeso e doença cardiovascular foi relatado por 74,3% (n = 84), 49,6% (n = 56), 64,6% (n = 73) e 61,1% (n = 59) dos pacientes, respectivamente. Histórico pessoal de sobrepeso anterior à doença hepática foi observado em 42,6% (n = 49) e de obesidade, em 13,9% (n = 16) dos pacientes. No momento da avaliação, a prevalência de sobrepeso foi de 58,2% (n = 96) e de obesidade, em 20,9% (n = 24) dos pacientes. Obesidade abdominal foi observada em 44,3% (n = 51) dos pacientes de acordo com a classificação da OMS e em 71,1% (n = 82) de acordo com a IDF.

Segundo o escore do risco de Framingham, 53,9% (n = 62) dos pacientes estudados apresentaram baixo risco para ocorrência de eventos cardiovasculares em 10 anos e 46,1% (n = 53) de médio a alto risco, sendo 16,5% (n = 19) dos pacientes classificados com médio e 29,6% (n = 34), com alto risco para ocorrência de eventos cardiovasculares em 10 anos. O risco percentual médio foi de $9,5\% \pm 7,8\%$. Sexo masculino, idade avançada, indicação ao transplante por cirrose etanólica, sobrepeso, obesidade, maior IMC anterior à doença hepática; maiores valores de IMC, circunferência da cintura e razão cintura/quadril no momento da avaliação estiveram estatisticamente associados, de

forma univariada, à probabilidade maior que 10% de ocorrência evento coronariano em 10 anos nesses pacientes (Tabelas 2 e 3). Fatores que direta ou indiretamente fazem parte do cálculo do escore de Framingham também estiveram associados ao risco na análise univariada (glicemia, colesterol total, HDL e triglicérides), mas não foram inseridos no modelo de regressão logística múltipla ou linear.

O modelo de regressão logística múltipla criado para identificação de fatores independentemente associados ao risco cardiovascular médio e alto obteve um bom ajuste (teste de Hosmer e Lemeshow = 0,88) e resultou nas seguintes variáveis: idade (OR: 1,09; IC:1,04-1,13; p < 0,01); sexo masculino (OR: 4,97; IC: 1,92-12,85; p < 0,01) e IMC no momento da avaliação (OR: 1,09, IC: 0,99-1,20; p = 0,09). Variáveis independentemente associadas ao maior percentual de risco cardiovascular por meio do teste de regressão linear múltipla foram: idade (p < 0,01), sexo masculino (p < 0,01), uso de ciclosporina (p = 0,01) e maior índice de massa corporal no momento da avaliação (p = 0,03).

DISCUSSÃO

O escore do risco de Framingham foi utilizado no presente estudo por ser preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁶ e é o escore clássico para estratificação do risco coronariano mais utilizado mundialmente. A estimativa do risco de doença cardiovascular em indivíduos assintomáticos e a identificação de fatores associados podem ser úteis para classificação de grupos vulneráveis e possibilitar o desenvolvimento de estratégias para a prevenção

Tabela 2 – Variáveis categóricas associadas ao risco de doença cardiovascular > 10% em pacientes submetidos ao transplante hepático, pela análise univariada, de acordo com escore de Framingham, Belo Horizonte, MG, 2011

Parâmetros	Risco de doença cardiovascular > 10%				
	% (n)		OR	IC	Valor de p
Sexo (masculino x feminino)	58,2 (39)	29,2 (14)	3,38	1,54-7,45	< 0,01*
Estado civil (solteiro x casado)	51,3 (40)	35,1 (13)	1,96	0,86-4,34	0,10
Desempregado/aposentado/do lar x outros	47,9 (35)	42,9 (18)	1,23	0,57-2,64	0,59
Tabagistas e não tabagistas x ex-tabagistas	38,7 (24)	48,7 (19)	1,50	0,67-3,38	0,32
Uso de ciclosporina x tacrolimus	69,2 (9)	43,1 (44)	2,94	0,85-10,00	0,08
Indicação ao transplante por cirrose etanólica x demais indicações	66,7 (53)	36,7 (13)	3,45	1,50-7,91	< 0,01*
IMC					
IMC anterior à doença hepática > 25 Kg/m ² x < 25 Kg/m ²	59,2 (29)	36,4 (24)	2,54	1,19-5,42	0,01*
IMC anterior à doença hepática > 30 Kg/m ² x < 30 Kg/m ²	81,3 (13)	40,4 (40)	6,39	1,71-23,88	< 0,01*
IMC na avaliação > 25 Kg/m ² x < 25 Kg/m ²	53,7 (36)	35,4 (17)	2,12	0,99-4,54	0,05
IMC na avaliação > 30 Kg/m ² x < 30 Kg/m ²	58,3 (14)	42,9 (39)	1,87	0,75-4,65	0,18
Circunferência de cintura					
Circunferência da cintura > 80/90 cm x < 80/90 cm	50,6 (41)	33,3 (11)	2,05	0,88-4,77	0,09
Circunferência da cintura > 88/102 cm x < 88/102 cm	52,9 (27)	39,7 (25)	1,71	0,81-3,60	0,16

*p < 0,05, teste do qui-quadrado.

