



Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Área de Concentração: Saúde Brasileira

MOISÉS CARMINATTI

**DOENÇA RENAL CRÔNICA: ANÁLISE COMPARATIVA
TRANSVERSAL ENTRE PACIENTES NA PRÉ DIÁLISE E
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

JUIZ DE FORA

2014

Moisés Carminatti

**DOENÇA RENAL CRÔNICA: ANÁLISE COMPARATIVA TRANSVERSAL
ENTRE PACIENTES NA PRÉ DIÁLISE E TRANSPLANTADOS RENAI**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Área de concentração: Saúde Brasileira como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Hêlady Sanders Pinheiro

Juiz de Fora

2014

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Carminatti, Moisés.

Doença renal crônica: análise comparativa transversal entre pacientes na pré diálise e transplantados renais / Moisés

Carminatti. - - 2014.

61 p. : il.

Orientador: Hélady Sanders Pinheiro.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2014.

1. Doença renal crônica. 2. Transplante renal. I. Sanders Pinheiro, Hélady, orient. II. Título.

Moisés Carminatti

**DOENÇA RENAL CRÔNICA: ANÁLISE COMPARATIVA TRANSVERSAL
ENTRE PACIENTES NA PRÉ DIÁLISE E TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Área de concentração: Saúde Brasileira como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovado em 25/02/2014.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Hélydy Sanders Pinheiro
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes
Universidade Federal do Ceará

RESUMO

O transplante renal consiste em um excelente tratamento de pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio de falência funcional. No entanto, em virtude da maior atenção dada à terapia imunossupressora no acompanhamento destes pacientes, observa-se uma abordagem terapêutica muitas vezes incompleta em relação às metas preconizadas para o controle adequado da DRC nesta população. O presente trabalho é um estudo transversal, com análise comparativa de dados de prontuário médico de duas populações, a primeira constituída por 133 transplantados renais (PTR), e a segunda constituída por 114 pacientes com DRC em tratamento conservador (PPD), ambas com acompanhamento multidisciplinar no Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN-UFJF). Avaliamos a prevalência de complicações clínicas e fatores de risco para progressão da DRC, bem como a qualidade da abordagem terapêutica dispensada aos pacientes. Foram levados em conta dados demográficos, laboratoriais e clínicos, que nos permitiram demonstrar, no grupo PPD, uma maior média de idade ($55,7 \pm 11,8$ vs. $39,9 \pm 12,5$ anos, $p < 0,001$) e de creatinina ($2,46 \pm 1,01$ vs. $1,44 \pm 0,48$ mg/dL, $p < 0,001$), além de maior prevalência de hipertensão arterial (HA) (98,2% vs. 81,9%, $p < 0,001$), HA sistólica não controlada (56,6% vs. 36,1%, $p = 0,019$), diabetes (26,3% vs. 5,2%, $p < 0,001$) e proteinúria $> 1\text{g}/24\text{h}$ (22,5% vs. 2,2%, $p < 0,001$). Com exceção de estatina e eritropoietina, todas as classes de medicamentos consideradas foram significativamente mais utilizadas no grupo PPD, notadamente drogas antiproteinúricas (87,7% vs. 40,6%, $p < 0,001$). No entanto, a cobertura terapêutica das complicações da DRC, quando clinicamente indicada, foi semelhante entre os grupos. Em conclusão, o grupo de PTR avaliado é mais jovem, com melhor função renal e menor prevalência das comorbidades avaliadas, com menor prevalência de uso de diversas classes de medicamentos. Diferentemente de outros estudos, no entanto, ambos os grupos receberam tratamento multidisciplinar, com cobertura semelhante das complicações da DRC, quando clinicamente indicado.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Transplante renal. Complicações.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de variância
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueadores do receptor AT ₁ da angiotensina II
CAPES	<i>Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CKD-T	Doença Renal Crônica do Transplantado
DM	Diabetes mellitus
DCV	Doença cardiovascular
DRC	Doença renal crônica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
K/DIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDL	Low Density Lipoproteins
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
m-TOR	Alvo da Rapamicina em Mamíferos
NCC-CC	<i>National Collaborating Centre for Chronic Conditions</i>
NIEPEN	<i>Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
PA	Pressão arterial
pmp	Pacientes por milhão da população
PTH	Paratormônio
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estadiamento da DRC proposto pelo K/DOQI (2002) e atualizado segundo consensos internacionais.....	P. 12
Tabela 2	Cronograma de execução	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fatores envolvidos na etiologia e progressão da DRC em transplantados renais.....	P. 19
----------	---	----------

