



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Prevalência e impacto clínico das alterações glomerulares pós-transplante renal num hospital de referência em Salvador (Bahia)

Raphael Wesley de Souza Barbosa

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. SONIA ABREU, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Barbosa, Raphael Wesley de Souza
B238 Prevalência e impacto clínico das alterações glomerulares pós-tansplante Renal num hospital de referência em Salvador (Bahia) / Raphael Wesley de Souza Barbosa. Salvador: RW de S Barbosa, 2015.

viii, 31 fls.: il.

Professor orientador: Carolina Lara Neves.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Proteinúria. 2. Transplante de rim. 3. Análise de sobrevida. I. Neves, Carolina Lara. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.61



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Prevalência e impacto clínico das alterações glomerulares pós-transplante renal num hospital de referência em Salvador (Bahia)

Raphael Wesley de Souza Barbosa

Professor orientador: **Carolina Lara Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Monografia: Prevalência e impacto clínico das alterações glomerulares pós-transplante renal num hospital de referência em Salvador (Bahia), de Raphael Wesley de Souza Barbosa.*

Professor orientador: **Carolina Lara Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- **Carolina Lara Neves**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Maria Ermecilia Almeida Melo**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Roberto Santos Neves**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Isadora dos Santos Lima**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia (PPgPt) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:
Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

Tudo que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele pode ser realizado. (Roberto Shinyashiki)

Aos Meus Pais, **Eliete
Barbosa e José Barbosa**

EQUIPE

- Raphael Wesley de Souza Barbosa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: raphaelbarbosa2@gmail.com;
- Carolina Lara Neves, professor orientador, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA

- Hospital Ana Nery
 - Ambulatório de transplante

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, Doutora Carolina Lara Neves, pela participação e especiais orientações acadêmicas.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE GRÁFICO E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	8
V. RESULTADOS	10
VI. DISCUSSÃO	17
VII. CONCLUSÕES	21
VIII. SUMMARY	22
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
X. ANEXOS	
•ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	25
•ANEXO II: Planilha da coleta de dados dos prontuários, com as variáveis analisadas	27

ÍNDICE DE GRÁFICO E TABELAS

GRÁFICOS

- GRÁFICO I. Comparação da função do enxerto pelo valor da creatinina, ao longo de 36 meses, naqueles com ou sem proteinúria. . **16**

TABELAS

- TABELA 1. Epidemiologia e dados clínicos dos pacientes transplantados no período de 2008 a 2013 **11**
- TABELA 2. Função do enxerto nos 36 meses pós-transplante, avaliada pela creatinina e clearance de creatinina. **12**
- TABELA 3. Dados clínicos e terapêuticos nos três primeiros anos pós-transplante **13**
- TABELA 4. Relação da função do enxerto com a proteinúria nos 36 meses pós-transplante. **15**

I. RESUMO

PREVALÊNCIA E IMPACTO CLÍNICO DAS ALTERAÇÕES GLOMERULARES NUM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM SALVADOR - BAHIA. A doença renal crônica (DRC) é definida como uma lesão renal, que leva a diminuição da filtração glomerular e pode gerar perda funcional do rim. O transplante renal (TxR) é o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência renal irreversível, porém não está livre de complicações. **OBJETIVO:** avaliar a prevalência de doenças glomerulares no pós-transplante renal. **METODOLOGIA:** foi realizado um estudo de *coorte* retrospectiva observacional de pacientes transplantados renais acompanhados no ambulatório do Hospital Ana Nery, através da análise de prontuários. Entraram na amostra pacientes adultos (≥ 18 anos) de ambos os sexos. Foram excluídos da análise os pacientes que faleceram ou que perderam o enxerto com menos de 1 ano após o TxR. Foram avaliadas variáveis de interesse quanto ao perfil epidemiológico: sexo, idade; e quanto aos aspectos clínicos: causa da DRC, tempo de diálise, tempo de transplante, creatinina, proteinúria ($> 100\text{mg/dl}$) e hematúria no sumário, proteinúria de 24h e análise histopatológica das biopsias. **RESULTADOS:** nos 36 meses pós-transplante, 3% dos pacientes apresentavam hematúria isolada; 54,2 % apresentavam proteinúria em algum momento desse período. Dos 25 pacientes biopsiados, 20 (80%) apresentavam necrose tubular aguda (NTA); 12 (48%), fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA); 2 (8%), glomerulonefrite (GNT); 6 (24%) rejeição aguda celular (RAC); e 1 (4%), infecção. Os pacientes que apresentavam proteinúria passaram por tempo médio de diálise, em meses, de 53,2 (± 43), enquanto naqueles sem proteinúria foi de 31,8 (± 13). **DISCUSSÃO:** a proteinúria é a marca da lesão glomerular, um preditor da perda do enxerto e está associada ao maior risco de mortalidade. Estudos têm relatado achados patológicos nos rins transplantados de pacientes com proteinúria. A injúria crônica do enxerto é uma das principais causas de sua perda, consiste em dano crescente dos néfrons e é caracterizada principalmente por IFTA. **CONCLUSÃO:** constatou-se baixa prevalência de hematúria isolada. Os pacientes que apresentavam proteinúria passaram por maior tempo em diálise antes do transplante; e no final do primeiro ano a ocorrência de proteinúria já parecia ter impacto na função do enxerto. **Palavras chaves:** 1. Proteinúria; 2. Transplante de rim; 3. Análise de sobrevida.

II. OBJETIVOS

GERAL

Avaliar a prevalência das alterações glomerulares no pós transplante renal.