Tabela 3 – Variáveis numéricas associadas ao risco de doença cardiovascular > 10% em pacientes submetidos ao transplante hepático, pela análise univariada, de acordo com escore de Framingham, Belo Horizonte, MG, 2010

Parâmetro (média ± desvio-padrão)	Pacientes com baixo risco	Pacientes com médio/alto risco	Valor de p
Idade (anos)	47,9 ± 14,6	58 ± 8,5	< 0,01*
Tempo de transplante (meses)	60,0 ± 37,8	50,8 ± 30,4	0,16
Renda <i>per capita</i> (R\$)	758,32 ± 801,9	953,74 ± 1084,0	0,49
Horas sono (por dia)	7,71 ± 1,3	7,57 ± 1,4	0,57
Fator atividade física (MET/24)	1,35 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,55
IMC anterior à doença hepática (Kg/m ²)	23,5 ± 3,5	26,9 ± 4,8	< 0,01*
IMC na avaliação (Kg/m ²)	25,4 ± 4,6	27,6 ± 4,8	< 0,02*
Glicose	89,4 ± 13,4	128,1 ± 56,2	<0,01*
Colesterol total (mg/dL)	161,3 ± 45,1	171,9 ± 40,4	0,19
HDL (mg/dL)	51,2 ± 18,1	44,4 ± 20,6	< 0,01*
Triglicérides (mg/dL)	110,5 ± 49,4	174,7 ± 99,2	< 0,01*
Tempo de uso de prednisona (meses)	22,3 ± 30,3	12,4 ± 18,1	0,13
Dose acumulada prednisona (gramas)	6,37 ± 7,28	5,29 ± 6,89	0,77
Circunferência de cintura (cm)	91,4 ± 13,7	99,6 ± 14,2	< 0,01*
Circunferência do quadril (cm)	101,0 ± 10,4	103,8 ± 10,6	0,16
Relação cintura-quadril (cm)	0,90 ± 0,1	0,96 ± 0,1	< 0,01*

*p < 0,05, teste *t* de Student e Mann-Whitney.

desses agravos. Porém, é importante ressaltar que esse algoritmo tem limitações, pois considera apenas fatores de risco tradicionais: idade, colesterol total, pressão arterial sistólica e diastólica, presença de *diabetes mellitus* e tabagismo. Outros fatores de risco importantes na epidemiologia da doença cardiovascular não são considerados, como níveis plasmáticos de triglicérides e LDL, histórico familiar de incidência de doença cardiovascular precoce, histórico familiar de hipertensão, IMC (sobrepeso, obesidade), obesidade abdominal, hábitos alimentares e nível de atividade física. A natureza transversal também é um fator limitante do presente trabalho, uma vez que realizou-se avaliação da estimativa do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em 10 anos, e não a verificação direta dos eventos. Outro fator limitante foi a associação dos grupos médio e alto risco para análise estatística, já que a grande vantagem dos escores é seu poder discriminatório. No presente estudo, pacientes do grupo de médio risco poderiam ter evolução semelhante à evolução dos pacientes do grupo de baixo risco, por outro lado, associá-los ao grupo de baixo risco poderia subestimar a chance de desenvolvimento de doença cardiovascular nesse grupo.

O risco absoluto médio de ocorrência de evento cardiovascular nos próximos dez anos na amostra estudada foi de 9,5%, valor acima do referido na literatura para população brasileira. Em estudo realizado com 329 executivos no município de São Paulo, Rodrigues e Phillip¹⁷ encontraram baixa probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares em 10 anos (média de risco de 5,7%).

Valores similares também foram encontrados em estudo conduzido no estado do Amazonas (média de risco de 5,4 a 5,7%, dependendo da localidade)¹⁸. Outro estudo, envolvendo 1.712 indivíduos com idade entre 30 e 59 anos residentes na cidade de Bambuí, estado de Minas Gerais, também evidenciou baixo risco cardiovascular (mais da metade da população estudada não ultrapassou o risco de 5%)¹⁹. Os dados encontrados na população estudada mostram-se em concordância com os valores médios de risco cardiovascular descritos nas populações submetidas a transplante hepático, 7,9% no estudo de Johnston *et al.*⁹ e 11,5% no estudo de Neal *et al.*²⁰, corroborando a premissa de que esses pacientes possuem risco mais elevado de desenvolverem doenças cardiovasculares.