SUMÁRIO

	P.	
1	INTRODUÇÃO	09
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1	Doença Renal Crônica	11
2.2	Transplante Renal	14
2.3	DRC em Transplantados Renais	16
2.3.1	<i>Fisiopatologia</i>	16
2.3.2	<i>Epidemiologia</i>	19
2.3.3	<i>Taxa de Progressão</i>	21
2.3.4	<i>Tratamento</i>	22
3	HIPÓTESE	25
4	JUSTIFICATIVA	26
5	OBJETIVOS	27
5.1	Objetivo Principal	27
5.2	Objetivos Secundários	27
6	CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
6.1	Desenho do Estudo	28
6.2	Local do Estudo	28
6.3	Crítérios de Inclusão e de Não-inclusão no Estudo	28
6.3.1	<i>Crítérios de Inclusão</i>	28
6.3.2	<i>Crítérios de Não-inclusão</i>	29
6.4	Variáveis a serem estudadas	29
6.4.1	<i>Sócio-demográficas</i>	29
6.4.2	<i>Etiologia da DRC</i>	29
6.4.3	<i>Presença de comorbidades</i>	29
6.4.4	<i>Função renal</i>	30
6.4.5	<i>Avaliação laboratorial</i>	30
6.4.6	<i>Tratamento da DRC</i>	30
6.4.7	<i>Aspectos imunológicos do transplante renal</i>	31
6.5	Análise Estatística	32
7	CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO	33
8	RESULTADOS	33
9	CONCLUSÕES	54
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é considerado o melhor tratamento para pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio terminal (PESAVENTO, 2009). Em termos absolutos, o Brasil é o segundo país do mundo em número de transplantes renais, e registra-se um aumento considerável nos últimos anos, de 920 (5,8 pmp) em 1998 para 4630 (24,1 pmp) em 2010, atestando o sucesso desta modalidade terapêutica em nossa população (TEDESCO-SILVA et al, 2011; MEDINA-PESTANA et al, 2011).

No entanto, o progressivo decréscimo da função do enxerto faz com que os transplantados renais continuem expostos a diversos fatores de risco relacionados à progressão da DRC (KARTHIKEYAN et al, 2003). Dentre estes fatores, estão as diversas formas de lesão imunológica crônica do enxerto e a nefrotoxicidade pelos medicamentos imunossupressores, além de fatores de risco modificáveis, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, proteinúria, dislipidemia, anemia, acidose metabólica e hiperparatireoidismo secundário (AKBARI et al, 2007, SOLEZ et al, 2008; EL ZOGHBY et al, 2009; NANKIVELL e KUYPERS, 2011).

Apesar da recuperação de parte da função renal, e da redução mais lenta da taxa de filtração glomerular (TFG) em relação aos pacientes com DRC pré-dialítica, os transplantados renais apresentam morbidade e mortalidade bastante elevadas (KUKLA et al, 2008). Além do fato de estes pacientes estarem expostos de forma constante a fenômenos infecciosos, neoplasias malignas, inflamação sistêmica relacionada à aloimunidade, diversas interações medicamentosas e efeitos colaterais de drogas imunossupressoras, devemos levar em conta que esta população é sobrevivente de um processo de progressão para DRC terminal, e em muitos casos permaneceu exposta a longos períodos de terapia dialítica, com

reconhecida deterioração endotelial e aumento da mortalidade, sobretudo de causa cardiovascular (DJAMALI et al, 2003).

Neste contexto, alguns autores demonstram que, diante da maior atenção dada aos fenômenos imunológicos durante o acompanhamento destes pacientes, observa-se uma reduzida atenção aos fatores clássicos relacionados à progressão da DRC, bem como uma abordagem terapêutica muitas vezes incompleta (DJAMALI et al, 2003; KARTHIKEYAN et al, 2003; MARCÉN et al, 2005; AKBARI et al, 2007). Em função disto, o grupo de trabalho da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) reconhece a população de transplantados renais como sendo de alto risco, reforçando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar direcionada ao cumprimento de metas específicas, com o objetivo de retardar a progressão da DRC e reduzir a morbidade e mortalidade desta população (KDIGO, 2013). Atualmente, a classificação de DRC revista por Levey et al em 2011 inclui o transplante renal como causa de DRC, e considera todos os transplantados renais como portadores de DRC (LEVEY et al, 2011).