ESPECIFICOS

1. Avaliar a prevalência de proteinúria e/ou hematúria.
2. Correlacionar a presença de proteinúria e/ou hematúria com a avaliação diagnóstica da glomerulopatia.
3. Estabelecer a associação entre as alterações glomerulares com a função e sobrevida do enxerto.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma lesão renal, que leva à diminuição da filtração glomerular e pode gerar perda funcional do rim^{1,2}. A lesão renal é caracterizada como crônica, quando o dano perdura por um período maior ou igual a três meses, acompanhada por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem alteração do ritmo de filtração glomerular (RFG) e manifestada por anormalidades patológicas¹. Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal da insuficiência renal crônica – IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno².

Existem dois tipos de tratamento para a doença renal crônica, o transplante e a diálise. A diálise pode ser de dois tipos: peritoneal ou hemodiálise.

O transplante renal é o procedimento medico-cirúrgico no qual ocorre a substituição do rim doente por um rim saudável proveniente de um doador. É a forma de tratamento que fornece mais anos de vida aos pacientes com insuficiência renal irreversível. Também, é o tratamento de escolha devido a melhor qualidade de vida e maior sobrevida. O rim pode ser proveniente de um doador vivo ou de um doador falecido (indivíduos em morte encefálica).

Apesar de o transplante renal ser o melhor tratamento da doença renal crônica, ele não está livre de complicações¹. Essas podem se apresentar de forma precoce ou tardia. Dentre as principais complicações precoces temos as infecções e as rejeições^{1, 3}. As complicações tardias surgem após 6 meses do transplante e são as complicações metabólicas (dislipidemia e o diabetes), as complicações cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica (HAS), aterosclerose), as complicações ósseas (osteoporose e fraturas) e as neoplasias^{1, 3}. As complicações renais como a fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA), as rejeições tardias e as glomerulopatias *de novo* ou recorrentes; provocam o aparecimento de proteinúria e/ou hematúria, acompanhadas ou não de perda da função renal do enxerto^{1, 4}.

A “glomerulonefrite recorrente” e a “glomerulonefrite *de novo*” entram no grupo da segunda maior causa de proteinúria após o transplante renal, sendo a IFTA a primeira causa⁵. A glomerulonefrite é considerada recorrente quando a forma que afetou o rim nativo afeta o rim transplantado, é a terceira causa mais freqüente de perda do enxerto após 10 anos^{5, 6, 7}. A glomerulonefrite *de novo* é a que ocorre em um receptor cuja doença renal original é ou não glomerular, ou era de um tipo patológico diferente⁵. As que mais frequentemente recidivam são a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNPM), membranosa (GNM), e a nefropatia por IgA (GNIgA)^{1, 7}. A GNM, GESF, microangiopatia trombótica (MAT) e nefrite induzida por drogas são as formas mais comuns de glomerulonefrite *de novo*⁵.

Apesar da nefropatia pela imunoglobulina IgA (GNIgA) ser considerada uma glomerulonefrite "benigna", 20% -40% de pacientes evoluem para doença renal terminal^{6, 8}. As taxas de recorrência relatados de GNIgA após transplante variam entre 9% e 61%^{6, 8}. A GESF é recorrente no primeiro enxerto em aproximadamente 30% dos pacientes, enquanto que a taxa se aproxima de 80% -100% em enxertos posteriores^{6, 7}. As taxas de recorrência de GNM pós-transplante é de 30% - 45%^{6, 8}. A doença geralmente ocorre 2-3 anos após o transplante, com uma taxa de perda de enxerto de 10%-50% em 10 anos. A GNM *de novo* parece estar relacionada com a rejeição crônica, que resulta na perda do enxerto em quase 50 % dos pacientes^{6, 8}. A GNMP tipo I apresenta uma elevada taxa de recorrência de aproximadamente 30-50 % após o transplante^{6, 8}. O risco de perda de enxerto é de cerca de 15 % em 10 anos. Cerca de 25-40% dos pacientes com ANCA associada a vasculite desenvolvem insuficiência renal terminal e aproximadamente 17% dos pacientes transplantados renais apresentam recorrência da vasculite. Quase 10% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apresentam progressão para doença renal terminal e a taxa de recorrência de lúpus em aloenxertos renais é baixa, variando de 1% a 3,8 %^{6, 8}.

Os valores de proteinúria e hematúria são fundamentais no diagnóstico da glomerulonefrite recorrente, sendo a proteinúria um preditor de perda de enxerto^{4, 8, 9}. Clinicamente, a recorrência geralmente se apresenta como uma síndrome nefrótica precoce pós-transplante⁸. Até 43% dos pacientes transplantados renais desenvolvem proteinúria isolada de mais de 1 g/24 h, e em até 13 % destes indivíduos a proteinúria provém de uma síndrome nefrótica; mesmo baixos níveis de proteinúria estão

associados com a diminuição da sobrevida do enxerto^{5, 9}. Vários estudos tem relatado achados patológicos no enxerto de pacientes com proteinúria^{4, 9}. Doença glomerular, incluindo glomerulonefrite recorrente e *de novo*, foi encontrada em 66% das biópsias do enxerto de pacientes transplantados com proteinúria de 3 g/dl, enquanto que apenas 12 e 11% das biópsias mostraram uma lesão glomerular em pacientes com 1 e 150 mg/dl de proteinúria, respectivamente⁹.

Existem poucos estudos que analisam a prevalência de doenças glomerulares após o transplante renal, principalmente no que diz respeito à população do estado da Bahia. Logo, é importante o conhecimento de como o aparecimento dessas patologias se estabelece e oferecer à comunidade científica informações que contribuirão na prevenção da ocorrência de determinadas glomerulopatias e na realização de novos estudos.

