

Proteinúria pós-transplante renal - prevalência e fatores de risco

Proteinúria after kidney transplantation - prevalence and risk factors

Autores

Claudia Maria Costa de Oliveira^{1,2}

Izadora de S. Pereira¹

Larissa Clara L. de Souza¹

Thiago A. Cruz¹

Francisco Marto Leal Pinheiro Júnior³

Ronaldo Matos Esmeraldo²

¹ UniChristus.

² Hospital Geral de Fortaleza.

³ Universidade Federal do Ceará.

Data de submissão: 07/04/2015.

Data de aprovação: 25/08/2015.

Correspondência para:

Claudia Maria Costa de Oliveira.
Centro Universitário UniChristus,
Hospital Geral de Fortaleza.
Rua Professor Jacinto Botelho, nº
500, Patriolino Ribeiro, Fortaleza,
Ceará, Brasil.
CEP: 60.810-050
E-mail: claudiadr@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20150076

RESUMO

Introdução: A proteinúria pós-transplante renal tem incidência variável, sendo um fator de risco cardiovascular e para a sobrevida do enxerto. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de PTN pós-Tx em receptores de um único centro e fatores associados. **Métodos:** A prevalência de PTN foi avaliada segundo a definição ≥ 500 mg/24 hs. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo A, < 500 mg, B, 500-1000 mg e C, > 1000 mg. Foi testada a associação entre PTN pós-Tx e: idade/gênero do doador e receptor, tipo de doador, função retardada do enxerto, rejeição aguda, HAS e creatinina. As variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise bivariada foram incluídas em modelo de regressão logística multivariado. **Resultados:** Foram avaliados 173 receptores, idade média 39 anos, 57,2% sexo masculino e 60,7% doador falecido. A prevalência de PTN pós-Tx foi de 24,3%. A distribuição dos pacientes foi de 75,7% para o grupo A, 15,6% para o grupo B e 8,7% para o grupo C. Foram associados a uma maior chance de PTN ≥ 500 mg/24hs: o sexo masculino do receptor, o doador falecido e a HAS pós-Tx. A creatinina aos 12 meses foi significativamente maior nos pacientes com PTN. 62% dos pacientes com PTN ≥ 500 mg/24 hs receberam tratamento com IECA/BRA. **Conclusão:** A prevalência de PTN pós-Tx renal foi 24,3% segundo a definição utilizada. O sexo masculino do receptor, o doador vivo e a HAS estiveram associadas à maior chance de PTN pós-Tx. O bloqueio do sistema renina-angiotensina deve ser intensificado.

Palavras-chave: fatores de risco; prevalência; proteinúria; transplante de rim.

ABSTRACT

Introduction: Proteinuria after kidney transplantation (Tx) has variable incidence and is associated with cardiovascular risk and graft survival. **Objective:** To evaluate the prevalence of proteinuria after kidney Tx and its associated factors. **Methods:** The prevalence of PTN was evaluated according to definition ≥ 500 mg/24 hours. Patients were divided into 3 groups: group A, < 500 mg, B, 500-1000 mg and C, > 1000 mg. We tested the association between PTN and: age/gender of the donor and recipient, type of donor, delayed graft function, acute rejection, hypertension and creatinine. The variables with a p value < 0.20 in the bivariate analysis were included in a multivariate logistic regression analysis. **Results:** 173 recipients were evaluated, mean age 39 years, 57.2% male and 60.7% deceased donor. The prevalence of PTN after kidney Tx was 24.3%. The distribution of patients according to PTN was 75.7% for group A, 15.6% for group B and 8.7% for group C. The following factors were associated with higher risk of PTN: male recipients, living donor and hypertension. Creatinine at month 12 months post-Tx was higher among patients with proteinuria. 60% of patients with PTN ≥ 500 mg/24 hours were treated with ACEI/ARB. **Conclusion:** The prevalence of PTN after kidney Tx varied between 24.3%, according to the definition used. The male gender of the recipient, living donor and hypertension were associated with the occurrence of PTN after kidney Tx. Blockade of the renin-angiotensin system must be prescribed to more patients.

Keywords: kidney transplantation; prevalence; proteinuria; risk factors.