Diante da importância de reconhecermos e atuarmos sobre os fatores de risco responsáveis pela elevada morbidade e mortalidade verificadas entre transplantados renais, e da relativa escassez de estudos sobre o tema, o presente estudo objetiva analisar comparativamente duas coortes históricas, sendo a primeira constituída por transplantados renais com ao menos 1 ano de seguimento, e a segunda constituída por pacientes renais crônicos em fase pré-dialítica com acompanhamento multidisciplinar, quanto à prevalência de fatores de risco para progressão da DRC, eficácia da abordagem terapêutica, e dados respectivos à morbidade e mortalidade verificadas em ambas populações.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença Renal Crônica

A maior expectativa de vida observada nas últimas décadas vem sendo acompanhada por uma crescente prevalência de doenças crônico-degenerativas, como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença vascular aterosclerótica e doença renal crônica (DRC), o que acarreta enormes gastos pelos diversos sistemas de saúde, no mundo inteiro (SCHIEPPATI e REMUZZI, 2005; USRDS, 2007). Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 13% da população apresente taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73 m², prevalência que atinge 38 a 44% em idosos com mais de 65 anos (CORESH et al, 2007; STEVENS et al, 2010). No Brasil, o número de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), que era de cerca de 42.000 no ano 2000, ultrapassou 77.000 no final de 2009, atingindo 92.091 pacientes no censo brasileiro de 2010 (SESSO et al, 2009; SESSO et al, 2011).

A *National Kidney Foundation* (NKF), em seu documento *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), definiu o diagnóstico de DRC com base nos seguintes critérios (LEVEY et al, 2005):

- Lesão renal presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da TFG, manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo alterações sangüíneas ou urinárias, ou nos exames de imagem; ou
- TFG menor do que 60 ml/min/1,73m²sc por um período igual ou superior a três meses, com ou sem lesão renal.

Mais recentemente, foi discutida e proposta a atualização desta classificação, na qual considera-se um paciente como portador de DRC no caso de estar presente TFG $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, e/ou relação albumina/creatinina urinária $>30 \text{ mg/g}$. Esta nova proposta também considera o grau de albuminúria presente, como marcador de prognóstico renal e de eventos cardiovasculares, e subdivide a categoria 3 da DRC em 3a (TFG entre 59 e 45 mL/min) e 3b (TFG entre 44 e 30 mL/min). Outro ponto importante é que passou-se a enfatizar o diagnóstico etiológico da DRC, reconhecendo que algumas nefropatias têm evolução peculiar. De forma importante, o transplante renal foi reconhecido não somente como estado indicativo de presença da DRC, mas como uma etiologia definida, capaz de levar à sua progressão até o estágio terminal. Esta classificação está representada na tabela 1 (LEVEY et al, 2011).

Tabela 1 – A classificação da DRC, revista em 2011.

Diagnóstico clínico	TFG (mL/min/1,73m²)	Proteinúria (mg/g de creatinina)
Diabetes mellitus	Categoria 1 >90	
Hipertensão arterial	Categoria 2 60-89	<30
Doença glomerular	Categoria 3a 45-59	30-299
Outras etiologias	Categoria 3b 30-44	>300
Transplante renal	Categoria 4 29-15	
Indeterminado	Categoria 5 <15	

Modificado de Levey et al, 2011.

A correta caracterização da categoria da doença renal, utilizando fórmulas de cálculo da TFG estimada, é de fundamental importância, uma vez que a progressão da doença renal crônica traz consigo alterações no metabolismo, intimamente

relacionadas à maior ocorrência de doença cardiovascular de forma grave e precoce (SARNAK et al, 2003; WEINER et al, 2004). A mortalidade de causa cardiovascular é cerca de 10 vezes maior em renais crônicos do que na população geral, o que contribui para tornar a taxa de mortalidade de pacientes portadores de DRC em fase terminal semelhante à de alguns tipos de câncer (FOLEY et al, 1998; TONELLI et al, 2001; SESSO et al, 2009).

O melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que levam à perda de néfrons, bem como dos fatores de risco relacionados à progressão da DRC, permitiu uma grande melhora no tratamento desses pacientes, estabelecendo uma conduta terapêutica fundamentalmente direcionada a retardar a progressão da DRC (NANKIVELL e KUYPERS, 2011; KDIGO, 2013). Neste contexto, fatores como atividade persistente da doença de base, controle inadequado da pressão arterial, proteinúria superior a 1g por dia, obstrução do trato urinário, refluxo e/ou infecção urinária, abuso de analgésicos e antiinflamatórios ou exposição a outras nefrotoxinas, redução congênita ou adquirida do número de néfrons, baixo peso ao nascer, doenças que cursam com aumento da pressão intraglomerular, dieta com alto teor de proteínas, diabetes mellitus, gravidez, dislipidemia, anemia crônica, tabagismo e obesidade podem ser descritos como fatores de risco tradicionais para a progressão da DRC (KASISKE et al, 2000; BRENNER, 2003; YAMAGATA et al, 2007; KDIGO, 2013).