IV. METODOLOGIA

O estudo foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Ana Nery (Parecer nº 727685 - Anexo 1).

Foi realizado um estudo de *coorte* retrospectiva observacional de pacientes transplantados renais (TxR) acompanhados no ambulatório do Hospital Ana Nery, através da análise de prontuários. Entraram na amostra deste estudo pacientes adultos (\geq 18 anos) de ambos os sexos. Foram excluídos da análise os pacientes que faleceram ou que perderam o enxerto renal com menos de 1 ano após o TxR.

As variáveis analisadas foram, e com seguintes sistematizações (Anexo II):

- ✓ Sexo: (masculino ou feminino);
- ✓ Idade (em anos), na época do transplante;
- ✓ Peso (em kg);
- ✓ Causa da Doença renal crônica (DRC);
- ✓ Tempo de diálise (em meses);
- ✓ Tempo de transplante (em meses);
- ✓ Creatinina (mg/dL);
- ✓ Clearance de creatinina (calculado com informações registradas no prontuário: xxy);
- ✓ Presença de proteinúria (se $>100\text{mg/dL}$), no sumário de urina;
- ✓ Hematúria (mais de 10 hemácias por campo) no sumário de urina;
- ✓ Medicações em uso
- ✓ Laudos dos exames hispatológicos dos espécimes obtidos pelas biópsias renais (realizados no Serviço de Anatomia Patológica da Fiocruz), onde constavam registrados os diagnóstico das doenças glomerulares e os subtipos das mesmas).

Os critérios de seleção foram:

1. Inclusão: prontuário de paciente com idade ≥ 18 anos de idade, transplantado no Hospital Ana Nery, no período supracitado; e
2. Exclusão: prontuário sem uma ou mais das informações relacionadas à variável resposta, tais como: peso corporal; proteinúria; creatinina; clearance de creatinina; e medicações em uso.

Foi construído banco de dados em planilha EXCEL[®] para tabulação dos mesmos; a análise dos dados foi feita através do programa estatístico Prisma versão 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (média \pm DP), para as variáveis de distribuição normal, ou como média intervalo de confiança (IC), para as demais. Utilizamos o teste de Pearson para correlações simples entre variáveis de distribuição normal e o teste não-paramétrico de Spearman para variáveis sem distribuição normal. Quando comparamos variáveis paramétricas entre 2 grupos utilizamos o Teste “T” de Student com correção de Welch para variáveis de distribuição normal e Teste de Man-Whitney para variáveis sem distribuição normal. Os pacientes foram comparados nos diferentes períodos de acompanhamento pelo teste de one-way ANOVA, para variáveis com distribuição normal e de Kruskal-Wallis, seguida do pós-teste de Dunn, quando as variáveis não apresentavam distribuição normal. As variáveis categóricas foram comparadas pela distribuição de eventos através do teste Qui-Quadrado ou Fisher, conforme recomendação do software. Foi considerado significativo valor de $p < 0,05$. Os resultados foram apresentados em tabelas e/ou gráficos de frequências.

V. RESULTADOS

No período de 2008 a 2013, foram realizados 168 transplantes. Dessa casuística, um total de 135 (80,4%) tinha 18 ou mais anos. Portanto, menos de 20% dos casos (n=33; 19,6%) tinham menos de 18 anos. Do total de casos com 18 ou mais de idade (n=135), foram excluídos 4 casos em razão da incompletude dos dados registrados nos prontuários dos mesmos. Portanto, a casuística final foi de 131 casos.

Entre os 131 casos, a média de idade no momento do transplante foi de 36,54 anos ($\pm 12,34$); e a maioria do sexo masculino (72,5%; n=95), como mostra a Tabela 1.

Também na Tabela 1, o tempo médio de diálise dos pacientes foi de 48,57 meses ($\pm 38,32$), mas essa informação não foi registrada em 37 (28,2%) prontuários. A maioria (n=77); (84,6%) das pessoas transplantadas foi submetida ao procedimento de hemodiálise antes do transplante (TxR) (Tabela 1); todavia; o tipo de diálise não foi registrado em 25 (19,1%) dos prontuários. A causa mais prevalente da DRC foram as glomerulonefrites crônicas com 25 casos registrados (19,1%) (Tabela 1); e em 43 prontuários não tinham esse registro. Cinco pacientes (3,8%) foram transplantados pela segunda vez; 104 pacientes (78,6%) receberam o órgão de doador falecido e 28 (21,4%) de vivo (Tabela 1).

No processo de imunossupressão inicial (Tabela 1): 23 pacientes (17,6%) usaram prednisona; 24 (18,3%) azatioprina; 14 (10,7%) micofenolato; 34 (26%) tacrolimus; entre outros (Tabela 1). Nenhum dos pacientes fez uso de everolimus. As informações referentes à imunossupressão inicial não foram descritas em 30 prontuários (22,9%).

A Tabela 2 apresenta a média dos valores de creatinina e *clearance* de creatinina dos pacientes transplantados nos três primeiros anos pós-transplante, com a progressiva e significativa ($p < 0,0001$) queda dos níveis de creatinina ao longo do tempo, e aumento, também estatisticamente significativo ($p < 0,0001$) dos níveis do *clearance* de creatinina.