INTRODUÇÃO

A presença de proteinúria (PTN) após o transplante renal tem sido reconhecida como um fator de risco para a progressão da nefropatia crônica do enxerto e para doença cardiovascular.¹

A proteinúria pós-transplante é usualmente definida como uma excreção de proteína urinária maior do que 300-500 mg/24 horas por no mínimo 3-6 meses.²⁻⁴ Outros autores consideram proteinúria acima de 1000 mg/24 horas.⁵ A incidência de proteinúria pós-Tx em estudos epidemiológicos tem sido variável entre 10 e 45%.^{2,4}

A etiologia da proteinúria pós-transplante é multifatorial,⁶ podendo ser citadas a nefropatia crônica do enxerto, a glomerulopatia do transplante, as glomerulonefrites de novo ou recorrentes, a pielonefrite crônica, a nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina e a nefropatia diabética. Proteinúria de alto peso molecular costuma ser vista logo após o transplante, mas tende a ser breve e transitória, refletindo o grau de dano isquêmico pré-operatório do enxerto. Pode haver ainda proteinúria oriunda dos rins nativos ou mesmo da terapia imunossupressora, em especial relacionada ao uso de Sirolimus®.^{7,8}

A presença de microalbuminúria ou proteinúria de alto peso molecular está associada à maior incidência de hipertensão arterial, rejeição aguda, disfunção do enxerto e mortalidade a longo prazo, sendo referida em grandes estudos como fator prognóstico isolado para os dois últimos.^{3,9,10}

Em pacientes com proteinúria pós-transplante, o tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode diminuir a proteinúria, mas não há evidências de estudos randomizados de que esta estratégia resulte em melhor sobrevida do enxerto ou do paciente.⁴

O presente estudo avaliou a prevalência e o manuseio da PTN pós-Tx em receptores de um único centro, avaliando também o impacto da proteinúria na função renal após 36 meses de Tx, bem como os fatores a ela associados, uma vez que o pior prognóstico dos pacientes com PTN pós-Tx renal, o aumento da morbimortalidade associada a esta condição no período pós-transplante a curto e longo prazo, a etiologia e prevalência variável desta condição, bem como a incerteza do manuseio desta proteinúria com o bloqueio do SRAA em pacientes transplantados, torna mandatária a investigação da ocorrência de PTN pós-Tx renal e dos fatores a ela associados.

MÉTODOS

A população em estudo consistiu de receptores submetidos a Tx Renal em um hospital de Fortaleza no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008, sendo incluídos os pacientes com idade superior a 18 anos e com pelo menos 12 meses de seguimento pós-Tx. O projeto foi submetido à avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas do Centro Universitário UniChristus, sob o número 021/2011.

O delineamento do estudo foi um coorte retrospectivo. A avaliação foi realizada pela revisão de fichas de seguimento ambulatorial pós-Tx renal.

As seguintes variáveis foram investigadas: idade do doador e receptor; gênero do doador e receptor; doença renal primária; tipo de doador (vivo ou falecido); HAS pós-Tx renal (definida pela presença de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mm Hg e/ou uso de anti-hipertensivos no pós-Tx); função retardada do enxerto (definida como a necessidade de diálise na primeira semana após o transplante) e rejeição aguda comprovada por biópsia renal.

A PTN pós-Tx renal foi definida como maior ou igual a 500 mg/24 horas. Com a finalidade de avaliar a prevalência da PTN, os pacientes foram divididos em 3 grupos. No grupo A, foram incluídos os pacientes com PTN menor que 500 mg/24 horas, no grupo B aqueles entre 500 mg-1000 mg/24 horas, e no grupo C os pacientes com PTN maior do que 1000 mg/24 horas.

A proteinúria foi também avaliada em diferentes períodos pós-Tx: com menos de 12 meses (período 1), entre 12-36 meses (período 2), entre 36-60 meses (período 3) e após 60 meses (período 4). Nestes mesmos intervalos, foram registrados: creatinina sérica, peso e uso de anti-hipertensivos. A creatinina e o peso nos diferentes períodos foram utilizados para calcular o *clearance* de creatinina pela fórmula de Crockroft-Gault.¹¹

Segundo o protocolo que orienta a conduta dos receptores após o transplante renal no hospital em estudo, a proteinúria de 24 horas deve ser realizada anualmente.

O uso de inibidores da enzima de conversão (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) foi registrado.

As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão e as categóricas foram expressas em porcentagem. As variáveis com distribuição normal

foram comparadas pelo teste *t* de *Student* e aquelas com distribuição anormal, o teste utilizado foi o de Mann-Whitney. Os testes do qui-quadrado/exato de Fisher foram utilizados para testar a diferença entre a proporção das variáveis estudadas nos grupos com e sem proteinúria nos diferentes períodos de estudo. As variáveis que alcançaram um valor de $p < 0,20$ na análise bivariada, foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para identificar os fatores associados a uma maior chance de PTN pós-transplante ≥ 500 mg/24 horas. Um valor de p inferior a 5% foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram realizados 290 transplantes renais no período do estudo, sendo incluídos 173 receptores (59,6%). As causas de não inclusão de 117 receptores foram as seguintes: idade inferior a 18 anos ($n = 17$), não realização da proteinúria de 24 horas no período de seguimento ($n = 18$) e prontuários incompletos ou não encontrados ($n = 82$).