Recentemente, foi demonstrado que outros fatores, como deficiência de vitamina D, hiperuricemia e acidose metabólica, podem contribuir para a perda da função renal, o que pode ser atenuado pela reposição de vitamina D, uso de alopurinol e bicarbonato de sódio por via oral (SIU et al, 2006; SHOBEN et al, 2008; DE BRITO-ASHURST et al, 2009; GOICOECHEA et al, 2010).

Na maioria dos pacientes, o nível da função renal tende a diminuir progressivamente ao longo do tempo. A completa insuficiência orgânica dos rins, representada pela categoria 5 da DRC, reúne diversos danos ao metabolismo, como no caso da anemia, relacionada à deficiência de eritropoetina e ao estado de ferropenia causado pela ação de citocinas inflamatórias, notadamente a hepcidina. Ocorrem também desnutrição protéico-calórica, acidose metabólica, hiperpotassemia, déficit cognitivo e predisposição a hemorragias por disfunção plaquetária. (MEYER e HOSTETTER, 2007; ABENSUR et al, 2007). Nesta fase, o paciente requer o início de terapia renal substitutiva, quer seja na forma de hemodiálise ou diálise peritoneal, ou alternativamente com a realização de transplante renal (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DRC, 2004; KDIGO, 2013).

2.2 Transplante Renal

O transplante alogênico de rim, realizado primeiramente com sucesso pelo Dr. Joseph Murray em 1954, é considerado atualmente a melhor modalidade de terapia renal substitutiva, na medida em que proporciona em grande parte a retomada de diversas funções fisiológicas por parte do paciente, como a eliminação de ácidos derivados do metabolismo protéico, o melhor controle do hiperparatireoidismo secundário e da doença cardiovascular e óssea associadas, o melhor controle da volemia, a correção da anemia, entre outros fatores (MURRAY et al, 1955; DJAMALI et al, 2006; PESAVENTO, 2009; NANKIVELL e KUYPERS, 2011).

Desta maneira, proporciona também a perspectiva de uma menor mortalidade em longo prazo, quando comparado às outras modalidades de TRS, além de maior independência física e melhor qualidade de vida para o paciente (WOLFE et al, 1999; REBOLLO et al, 2000).

São candidatos a receber um enxerto renal os pacientes renais crônicos em categoria 5, tanto em hemodiálise ou diálise peritoneal quanto de forma preemptiva, embora se reconheça uma importante vantagem a favor do transplante preemptivo, notadamente quanto à mortalidade (YOO et al, 2009). No mundo inteiro, há uma crescente demanda de órgãos disponíveis, e o número de pacientes em fila de espera ainda supera o número de transplantes realizados anualmente (WOLFE et al, 1999; PÊGO-FERNANDES e GARCIA, 2010; MEDINA-PESTANA et al, 2011). Esforços importantes são realizados com o objetivo de aumentar a captação de rins de doadores falecidos, notadamente mediante a formulação de critérios expandidos para doação renal e transplante duplo, e os resultados obtidos até o presente momento trazem boas perspectivas para o futuro (O'CONNOR e DELMONICO, 2005; REMUZZI et al, 2006).

O transplante renal estabeleceu-se de forma definitiva como TRS em escala mundial, notadamente após a introdução da ciclosporina no início da década de 1980 (KAHAN, 2004). Atualmente, os esquemas de manutenção imunossupressora são compostos preferencialmente por 3 classes de drogas, em sua maioria incluindo corticosteróides (prednisona), inibidores de calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina), e drogas antimetabólicas (ácido micofenólico ou azatioprina), podendo alternativamente incluir inibidores da proteína m-TOR (sirolimo ou everolimo) (HALLORAN, 2004; WOMER e KAPLAN, 2009). Além disso, são disponíveis esquemas de indução utilizados no pós-transplante imediato, baseados no uso de anticorpos monoclonais, como o basiliximabe, ou policlonais, como a timoglobulina, que também contribuem para o controle da resposta imune à presença do enxerto, e protocolos de dessensibilização para remoção de anticorpos pré-formados, que permitem a realização de transplantes previamente considerados impossíveis de

serem realizados, como nos casos de incompatibilidade ABO (TAKAHASHI et al, 2004; RUGGENENTI et al, 2006; BRENNAN et al, 2006; KIRK, 2006; GLOOR e STEGALL, 2010).