Enquanto a Tabela 3 mostra alguns dados clínicos dos pacientes nos três primeiros anos pós-transplante renal, quanto hematúria e/ou proteinúria nesse período, e o uso do bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), do inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e imunossupressores após o transplante. Houve a tendência de queda de hematúria e da proteinúria ao longo do tempo. Entre os imunossupressores prescritos (Tabela 3), só um (1) caso usou ciclosporina no 1º mês.

TABELA 1. Epidemiologia e dados clínicos dos pacientes transplantados no período de 2008 a 2013.

VARIÁVEL	DISTRIBUIÇÃO
Sexo - n (%)	
Masculino	95 (72,5)
Feminino	36 (27,5)
Idade – média e ± D.P.	36,5 (±12,3).
Tempo de diálise – média e ± D.P.	48,6 (± 38,3)
Tipo de diálise - n (%)	
Hemodiálise	92 (61,3)
Diálise peritoneal	8 (5,3)
Hemodiálise e diálise peritoneal	6 (4)
Causa da doença renal crônica - n (%)	
Glomerulonefrite crônica	25 (19,1)
Hipertensão arterial sistêmica	14 (10,7)
Diabetes mellitus	1 (0,8)
Outras ^(A)	48 (36,6)
Nº de transplantes - n (%)	
1	126 (96,2)
>1	5(3,8)
Tipo de doador - n (%)	
Falecido	104 (78,6)
Vivo	28 (21,4)
Imunossupressão inicial - n (%)	
Predinisona	23 (17,5)
Azatioprina	24 (18,3)
Micofenolaco	14 (10,7)
Tacrolimos (FK)	34 (26)
Everolimos	0
Ciclosporina	2 (1,5)
Simulect	34 (26)
Timoglobulina	16 (12,2)

^(A) Rins policísticos; nefropatia lúpica; uropatia obstrutiva; infecção do trato urinário de repetição; displasia renal; e válvula de uretra posterior.

TABELA 2. Função do enxerto nos 36 meses pós-transplante, avaliada pela creatinina e clearance de creatinina.

VARIÁVEL	TEMPO PÓS-TRASPLANTE (em meses)							P
	1	6	12	18	24	30	36	
N casos	110	95	80	66	57	37	29	
Creatinina								<0,0001
Média ± D.P.	1,9	1,7	1,5	1,4	1,5	1,2	1,3	
Limites	1,7-2,2	1,5-2,0	1,4-1,6	1,3-1,6	1,2-1,7	±0,4	±0,4	
Clearance de creatinina								<0,0001
Média ± D.P.	59,5	55,9	61	62,2	83,8	77,7	76,4	
Limites	37,8-81,1	±24	±2,6	±24,3	48,6-119	±25,5	±27,4	

TABELA 3. Dados clínicos e terapêuticos nos três primeiros anos pós-transplante.

VARIÁVEL	TEMPO PÓS-TRANSPLANTE (em meses)						
	1	6	12	18	24	30	36
ALTERAÇÕES DO SUMÁRIO DE URINA							
Hematúria							
N de casos (n/total)	17/71	10/72	8/56	9/49	8/48	4/20	2/29
Porcentagem (%)	23,9	13,9	14,3	18,1	17	20	18,2
Proteinúria							
N casos (n/total)	39/71	26/72	23/56	16/49	19/48	9/20	4/29
Porcentagem (%)	53,4	41,1	41,1	33,3	39,6	45	36,4
MEDICAÇÕES ANTIPROTEINÚRICAS							
Bloqueador do receptor de angiotensina							
N casos (n/total)	3/107	5/91	6/85	19/71	16/61	4/40	5/29
Porcentagem (%)	2,8	5,2	7,1	26,8	26,2	10	17,2
Inibidor da enzima conversora de angiotensina							
N casos (n/total)	5/107	12/96	9/85	14/71	16/61	11/40	7/29
Porcentagem (%)	4,7	13,2	9,6	19,7	26,2	27,5	24,1
IMUNOSSUPRESSORES							
Prednisona							
N casos (n/total)	100/107	92/96	83/85	68/71	58/61	37/40	28/29
Porcentagem (%)	93,5	96,8	97,6	95,8	95,1	92,5	96,5
Azatioprina							
N casos (n/total)	49/107	45/96	42/85	31/71	28/61	20/40	14/29
Porcentagem (%)	45,8	49	49,4	43,7	45,9	50	48,3
Miconenolaco							
N casos (n/total)	47/107	43/96	40/85	36/71	30/61	18/40	12/29
Porcentagem (%)	43,9	45,3	47,6	50,7	49,2	45	41,4
Tacrolimos(FK)							
N casos (n/total)	101/107	93/96	83/85	70/71	60/61	40/40	28/29
Porcentagem (%)	94,4	96,9	97,6	98,6	98,4	100	96,5
Everolimos							
N casos (n/total)	0	0	1/85	1/71	1/61	0	2/29
Porcentagem (%)	0	0	1,17	1,4	1,6	0	6,9

Neste estudo observou-se baixa frequência de hematúria isolada. Dos pacientes analisados, apenas quatro apresentaram hematúria sem proteinúria em algum momento do tempo analisado. Desses, apenas um cursou com queda da função renal e posterior perda do enxerto; e esse paciente apresentava desconhecida causa da DRC, receptor de doador falecido, evoluiu com função retardada de enxerto prolongada e perda do enxerto 20 meses após o transplante.