As características demográficas e laboratoriais dos pacientes em estudo encontram-se na Tabela 1.

A doença renal primária foi indeterminada em 54 pacientes, nefrosclerose hipertensiva em 43, doenças glomerulares primárias em 34, doença renal policística em 14, nefrite familiar em 8 e nefropatia diabética em 6, entre outras.

A distribuição dos pacientes segundo a faixa de PTN ao longo de todo o seguimento foi de 75,7% para o grupo A (< 500 mg/24h), 15,6% para o grupo B (500-1000 mg/24 h) e 8,7% para o grupo C (> 1000 mg/24 h).

Segundo a definição do estudo (PTN ≥ 500 mg/24 horas), a prevalência foi de 24,3% ($n = 42$). Caso tivéssemos considerado a presença de PTN ≥ 300 mg/24 horas ao longo de todo o seguimento, observaríamos uma prevalência de 37,6% ($n = 65$).

Um achado importante é de que, apesar da recomendação de realização anual de PTN de 24 horas no hospital em estudo, observou-se um percentual significativo de pacientes que não realizaram PTN em todos os períodos do estudo. O período melhor avaliado foi entre 12-36 meses, em que apenas 18,5% não apresentavam um resultado de PTN. Nos demais, períodos, entre 55-65% dos pacientes não realizaram PTN.

Foi detectada uma associação entre o sexo do receptor e a presença de PTN ≥ 500 mg/24 horas

(masculino: 30,3% *versus* feminino 16,2% $p = 0,033$). No grupo de receptores com doador vivo, 32,4% apresentaram PTN pós-Tx ≥ 500 mg/24 horas, *versus* 19% no grupo com doador falecido ($p = 0,046$). Não houve associação entre a PTN > 500 mg/24 horas e o sexo do doador ($p = 0,924$) ou a presença de DGF ($p = 0,659$). Entre os pacientes que apresentaram episódio de rejeição aguda, PTN ≥ 500 mg/24 horas foi diagnosticada em 31,9% dos casos *versus* 21,4% daqueles sem rejeição aguda ($p = 0,152$). No grupo de pacientes que fez indução com timoglobulina, 18,7% apresentaram PTN pós-tx ≥ 500 mg/24 horas, comparado a 30,5% no grupo que não fez uso de timoglobulina ($p = 0,071$). A HAS pós-tx associou-se com PTN ≥ 500 mg/24 horas (27% no grupo com HAS *versus* 4,8% no grupo sem HAS; $p = 0,028$).

A creatinina aos 12 meses foi maior nos pacientes com PTN ≥ 500 mg/24 horas ($1,53 \pm 0,61$ mg/dl *versus* $1,26 \pm 0,62$ mg/dl; $p = 0,001$). O *clearance* de creatinina aos 36 meses não foi estatisticamente diferentes nos pacientes com e sem PTN ≥ 500 mg/24 horas ($62,97 \pm 22,17$ *versus* $66,85 \pm 22,19$; $p = 0,345$).

Avaliando segundo a classificação por grupos de proteinúria, observamos que nos grupos A, B e C, 44,4%, 62% e 53,3% dos pacientes usaram IECA/BRA, respectivamente ($p = 0,23$) (Figura 1).

Foram incluídas na análise de regressão logística multivariada as variáveis com significância de $p < 0,20$ na análise bivariada. Estiveram associadas a maior chance de PTN ≥ 500 mg/24 horas pós-transplante as seguintes variáveis: o sexo masculino do receptor (OR = 2,25; IC 1,36-4,87; $p = 0,004$), o doador vivo (OR = 2,21; IC 1,06-4,57; $p = 0,034$) e a HAS pós-tx (OR = 7,46; IC 1,02-58,4; $p = 0,051$) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

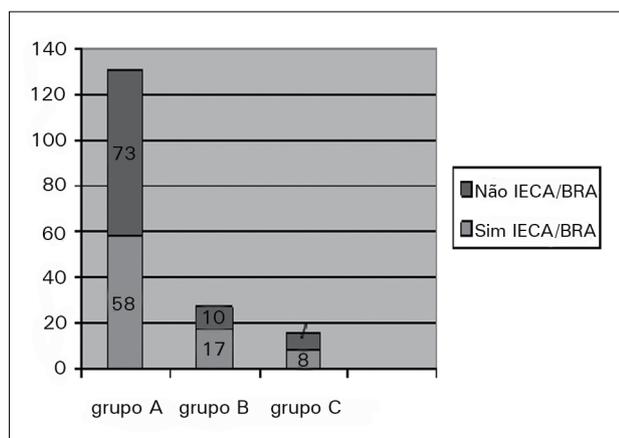
A proteinúria é um importante marcador para risco de morte geral e cardiovascular do receptor de transplante renal e está associado à menor sobrevivência do enxerto e do paciente.^{3,5} A incidência de proteinúria tem aumentado nos últimos anos, o que pode dever-se a escolha de doadores e receptores ambos mais velhos e com mais riscos cardiovasculares e metabólicos do que antes.¹²