O risco médio encontrado (9,5%) é muito próximo do valor de 10% (considerado risco intermediário) e quase metade da população estudada (46,1%) apresentou médio a alto risco, sendo que desses, aproximadamente 30% foram classificados com alto risco. Portanto, esses resultados alertam a necessidade para as metas de intervenção propostas na última Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose¹⁶.

O nível de atividade física e a categorização dos pacientes em sedentários, pouco ativos e ativos não foram associados ao risco cardiovascular no presente trabalho. Embora baixos níveis de atividade física e sedentarismo sejam fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares¹⁶, deve-se ressaltar que o presente cálculo do nível de atividade física diária sofreu limitações, já que o tempo

disponível para descrição detalhada das atividades diárias na coleta de dados foi pequeno. Além disso, o cálculo foi efetuado com base nas atividades realizadas por aquele paciente no momento próximo à época da coleta de dados, e isso pode não ser reflexo de todo tempo transcorrido desde o transplante (ou desde que a doença hepática limitou as atividades diárias e reduziu o nível de atividade física diária) até a data da avaliação.

Neste estudo, sexo masculino, idade avançada e maior IMC no momento da avaliação foram considerados fatores preditivos para médio e alto riscos de ocorrência de eventos cardiovasculares na população submetida ao transplante hepático. É sabido que a mortalidade por doença cardiovascular é maior na população masculina em relação à feminina, em todas as condições e faixas etárias, e a ocorrência dos eventos aumenta progressivamente com a idade²¹. A maior incidência de doenças cardiovasculares em indivíduos do sexo masculino em relação aos do sexo feminino de idade similar tem sido atribuída não apenas às diferenças de sexo relacionadas aos hormônios sexuais, mas também às diferenças celulares e teciduais vasculares que medeiam respostas sexuais específicas²². Além disso, é atribuída maior pontuação no escore de Framingham tanto à maior idade quanto ao sexo masculino. Entretanto, a permanência dessas variáveis no modelo auxiliaria na eliminação de fatores de confusão.

Na população estudada, o índice de massa corporal foi a medida antropométrica mais relacionada à maior probabilidade de incidência de eventos cardiovasculares. Nos resultados encontrados, o maior IMC no momento da avaliação tendeu à significância estatística ($p = 0,09$) na análise multivariada como fator independente para o risco cardiovascular. Por outro lado, a retirada dessa variável promoveria prejuízos ao ajuste do modelo e, em razão disso, optou-se pela sua permanência nas análises. A relação entre o grau de obesidade e a incidência de eventos cardiovasculares tem sido bem descrita na literatura²³⁻²⁴. Há alguns anos já se sabe que o ganho de peso após a idade adulta resulta em aumento do risco de incidência de doenças cardiovasculares em ambos os sexos²⁵. Sobre peso e obesidade são apontados também na população submetida ao transplante hepático como relacionados ao risco cardiovascular^{6,11}. A circunferência de cintura e razão cintura/quadril foram associadas à maior probabilidade de desenvolvimento de eventos cardiovasculares apenas de forma univariada. Embora o IMC no momento da avaliação tenha sido melhor fator preditivo do risco cardiovascular, a circunferência da cintura e razão cintura/quadril avaliam a quantidade de tecido adiposo central, que é metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo periférico e confere maior fator de risco para a síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e doença cardiovascular na população geral²⁶⁻²⁷. Elevado índice de massa corporal reflete grande massa de tecido adiposo. Este, principalmente

quando visceral, influencia na regulação de adipocinas. A adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória (antagonizador do desenvolvimento de aterosclerose e inflamação vascular) que tem suas concentrações séricas diminuídas em indivíduos obesos. As concentrações séricas de leptina, responsável pelo controle da ingestão alimentar, estão aumentadas nesses indivíduos, influenciando o balanço energético e comprometendo a resposta imunológica. As evidências sugerem que a leptina aumenta a pressão arterial, a atividade nervosa simpática, estimula a geração de espécie reativa de oxigênio, induz a agregação plaquetária e promove trombose arterial, sendo considerada fator de risco independente para doença cardiovascular. Além disso, a expressão de resistina nos adipócitos é reduzida, mas elevada nos macrófagos e monócitos, o que sugere um importante papel inflamatório. Os níveis de resistina estão aumentados em indivíduos obesos e, portanto, estão ligados a resistência insulínica associada à obesidade. A resistina possui grande ação aterogênica pelo aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular. Concomitantemente, há aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, que, em conjunto, danificam o endotélio, estimulando reação inflamatória/proliferativa na parede vascular²⁸.