Dos 131 pacientes, 71 (54,2%) apresentaram proteinúria em algum momento dos primeiros 36 meses pós-transplante. Não foi observada maior frequência da mesma naqueles pacientes que tinham como causa da DRC a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus ou glomerulonefrite crônica, quando comparados àqueles pacientes que não apresentaram essas doenças. No tempo analisado, também não houve aumento da frequência da proteinúria com o uso de BRA e/ou IECA - não foram constatadas diferenças estatisticamente significante entre a presença ou não de proteinúria entre aqueles que usavam ou não usavam esses medicamentos. Da mesma forma, não observou-se diferença estatisticamente significante nos diferentes esquemas de uso de imunossuppressores. Também não se encontrou diferença estatisticamente significante entre os pacientes que apresentavam ou não proteinúria no período analisado e que perderam o enxerto e/ou foram a óbito.

Dos 71 pacientes que apresentaram proteinúria, 25 (35,2%) foram biopsiados; e com os seguintes resultados: 20 (80%) apresentavam necrose tubular aguda (NTA); 12 (48%), fibrose intersticial e atrofia tubular (IFTA); 6 (24%), rejeição aguda celular (RAC); 2 (8%), glomerulonefrite (GNT) e 1 (4%), infecção. Dos 25 pacientes biopsiados, 8 (32%) faleceram: 3 (37,5%) por rejeição; 2 (25%) por NTA; 2 (25%) por IFTA; e 1 (12,5%) por trombose vascular.

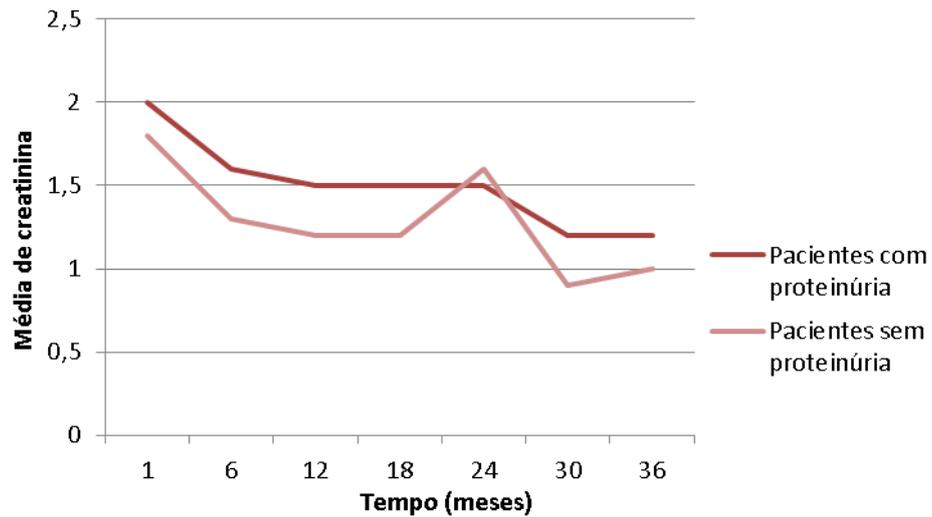
Os pacientes que apresentavam proteinúria passaram maior tempo em diálise antes do transplante. Esses, apresentavam tempo médio de diálise, em meses, de 53,2 (\pm 43), enquanto naqueles sem proteinúria foi de 31,8 (\pm 13) - sendo essa diferença estatisticamente signnificante ($p=0,005$). A Tabela 4 apresenta a função do enxerto na presença vs. ausência de proteinúria comparada aos valores de creatinina e proteína na urina.

TABELA 4. Relação da função do enxerto com a proteinúria nos 36 meses pós-transplante.

VARIÁVEL	TEMPO PÓS-TRANSPLANTE (em meses)							p
	1	6	12	18	24	30	36	
Creatinina (mg/dL) com proteinúria								
N de casos	68	64	57	47	40	25	22	<0,0001
Média	2	1,6	1,5	1,5	1,5	1,2	1,2	
Limites	±1,1	1,5-1,8	±0,5	±0,6	1,2-1,8	±0,4	±0,4	
Creatinina (mg/dL) sem proteinúria								
N de casos	12	11	11	10	10	5	2	=0,35
Média	1,8	1,3	1,2	1,2	1,6	0,9	1,0	
Limites	±1,2	±0,4	±0,3	±0,4	±1,4	±0,1	±0,1	

Os dados da Tabela 4, são mostrados no Gráfico 1, o qual mostra a relação entre a função do enxerto e a proteinúria nos 36 meses pós-transplante.

GRÁFICO 1. Comparação da função do enxerto pelo valor da creatinina, ao longo de 36 meses, naqueles com ou sem proteinúria.



VI. DISCUSSÃO

A proteinúria é um indicador de dano renal, bem como um critério diagnóstico de doença renal crônica (DRC). Está associada ao dano ao rim em receptores de transplante renal, e é um preditor de perda de enxerto. Mesmo baixos níveis de proteinúria estão associados à diminuição da sobrevida do enxerto^{4, 8, 9, 11}. Como observado nesse estudo, a frequência de proteinúria em receptores de rim transplantado é alta (54,2%), correspondendo a um valor próximo aos obtidos em outros trabalhos (28-45%)^{10, 11, 12}. Ela está relacionada a fatores imunológicos ou não imunológicos e associada com diagnósticos patológicos de nefropatia do aloenxerto, glomerulopatia do transplante, rejeição aguda, glomerulonefrite, toxicidade por ciclosporina, nefropatia diabética, e prolongamento do tempo de isquemia quente e fria¹¹. Assim, grande parte dos pacientes transplantados já apresenta proteinúria nos três primeiros anos pós-transplante.