A prevalência de PTN pós-Tx renal descrita na literatura tem sido variável, principalmente por conta de diferentes definições utilizadas e diferentes períodos pós-Tx avaliados. Sancho *et al.*,³ avaliando 375 receptores de Tx renal, encontraram uma prevalência de 20,2%

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

	Variável	
Idade do receptor	39,3 ± 12,7 anos	Variação: 18-73 anos
Gênero do receptor	Masc: 57%	Fem: 43%
Idade do doador	32,3 ± 12,1 anos	Variação: 6-65 anos
Gênero do doador	Masc: 58%	Fem: 42%
Tipo de doador	DVR: 29,5% DVNR: 9,8%	Falecido: 60,7%
DGF	35,3%	N: 61
<i>Diabetes mellitus</i>	22,5%	N: 39
HAS	87,8%	N: 152
Uso de IECA/BRA	50,3%	N: 87
	Mediana	Mínimo-Máximo
PTN < 12 m	172 mg/24h	12-14240 mg/24h
PTN 12-36 m	210 mg/24h	3,6-6900 mg/24h
PTN 36-60 m	262,6 mg/24h	10,8-3625 mg/24h
PTN > 60 m	145,8 mg/24h	48,2-2300 mg/24h
	Média ± Desvio Padrão	Mínimo-Máximo
Creatinina 12 m	1,33 ± 0,51 mg/dl	0,6-4,2 mg/dl
Creatinina 36 m	1,36 ± 0,49 mg/dl	0,6-3,5 mg/dl
Creatinina 60 m	1,38 ± 0,44 mg/dl	0,6-2,9 mg/dl
Peso 12 m	61,2 ± 10,5 Kg	36-109 kg
Peso 36 m	63,9 ± 11,5 Kg	35-115 kg
Peso 60 m	66,2 ± 10,2 Kg	43,6-85 kg
CICr 12 m	64,8 ± 20,6 ml/min	12-139,6 ml/min
CICr 36 m	65,9 ± 22,2 ml/min	12,1-137,1 ml/min
CICr 60 m	63,8 ± 18,5 ml/min	28,5-111,4 ml/min

DGF: função retardada do enxerto, PTN: proteinúria; CICr: clearance de creatinina

Figura 1. Frequência do uso de IECA/BRA na população em estudo, segundo a classificação da proteinúria em grupos A, B e C.

com PTN maior do que 500 mg/24 horas. Fernández-Fresnedo *et al.*⁵ detectaram que aos 12 meses pós-Tx renal, em uma coorte de 3365 pacientes, 15,3% dos receptores apresentavam PTN maior do que 500 mg/24 horas e 7,5% acima de 1000 mg/24 horas.

TABELA 2 ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES ASSOCIADOS À PROTEINÚRIA PÓS-TRANSPLANTE

	p	OR	95% C.I. for EXP (B)	
Receptor				
Masculino versus Feminino	0,04	2,256	1,036	4,869
Doador Vivo versus Falecido	0,03	2,205	1,064	4,572
HAS versus ausência de HAS	0,05	7,464	1,014	58,451

Amer *et al.*,⁶ avaliando 613 pacientes com 12 meses pós-Tx e considerando a PTN maior do que 150 mg/24 horas, encontraram prevalência de 45%. Mudando o ponto de corte da PTN para 500 mg/24 horas, no mesmo estudo a prevalência foi de apenas 15,3%. Roodnat *et al.*,⁹ ao avaliarem 722 pacientes durante um ano, encontraram 31% com PTN acima de 200 mg/24 horas.

Ibis *et al.*,¹³ em estudo com 130 pacientes durante 12 meses de seguimento, encontraram prevalência de 34,3%, considerando PTN acima de 300 mg/24 horas. Halimi *et al.*¹⁰ detectaram que 20,4% dos receptores de uma coorte de 484 pacientes apresentavam PTN maior do que 1000 mg/24 horas e 35,2% apresentavam PTN acima de 500 mg/24 horas.