Além do maior IMC, os pacientes classificados com médio/alto risco possuíam valores significativamente superiores de triglicérides e glicose, e inferiores de HDL. Esses achados sugerem que esses pacientes possuem maior prevalência de síndrome metabólica que os demais. A síndrome metabólica é descrita em aproximadamente metade dos indivíduos submetidos ao transplante hepático²⁹ e também foi descrita como fator de risco para incidência de doenças cardiovasculares nessa população³⁰ bem como na população geral³¹. Esses resultados já eram esperados, pois triglicérides, glicose e HDL fazem parte do escore de Framingham direta ou indiretamente.

A análise de regressão linear múltipla revelou que a utilização de ciclosporina, em detrimento do uso de tacrolimus, esteve associada ao maior percentual de risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Outros trabalhos também apontaram para essa associação³²⁻³³. Tal fato pode ser explicado pela influência desse medicamento sobre a pressão arterial, sendo a ciclosporina considerada mais hipertensiva que o tacrolimus^{6,20,32}. Apesar desses resultados estarem de acordo com dados da literatura, é importante ressaltar que, no momento da avaliação, poucos pacientes faziam uso de ciclosporina (11,3%, $n = 13$), uma vez que o atual protocolo de imunossupressão do grupo de transplantes no qual o trabalho foi conduzido é baseado no uso de tacrolimus.

A partir dos resultados obtidos, conclui-se que o risco de incidência de evento cardiovascular nos próximos dez anos nos pacientes submetidos ao transplante hepático é superior ao da população geral brasileira. Esses aspectos

apontam para a necessidade de maior atenção das equipes multiprofissionais envolvidas no cuidado desses pacientes. Estes devem ser precocemente introduzidos em programas de modificação do estilo de vida, principalmente aqueles do sexo masculino e de mais idade.

REFERÊNCIAS

- Orozco J, Vargas H. Liver transplantation: from child to MELD. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):931-50.
- Laba M, Pszeny A, Gutowska D, Jonas M, Durlak M, Paczek L *et al*. Quality of life after liver transplantation--preliminary report. *Ann Transplant*. 2008;13(4):67-71.
- Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplant*. 2004;10(7):886-97.
- Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving ten years after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2010;25(3):360-7.
- Anastacio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr*. 2010;29(2):175-9.
- Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transplant*. 2008;14(11):1648-54.
- Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int*. 2010;30(7):948-57.
- Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, Neumann UP, Jonas S, Neuhaus R *et al*. Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transplant*. 2006;12(3):394-401.
- Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(6):901-6.
- Mells G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis*. 2009;29(1):102-20.
- Aberg F, Jula A, Hockerstedt K, Isoniemi H. Cardiovascular risk profile of patients with acute liver failure after liver transplantation when compared with the general population. *Transplantation*. 2010;89(1):61-8.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ *et al*. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9 Suppl):S498-504.
- World Health Organization W. Energy and protein requirements. Geneva: WHO; 1985.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;8(Supl 1):1-19.
- Rodrigues TF, Philippi ST. Avaliação nutricional e risco cardiovascular em executivos submetidos a *check-up*. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(4):322-7.
- Feio CM, Fonseca FA, Rego SS, Feio MN, Elias MC, Costa EA *et al*. Lipid profile and cardiovascular risk in two Amazonian populations. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(6):596-9, 592-5.
- Barreto SM, Passos VM, Cardoso AR, Lima-Costa MF. Quantifying the risk of coronary artery disease in a community: the Bambui project. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(6):556-61, 549-55.
- Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD *et al*. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation*. 2004;77(1):93-9.
- Farias N, Souza JM, Laurenti R, Alencar SM. Cardiovascular mortality by gender and age range in the city of Sao Paulo, Brazil: 1996 to 1998, and 2003 to 2005. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):498-505.
- Vitale C, Mendelsohn ME, Rosano GM. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(8):532-42.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1097-105.
- Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS *et al*. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):39-48.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
- 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):2486-97.
- Ashwell M, Gibson S. Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: analysis of data from the British National Diet And Nutrition Survey of adults aged 19-64 years. *Obes Facts*. 2009;2(2):97-103.
- Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, Stefanadis C. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol*. 2010;138(1):3-8.
- Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro HS, Liboredo JC, Lima AS, Correia MITD. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition*. 2011;27(9):931-7.
- Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ *et al*. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-14.
- Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR *et al*. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93(2):136-41.
- Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Porayko MK *et al*. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg*. 1997;3(1):1-9.
- Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg*. 2002;183(5):595-9.