Observou-se que no final do primeiro ano a proteinúria já apresentava impacto sobre a função do enxerto ($p=0,01$). Esta associação já foi demonstrada em outro estudo, que demonstrou a associação entre albuminúria e a redução da função renal nos transplantados avaliados, fortalecendo a conclusão desta pesquisa^{11, 13}. Outro trabalho observou que pacientes com proteinúria apresentaram maiores taxas de perda do enxerto que pacientes sem proteinúria (51,7% x 47,3%, $p=0,017$)¹¹. Logo, a avaliação da ocorrência de proteinúria é importante na previsão de perda do rim transplantado e na gestão do manejo clínico do mesmo. Porém, a microalbuminúria é a melhor forma de avaliar precocemente o impacto da proteinúria na função do enxerto, a sua presença já é um marcador de lesão glomerular, é o método mais sensível. Logo, estudos que avaliam o impacto de microalbuminúria na função do enxerto são necessários. Além disso, estudos prospectivos são importantes para avaliar a associação da proteinúria com a diminuição da função do enxerto.

Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentavam e os que não apresentavam proteinúria e tiveram perda do enxerto e/ou óbito. Porém, outros trabalhos demonstraram que a presença de proteinúria após o transplante renal está associada com prejuízo na função do enxerto e na

sobrevida do paciente^{11, 14, 15}. Em um estudo de coorte observacional realizado com 207 transplantados renais, com média de acompanhamento de 6,4 anos, 22% dos pacientes desenvolveram perda do enxerto, duplicação da creatinina sérica ou morte¹⁵. Um estudo de 2004 com 336 transplantados mostrou que a proteinúria encontrada em um ano após o transplante, é um fator de risco significativo para a perda do enxerto e morte¹⁶. As proteínas são endocitadas pelas células tubulares proximais e produzem um fenótipo inflamatório com aumento da produção de angiotensina II, endotelina 1, citocinas e quimiocinas. Todos estes agentes estimulam fibroblastos, promovendo assim fibrose intersticial, um dos mecanismos da perda do enxerto¹⁴. Observa-se que pode ter ocorrido algum viés no nosso estudo levando a essa ausência de significância da relação entre a presença de proteinúria e perda do enxerto e/ou mortalidade. Pode ser devido ao número reduzido de pacientes, à ausência de informações suficientes nos prontuários e ao tempo de acompanhamento reduzido. Mais estudos devem ser realizados para avaliação desta relação.

Os pacientes que apresentavam proteinúria ficaram maior tempo em diálise antes do transplante, o que sugere uma associação entre o tempo de diálise e uma diminuição da função do enxerto. Porém, um estudo que comparou 103 pacientes transplantados de 2003 a 2010 e que tinham sido tratados com hemodiálise por mais de 15 anos, com 96 pacientes tratados por menos de 15 anos, não constatou diferença no tempo de sobrevida do enxerto e nas taxas de complicações entre os grupos¹⁷. Logo, essa frequência de proteinúria nos pacientes com maior tempo em diálise pode não estar associada à perda de função do enxerto. Outro estudo que analisou 3105 pacientes transplantados entre 1990 e 2010, constatou que o tempo de diálise é um fator de risco independente para a morte do paciente transplantado devido ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, mas não para a perda do enxerto¹⁸. Os avanços nas técnicas cirúrgicas, terapias imunossupressoras, e acompanhamento pós-transplante, têm levado a um aumento da sobrevida do enxerto¹⁹. Não foram encontrados muitos estudos que avaliam a relação da presença de proteinúria e tempo de diálise, o que seria importante para a avaliação dessa associação. Logo, trabalhos que analisem a relação dessas variáveis devem ser realizados para que haja uma conclusão mais significativa.

A etiologia da proteinúria pós-transplantes neste estudo, com 25 pacientes biopsiados, incluiu necrose tubular aguda (NTA) (80%), fibrose intersticial e atrofia

tubular (IFTA) (48%), rejeição aguda celular (RAC) (24%). Enquanto em um estudo com 435 pacientes concluiu que ela está associada mais comumente com nefropatia crônica do aloenxerto, também denominada IFTA, glomerulopatia do transplante, glomerulonefrite aguda e rejeição, com apenas um caso de NTA¹¹. Apesar da semelhança entre as associações das etiologias, apenas um paciente apresentou NTA no trabalho, uma prevalência muito inferior. Isso pode ser explicado pela possibilidade da proteinúria dos rins transplantados do nosso estudo ser causada pela disfunção do enxerto, que afeta diretamente a arquitetura celular dos túbulos, enquanto a proteinúria do outro trabalho pode ser promovida por outros motivos que afetam principalmente o glomérulo. Outros estudos com um maior número de pacientes biopsiados devem ser realizados para a formação de conclusões estatísticas mais precisas.

Dois dos 25 pacientes biopsiados que apresentaram proteinúria tiveram como resultado do exame histopatológico a glomerulonefrite (GNT). Todos eles com recidiva da mesma. Um estudo com 109 rins transplantados que funcionavam além de 6 meses observou alterações significativas nos glomérulos de 27 enxertos. Todos esses apresentavam proteinúria e 9 glomerulonefrite recorrente, sendo 3 glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)²⁰. No nosso estudo, um dos casos (50%) apresentou GESF. Em outro trabalho, de 2012, com 19 pares de amostras, 7 de 19 enxertos (36,8%) desenvolveram recidiva da mesma²¹. O outro enxerto apresentou glomerulonefrite proliferativa mesangial, a segunda mais frequente, a qual pode reaparecer em rins transplantados e levar à falência do mesmo^{22, 23}. Outros estudos com análise histopatológica de maior número de paciente devem ser realizados para que conclusões mais significativas sejam alcançadas.