No presente estudo, utilizando como critério PTN maior ou igual a 500 mg/24 horas, encontramos uma prevalência de 24,3% de PTN. Quando o conceito de proteinúria utilizado foi maior ou igual a 300 mg/24 horas, a prevalência foi de 37,6%, dados que condizem com a literatura. No Brasil, desconhecemos estudos prévios publicados que avaliaram a prevalência de proteinúria após o Tx renal. A distribuição dos pacientes segundo o grau de PTN foi semelhante ao estudo de Souqiyeh *et al.*¹⁴ com 340 pacientes, que identificou 61,5% dos pacientes com PTN de 24 horas < 300 mg, 27,1 % entre 300-1000 mg e 11,5% acima de 1000 mg/24 horas.

O maior percentual de proteinúrias não realizadas foi observado nos primeiros 12 meses (período 1) e maior do que 60 meses (período 4), ou seja, em torno de 65% dos pacientes. No período entre 12 a 36 meses pós-Tx, somente 18,5% dos pacientes não apresentaram resultado do exame de PTN de 24 horas. Portanto, nos demais períodos (períodos 1 e 4), provavelmente a prevalência de proteinúria foi subestimada. Em todos os períodos estudados, os pacientes com PTN acima de 1000 mg/24 horas, representavam o menor percentual de pacientes (entre 7,5-10%).

O sexo masculino do receptor associou-se a maior chance de PTN no presente estudo. Amer *et al.*⁶ igualmente encontraram que receptores masculinos apresentavam níveis maiores de proteinúria. Contrariamente, Sancho *et al.*³ detectaram maior chance do sexo feminino do receptor associar-se com PTN em análise bivariada. Entretanto, na análise multivariada do referido estudo, o sexo feminino do receptor não se associou significativamente com a PTN, sugerindo que as pacientes do sexo feminino tinham outros fatores de risco que contribuíram para a pior evolução, provavelmente ao receberem rins de doadores do sexo feminino e de doadores mais idosos quando comparado aos receptores do sexo masculino, duas situações em que a massa de néfrons pode ter sido reduzida em relação ao doador ideal e que poderia contribuir para o maior risco de

proteinúria e perda do enxerto.¹⁵ O gênero do doador e do receptor afetam as taxas de sobrevida a longo prazo, especialmente para doadores idosos.

Em relação à função retardada do enxerto, com prevalência de 35% no presente estudo, não houve associação com maior risco de PTN pós-Tx. Estudos prévios encontraram DGF^{3,5} e tempo de isquemia quente e fria prolongados associados com maior risco de PTN.⁵

No presente estudo, os pacientes com HAS pós-Tx apresentavam maior prevalência de PTN quando comparados aos normotensos ($p = 0,017$), tendo sido observada a presença de HAS pós-Tx em 87,8% dos pacientes. A HAS afeta mais de 90% dos receptores de Tx renal.^{16,17} A literatura já apontava para um risco aumentado de HAS nas fases iniciais do Tx-renal no grupo de pacientes que apresentavam PTN > 0,5g/dia.³ Fernandez-Fresnedo *et al.*⁵ também encontraram a pressão arterial elevada como condição associada com proteinúria pós-Tx. Em outros estudos, a HAS foi um importante preditor de PTN.^{18,19} A redução de massa renal causada pela HAS pode contribuir para proteinúria. Brenner *et al.*²⁰ propuseram a hipótese de que um déficit no número de glomérulos predispõe o receptor à proteinúria, hipertensão e doença renal progressiva. Em modelos experimentais, já foi demonstrado o papel da massa néfrica diminuída como determinante da proteinúria e da sobrevida a longo prazo^{21,22} e que a HAS associou-se com hipertensão glomerular e proteinúrias mais graves.²³

No presente estudo, a rejeição aguda associou-se com maior nível de proteinúria somente na análise bivariada. Em um estudo colaborativo na Espanha, com 3365 pacientes submetidos a transplante até 1998, os episódios de rejeição aguda foram associados com maior taxa de proteinúria,⁵ com resultados semelhantes em outros estudos publicados previamente.^{6,24,25} Por outro lado, Sancho *et al.*³ não evidenciaram associação entre episódios de rejeição aguda e a presença de proteinúria, assim com Shin *et al.*²⁶ em sua série. Os autores explicam que foram incluídos pacientes que receberam imunossupressão incluindo micofenolato mofetil e tacrolimus, bem como terapia de indução para aqueles considerados de maior risco imunológico, o que pode ter prevenido rejeições mais graves e reduzido o risco de PTN. No presente estudo, com o uso de imunossupressão mais moderna e intensa, a rejeição aguda não esteve associada a maior chance de PTN pós-transplante,

bem como o uso de timoglobulina na análise multivariada.

No presente estudo, os pacientes com proteinúria maior ou igual a 500 mg/24 horas apresentaram uma função renal aos 12 meses (avaliada pela creatinina) significativamente inferior quando comparados aos pacientes com proteinúria menor do que 500 mg/24 horas. Isto vem a reforçar a importância da necessidade de que medidas para controle da proteinúria sejam devidamente instituídas nestes pacientes. Sancho *et al.*³ observaram uma sobrevida do enxerto em 5 anos de 69% nos pacientes com proteinúria *versus* 93% naqueles sem proteinúria, sem diferença na sobrevida do paciente nos dois grupos. A proteinúria é um indicador de lesões renais e um fator de risco para posterior declínio da função renal na maioria das nefropatias. Proteinúria significativa ou proteinúria nefrótica foram fator de risco para a perda do enxerto a longo prazo.^{9,27,28} Massy *et al.*²⁹ identificaram que proteinúria maior que 500 mg/dia esteve associado com menor sobrevida do enxerto. Segundo Fernandez-Fresnedo *et al.*⁵ a proteinúria expressa como uma variável contínua foi fator de risco para falência do enxerto. Djamali *et al.*³⁰ reportaram pior sobrevida do enxerto associada com PTN acima de 200 mg nas 24 horas e segundo Amer *et al.*⁶ mesmo um baixo nível de PTN (inferior a 500 mg) relacionou-se com pobre sobrevida do enxerto.

Não houve diferença na frequência do uso de IECA/BRA nos pacientes com e sem PTN no presente estudo. Este tratamento foi instituído em somente 60% dos pacientes com PTN maior ou igual a 500 mg/24 horas. O bloqueio do sistema renina-angiotensina leva à diminuição na pressão sistólica, pressão capilar intraglomerular, proteinúria e eventos cardiovasculares.³¹ Além disto, este bloqueio pode reduzir o desenvolvimento da fibrose intersticial e atrofia tubular induzida pelos inibidores de calcineurina,³² causar ou exacerbar a redução na taxa de filtração glomerular,³³ exacerbar hipercalemia, que é um achado comum na função retardada do enxerto, e também um evento adverso dos inibidores da calcineurina, além de diminuir o hematócrito em 5-10%.³⁴ Portanto, é prudente esperar 3 a 6 meses após o Tx para iniciar um inibidor da ECA ou um bloqueador dos receptores de aldosterona, quando indicado.

Os dados atualmente disponíveis na literatura para a população em geral sugerem que a excreção

proteica na urina acima de 1000 mg/dia identifica pacientes que podem se beneficiar da terapia com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), enquanto outros autores sugerem o limite de 500 mg/dia.^{35,36} O uso destas drogas pode retardar a progressão da doença renal. De acordo com as diretrizes norte-americanas do *Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative (K/DOQI)*, deve-se almejar a redução da proteinúria para menos de 500-1000 mg/dia, com a finalidade de retardar a progressão da doença renal crônica por seus efeitos na hemodinâmica glomerular (redução da pressão intraglomerular) e alterações no comportamento dos podócitos, tendo em vista os efeitos tóxicos da proteinúria a nível mesangial, toxicidade tubular proximal direta e indução de estado inflamatório a nível túbulo-intersticial.³⁷

Considerando-se as recomendações da literatura acima descritas, observamos que nem todos os receptores com PTN acima de 500 mg/24 horas fizeram uso de inibidores do SRAA, o que pode vir a contribuir para uma pior sobrevida dos enxertos. É possível que o uso de IECA/BRA em somente 60% dos pacientes com PTN acima de 500 mg/24 horas, deva-se ao fato de que somente 5,1-10% dos pacientes apresentavam PTN acima de 1000 mg/24 horas nos diferentes períodos do estudo.

Em um estudo de coorte retrospectivo de 2.031 receptores de transplante renal na Áustria, os autores verificaram uma melhora significativa da sobrevida do paciente e do enxerto global em 10 anos nos receptores que fizeram uso de um IECA ou um BRA. No entanto, não encontraram qualquer efeito sobre a sobrevida do enxerto censurada para óbito ($p = 0,57$), sugerindo que o benefício pode ter sido devido a uma redução da mortalidade, em vez de preservação da função do enxerto.³⁸ Por outro lado, não houve efeito significativo dos inibidores do SRAA na sobrevida do paciente e do enxerto em 17.209 receptores de Tx renal avaliados por Opelz *et al.*³⁹ Nesse estudo, a sobrevida do enxerto foi mais estreitamente associada ao controle da pressão arterial sistólica em 1 ano, independentemente do IECA ou BRA que foi utilizado. Este achado sugere que a pressão arterial a ser alcançada é mais importante que o agente anti-hipertensivo usado para atingir a meta de PA. Portanto, o bloqueio do SRAA vai reduzir a proteinúria, mas os efeitos a longo termo na sobrevida do enxerto e do paciente permanecem desconhecidos.^{40,41}

A redução da proteinúria é meta a ser alcançada em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador, em pacientes transplantados renais e mesmo em portadores de microalbuminúria (proteinúria incipiente), visando à nefroproteção.^{14,41,42} Portanto, as medidas antiproteinúricas precisam ser adotadas com maior presteza nos receptores de Tx renal, visando à obtenção de melhores resultados em termos de função e sobrevida dos enxertos renais.