A frequência de hematúria sem proteinúria foi baixa (3,05%) e apenas 25% dos pacientes que apresentaram esse quadro progrediram para queda da função renal e posterior perda do enxerto. Uma baixa prevalência também foi encontrada em um estudo transversal com 640 pacientes transplantados renais, no qual foram identificados pacientes com hematúria persistente presente em um período de pelo menos quatro semanas. A prevalência de hematúria nestes pacientes foi de 13,3%, sendo que após 29 meses de acompanhamento, 20% dos pacientes tinham evoluído com perda do enxerto ou morte, em comparação com 11,6% do grupo não afetado ($p=0,029$)²⁴. A ocorrência de hematúria pode indicar a recidiva da glomerulonefrite, principalmente a nefropatia

por IgA, como demonstra um estudo em que dos 10 pacientes que apresentavam essa nefropatia, 9 apresentaram hematúria²⁵. O número de pacientes que apresentaram hematúria isoladamente nesse trabalho foi muito pequeno, não podendo indicar com segurança a relação deste achado com a progressão para falência do enxerto e mortalidade. Portanto, é necessário um estudo com maior número de pacientes para que essa relação seja avaliada.

VII. CONCLUSÕES

1. Houve baixa frequência de hematúria isolada nos pacientes transplantados. Desses, apenas um paciente evoluiu com queda da função renal e posterior perda do enxerto
2. A proteinúria foi observada em 54,2% dos pacientes em algum momento dos 36 meses analisados.
3. A maior frequência da proteinúria não foi associada a uma causa da DRC específica.
4. Não houve aumento da frequência de proteinúria com o uso de BRA e/ou IECA.
5. Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentavam ou não proteinúria no período analisado e que perderam o enxerto e/ou foram a óbito.
6. A maioria dos pacientes biopsiados que apresentavam proteinúria tiveram como resultado do exame histopatológico a necrose tubular aguda (NTA).
7. Dos paciente biopsiados, 32% foram a óbito, a maioria (37,5%) por rejeição.
8. Os pacientes que apresentavam proteinúria passaram maior tempo em diálise antes do transplante

VIII. SUMMARY

PREVALENCE AND CLINICAL IMPACT OF GLOMERULAR CHANGES IN A REFERENCE HOSPITAL IN SALVADOR – BAHIA. Chronic kidney disease is defined as kidney injury leading to reduction of glomerular filtration, which can result in kidney failure. Kidney transplantation is the best treatment for patients with irreversible kidney failure, but it is not completely free of complications. **OBJETIVE:** Determine prevalence of glomerular diseases after kidney transplant. **METODOLOGY:** A retrospective cohort was realized, analyzing data of patients' profiles whom have been assisted in Ana Nery Hospital. Sample was made of adult patients (> 18 years old) of both gender. Patients that died or lost kidney graft before one year of transplant were excluded. Variables analyzed were classified in: Epidemiologic relevance: gender and age; clinic relevance: etiology of kidney disease, time in dialysis, time of transplantation, creatinine, proteinuria and haematuria, and 24h proteinuria. Biopsy reports were evaluated about diagnosis of glomerular disease and respective subtypes. **RESULTS:** In the 36 months following transplant, 3% of patients presented haematuria; 54.2 % presented proteinuria at some point in the analysed period. In 25 patients that were biopsied, 20(80%) had acute tubular necrosis; 12(48%), interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA); 2(8%) glomerulonephritis (GNT); 6(24%) cellular acute reaction (RAC); and 1(4%), infection. Patients that presented proteinuria were in dialysis for an average time of 53.2(± 43) months, while those without proteinuria had an average time in dialysis of 31.8(± 13) months. **DISCUSSION:** Proteinuria is the hallmark of glomerular lesion, also being used as a predictor for graft loss and higher mortality rate. Literature shows pathologic findings in patients with kidney grafts and proteinuria. Chronic graft injury is one of the main causes of graft failure, being caused by a crescent damage to nephrons and being characterized by IFTA. **CONCLUSION:** Isolated haematuria had a low prevalence. Patients that presented proteinuria had a higher average time in dialysis before transplant; finally, in the end of the first year of transplant proteinuria apparently had an impact on graft function.

Key Words: 1. Proteinuria; 2. Kidney transplantation; 3. Survival analysis.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Zatz R. Insuficiência Renal Crônica (IRC). In: Riella MC. Principios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.649-60.
- 2- Junior JER. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. J Bras Nefrol 2004;26(3 Supl 1):1-3
- 3- Racusen LC, Regele H. The pathology of chronic allograft dysfunction. Kidney Int 2010;78(Suppl 119):S27–32.
- 4- Fotheringham J, Angel CA, McKane W. Transplant Glomerulopathy: Morphology, Associations and Mechanism. Nephron Clinical Practice. 2009;113(1):1–7.
- 5- Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. Nat Clin Pract Neph. 2008;4(8):446–57.
- 6- Marinaki S, Lionaki S, Boletis JN. Glomerular Disease Recurrence in the Renal Allograft: A Hurdle But Not a Barrier for Successful Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings. 2013;45(1):3–9.
- 7- Williams WW, Taheri D, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. Nat Rev Nephrol. 2012;8(2):110–21.
- 8- Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation. 2006;6(11):2535–42.
- 9- Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation Proteinuria: An Approach to Diagnosis and Management. CJASN. 2011;6(7):1786–93.
- 10- Manfro RC. Management of chronic allograft nephropathy. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2011;33(4):485–92.
- 11- El Shahawy Y, Sany D, Sayed H, Khedr E, El Sharkawy M. Proteinuria in Egyptian renal transplant recipients. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2015;26(1):161-67.
- 12- Borrego J, Mazuecos A, Gentil MA, Cabello M, Rodríguez A, Osuna A, et al. Proteinuria as a Predictive Factor in the Evolution of Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings. 2013;45(10):3627–9.
- 13- El Minshawy O, El-Bassuoni E. Albuminuria prediction of kidney function outcome in kidney transplant recipients. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2015;26(2):227-31.