De um modo geral, as unidades de transplante renal recomendam a realização anual de PTN de 24 horas ou da relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina na monitorização em longo prazo dos receptores de Tx renal. Apesar desta recomendação, no presente estudo pudemos identificar que um número considerável de pacientes não realizou este exame nos diferentes intervalos de tempo pós-Tx e que 18 pacientes foram excluídos da análise por não apresentarem qualquer resultado de PTN de 24 horas durante todo o período do seguimento. Isto pode ser justificado devido dificuldade de coleta do exame de 24 horas por parte de pacientes que residem no interior do Estado, o fato de a coleta de 24 horas ser um exame laborioso não bem aceito pelo paciente ou a não solicitação do exame pelo médico assistente nas datas de ano de transplante.

O padrão-ouro na quantificação da proteinúria é a sua dosagem em urina de 24 horas, já que a excreção de proteínas tem ritmo circadiano. No entanto, o exame gera incômodo para o paciente e os erros na coleta da amostra são frequentes, o que pode influenciar negativamente a sua interpretação. No caso de dificuldade de coleta da urina de 24 horas, a razão albumina/creatinina ou proteína/creatinina em amostra isolada de urina é uma boa alternativa à proteinúria de 24 horas.⁴³

Como este estudo foi retrospectivo e a coleta de dados foi baseada na revisão de prontuários, a maior limitação e risco foi a obtenção de dados incompletos principalmente em relação à medida da proteinúria, o que pode ter certamente subestimado a sua prevalência e associação com as variáveis pesquisadas. Outra limitação do presente estudo foi a não inclusão na análise de algumas variáveis de risco imunológico como o painel de reatividade aos anticorpos anti-HLA (PRA) e presença de anticorpos antidoador (DSA). Estes fatores indicam maior risco imunológico e têm sido associados com rejeição crônica mediada por anticorpos, pior função do enxerto e proteinúria.⁴⁴

Não foi objetivo do presente estudo a avaliação das etiologias da proteinúria através de biópsias renais. Estudos posteriores com avaliação da histologia renal são necessários para entender as causas e consequências da PTN, bem como a avaliação de fatores imunológicos acima citados que não foram estudados.

É imperativo reforçar que o exame de proteinúria de 24 horas deve ser sistematicamente solicitado pelos nefrologistas e realizado pelos pacientes anualmente. As diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) no cuidado dos receptores de transplante renal sugerem a medida da excreção de proteína urinária com 1 mês de transplante, depois a cada três meses no primeiro ano e depois anualmente.⁴⁵

CONCLUSÃO

A prevalência de PTN pós-Tx renal foi variável segundo as definições utilizadas na população em estudo. O sexo masculino do receptor, o transplante com doador vivo e a presença de HAS pós-Tx associaram-se a uma maior chance de PTN pós-Tx renal. A função renal aos 12 meses (avaliada pela creatinina) foi significativamente inferior nos pacientes com PTN pós-transplante.

Não houve diferença na frequência do uso de IECA/BRA nos pacientes com e sem PTN, e esse tratamento foi instituído em 60% dos pacientes com PTN maior ou igual a 500 mg/24 horas.

Em conclusão, a proteinúria deve ser realizada em todos os receptores após o transplante renal, uma vez que, além de marcador de doença renal, tem sido também considerada um fator de risco para a progressão da nefropatia crônica do enxerto e para doença cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, Séron D. Spanish consensus document on chronic allograft nephropathy. *Nefrologia* 2006;26:S1-38.
2. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:S1-86.
3. Sancho A, Gavela E, Avila A, Morales A, Fernández-Nájera JE, Crespo JF, et al. Risk factors and prognosis for proteinúria in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:2145-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.07.005>
4. Knoll GA. Proteinúria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis and evidence-based management. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1131-44. PMID: 19726115 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.06.031>
5. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinúria: a new marker of long term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:iii47-51.

6. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinúria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007;7:2748-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02006.x>
7. Straathof-Galema L, Wetzels JF, Dijkman HB, Steenbergen EJ, Hilbrands LB. Sirolimus-associated heavy proteinúria in a renal transplant recipient: evidence for a tubular mechanism. *Am J Transplant* 2006;6:429-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01195.x>
8. Letavernier E, Legendre C. mTOR inhibitors-induced proteinúria: mechanisms, significance, and management. *Transplant Rev (Orlando)* 2008;22:125-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2007.12.001>
9. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001;72:438-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200108150-00014>
10. Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:618-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01665.x>
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41. PMID: 1244564 DOI:<http://dx.doi.org/10.1159/000180580>
12. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, Doute C, Barbet C, Chatelet V, et al. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset *diabetes mellitus* after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:1719-28. PMID: 18694475 DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02308.x>
13. Ibis A, Altunoglu A, Akgül A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Early onset proteinúria after renal transplantation: a marker for allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2007;39:938-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.027>
14. Souqiyeh MZ, Shaheen FA, Sheikh I, Al-Khader AA, Fedhail H, Al-Sulaiman M, et al. Post-renal transplant proteinúria: the Saudi experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2005;16:556-61.
15. Kwon OJ, Kwak JY, Kang CM. The impact of gender and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:726-8. PMID: 15848514 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.12.137>
16. Rossi AP, Vella JP. Hypertension, living kidney donors, and transplantation: where are we today? *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:154-64.
17. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.013>
18. Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Pérez-Grovas H, Bordes J, Herrera-Acosta J. Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinúria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int* 1990;38:873-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1990.285>
19. Calviño J, Lens XM, Romero R, Sánchez-Guisande D. Long-term anti-proteinuric effect of Losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:82-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.1.82>
20. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47. DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/ajh/1.4.335>
21. Mackenzie HS, Tullius SG, Heemann UW, Azuma H, Rennke HG, Brenner BM, et al. Nephron supply is a major determinant of long-term renal allograft outcome in rats. *J Clin Invest* 1994;94:2148-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117571>
22. Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner BM, Tilney NL. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997;63:519-28. PMID: 9047144 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199702270-00006>
23. Schindler R, Tullius SG, Tanriver Y, Noack K, Qun Y, Jürgensen JS, et al. Hypertension increases expression of growth factors and MHC II in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:2302-8. PMID: 12753322 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00034.x>
24. Koay HC, Vathsala A, Woo KT. Impact of proteinúria in cyclosporine-treated cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:1921-3. PMID: 11120001 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(00\)01493-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(00)01493-7)
25. Hamdy AF, Bakr MA, Ghoneim MA. Proteinúria among primarily sirolimus treated live-donor renal transplant recipients' long-term experience. *Exp Clin Transplant* 2010;8:283-91.
26. Shin M, Song SH, Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Lee SK, et al. Clinical significance of proteinúria at posttransplant year 1 in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:610-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.11.060>
27. Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinúria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997;75:160-5. PMID: 9041535 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000189525>
28. Yildiz A, Erkoç R, Sever MS, Türkmen A, Eder ST, Türk S, et al. The prognosis importance of severity and type of proteinúria of post-transplant proteinúria. *Clin Transplant* 1999;13:241-4. PMID: 10383104 DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0012.1999.130304.x>
29. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996;49:518-24. PMID: 8821839 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.74>
30. Djamali A, Samaniego M, Torrealba J, Pirsch J, Muth BL. Increase in proteinúria > 200 mg/g after late rejection is associated with poor graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1300-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp613>
31. Thomas B, Taber DJ, Srinivas TR. Hypertension after kidney transplantation: a pathophysiologic approach. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:458-69. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-013-0381-0>
32. Burdman EA, Andoh TF, Nast CC, Evan A, Connors BA, Coffman TM, et al. Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Am J Physiol* 1995;269:F491-9. PMID: 7485533
33. Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, Gaston RS, Luke RG. Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine-treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1570-4.
34. Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. *Am J Kidney Dis* 1994;24:1-11. PMID: 8023814 DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80153-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80153-3)
35. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.
36. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinúria. *Lancet* 1999;354:359-65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10363-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10363-X)
37. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinúria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39-45. DOI:<http://dx.doi.org/10.2174/157339908783502370>
38. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:889-99. PMID:16481415 DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005090955>

39. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3257-62. DOI:<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006050543>
40. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinúria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1786-93. DOI:<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01310211>
41. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007;7:2350-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01928.x>
42. Knoll GA, Cantarovich M, Cole E, Gill J, Gourishankar S, Holland D, et al. The Canadian ACE-inhibitor trial to improve renal outcomes and patient survival in kidney transplantation-study design. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:354-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm574>
43. Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S. Proteinúria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med* 2003;70:535-7.
44. Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Franco Esteve A. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:iii38-42.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S1-155.