- 14- Mazanowska O, Żabińska M, Kościelska-Kasprzak K, Kamińska D, Krajewska M, Banasik M, et al. Increased Plasma Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Tissue Inhibitor of Proteinase-1 (TIMP-1), TIMP-2, and Urine MMP-2 Concentrations Correlate With Proteinuria in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(8):2636–9.
- 15- Talreja H, Akbari A, White CA, Ramsay TO, Hiremath S, Knoll G. Predicting Kidney Transplantation Outcomes Using Proteinuria Ascertained From Spot Urine Samples Versus Timed Urine Collections. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(6):962–8.
- 16- Legendre C, Anglicheau D. Transplantation: Proteinuria in kidney transplantation: an ongoing story. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):251–2.
- 17- Kimura T, Ishikawa N, Fujiwara T, Sakuma Y, Nukui A, Yashi M, et al. Kidney Transplantation in Patients With Long-Term (More Than 15 Years) Prior Dialysis Therapy. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(1):75–6.
- 18- Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, Grönhagen-Riska C, Finne P. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation*. 2014;98(4):458–64.
- 19- Kohei N, Sawada Y, Hirai T, Omoto K, Ishida H, Tanabe K. Influence of Dialysis Duration on the Outcome of Living Kidney Transplantation. *Ther Apher Dial*. 2014;18(5):481–8.
- 20- Mathew TH, Mathews DC, Hobbs JB, Kincaid-Smith P. Glomerular lesions after renal transplantation. *Am J Med*. 1975;59(2):177–90.
- 21- Chang J, Pardo V, Sageshima J, Chen L, Tsai H-L, Reiser J, et al. Podocyte Foot Process Effacement in Post-reperfusion Allograft Biopsies Correlates with Early Recurrence of Proteinuria in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation*. 2012;93(12):1238–44.
- 22- Kennedy C, Obilana A, O'Brien F, O'Kelly P, Dorman A, Denton M, et al. Glomerular disease recurrence in second and subsequent kidney transplants. *Clinical Nephrology*. 2013;79(01):31–6.
- 23- Spasovski G, Ivanovski N, Masin-Spasovska J, Dzikova S, Grcevska L, Petrushevska G, et al. Recurrent glomerulonephritis in living kidney transplantation. *Prilozi*. 2005;26(2):79–90.
- 24- McDonald KJ, McMillan MA, Rodger RSC, Junor BJ, Geddes CC, Douglas Briggs J, et al. Persistent dipstick haematuria following renal transplantation. *Clinical Transplantation*. 2004;18(3):321–6.
- 25- Tang Z, Ji S-M, Chen D-R, Wen J-Q, Chen J-S, Liu Z-H, et al. Recurrent or De Novo IgA Nephropathy with Crescent Formation after Renal Transplantation. *Renal Failure*. 2008;30(6):611–6.

X. ANEXOS

ANEXO I - Parecer do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Complicações glomerulares no pós-transplante renal

Pesquisador: Carolina Lara Neves

Área Temática:

Versão:

CAAE: 30746914.6.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 727.685

Data da Relatoria: 31/07/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto apresenta racional relacionado ao estudo de complicações glomerulares no pós-transplante renal, baseado na análise de prontuários de pacientes submetidos a transplante, no Hospital Ana Nery.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os autores:

Objetivo geral

O objetivo desse estudo é avaliar a prevalência de doenças glomerulares no pós-transplante renal.

Objetivos Específicos:

Avaliar a prevalência de proteinúria e/ou hematúria.

Correlacionar a presença de proteinúria e/ou hematúria com o diagnóstico da Glomerulopatia.

Classificar as glomerulopatias entre recorrente e De novo.

Estabelecer a associação entre glomerulopatia, função renal do enxerto e sobrevida do enxerto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores:

Riscos

O estudo não oferece riscos ao paciente pois não é realizado através da participação ativa dos mesmos.

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/nº
Bairro: Caixa D Água **CEP:** 40.323-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3342-2505 **Fax:** (71)3117-1972 **E-mail:** amenio@terra.com.br

Benefícios

Através desse estudo a comunidade científica terá mais dados que informam a prevalência das glomerulopatias pós-transplante renal e, assim, investir nos meios de tratamentos para essas patologias. Além disso, será um estudo que contribuirá para outras pesquisas relacionadas a essas glomerulopatias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto precisa ser revisto e melhorado do ponto de vista metodológico, porém encontra-se adequado do ponto de vista ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ausência de autorização de acesso aos prontuários, emitida pelo responsável pelo setor.

Recomendações:

Revisão do projeto quanto aos itens aqui destacados, inserção de uma justificativa, acréscimo de referências conforme acima descrito, inclusão de termo de autorização e de instrumento para a coleta de dados (questionário?).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências éticas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não



1300

SALVADOR, 24 de Julho de 2014

Assinado por:
ÂRMÊNIO COSTA GUIMARÃES
(Coordenador)

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/nº
Bairro: Caixa D'Água **CEP:** 40.323-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3342-2505 **Fax:** (71)3117-1972 **E-mail:** armenio@terra.com.br

Página 02 de 02