Nas últimas décadas, no entanto, mesmo com a melhor compreensão dos fenômenos imunológicos relacionados ao transplante renal e com o desenvolvimento de novas estratégias de imunossupressão, que possibilitaram uma menor incidência de episódios de rejeição aguda e maior sobrevida do enxerto em curto prazo, não se observou um aumento correspondente na sobrevida do enxerto em longo prazo (MEIER-KRIESCHE et al, 2004; MEYERS e KIRK, 2005). Desta forma, cada vez maior atenção vem sendo dada ao entendimento dos fenômenos implicados no decaimento da função renal desta população, notadamente após o final do primeiro ano de transplante (DJAMALI et al, 2006).

2.3 DRC em Transplantados Renais

2.3.1 Fisiopatologia

A progressiva redução da função do enxerto, observada em virtualmente todos os pacientes transplantados renais, resulta de uma série de fenômenos imunológicos e não-imunológicos invariavelmente presentes desde o momento do transplante, e traz consigo a perda gradual de importantes funções endócrinas e metabólicas, que, conforme exposto previamente, acompanham a queda da filtração glomerular (FERNANDEZ FRESNEDO et al, 2009; CAPDEVILA PLAZA et al, 2009).

Neste cenário, destaca-se a constante exposição do enxerto aos sistemas imunes celular e humoral do receptor, capazes de desencadear a rejeição, tanto aguda quanto crônica, do rim transplantado (NANKIVELL e ALEXANDER, 2010).

As drogas imunossupressoras atualmente utilizadas em associação para o tratamento de manutenção no transplante renal oferecem uma segurança cada vez maior contra a ocorrência de rejeições graves, embora em muitos casos se verifique a presença de inflamação, ainda que subclínica, do enxerto renal, na medida em que métodos diagnósticos mais sensíveis, como o estudo da expressão gênica de moléculas inflamatórias e de adesão endotelial, ou de proteínas urinárias capazes de sinalizar ativação imunológica (*proteomics*), encontram-se disponíveis (MANFRO et al, 2008; REEVE et al, 2009; EINECKE et al, 2010).

Ao mesmo tempo em que conferem proteção contra fenômenos de natureza alo-imune, os imunossupressores, como o micofenolato mofetil, apresentam um potencial benefício ao atuarem na redução da ativação imunológica relacionada a fatores de risco tradicionais de lesão endotelial, como a força de cisalhamento (*shear stress*) verificada na hipertensão arterial sistêmica (ZATZ et al, 2002; FUJIHARA et al, 2010).

Em contraponto, importantes eventos adversos dos medicamentos imunossupressores, como no caso da fibrose intersticial em faixa caracteristicamente resultante do uso dos inibidores de calcineurina, das diversas alterações metabólicas ligadas ao uso crônico da prednisona, ou da proteinúria, hiperglicemia e dislipidemia relacionadas ao uso de sirolimo, estão presentes em combinações variadas (LUAN et al, 2009; REMUZZI et al, 2007; WEIR et al, 2010).

Em uma parcela de pacientes, a despeito da imunossupressão empregada, pode-se observar a presença de glomerulonefrite, tanto na forma de recidiva da doença previamente encontrada nos rins nativos, como *de novo* (DJAMALI et al, 2006; NANKIVELL e KUYPERS, 2011). O paciente encontra-se, ainda, vulnerável a fatores de descompensação aguda da função renal, como desidratação, estenose

de artéria renal, ação hemodinâmica de drogas como os inibidores de calcineurina e antiinflamatórios não-esteroidais, nefrite intersticial aguda, e a diversas formas de infecção, notadamente do trato urinário (CHAPMAN et al, 2005; DJAMALI et al, 2006; NANKIVELL e KUYPERS, 2011).

A exposição a todos estes fatores propicia o desenvolvimento da chamada nefropatia crônica do enxerto, caracterizada por graus variáveis de fibrose intersticial, atrofia tubular, glomeruloesclerose, hiperplasia fibrointimal e hialinose arteriolar (FLETCHER et al, 2009). Antes reconhecida como entidade histopatológica una, a nefropatia crônica do enxerto é atualmente descrita como injúria ou lesão crônica do enxerto, segundo critérios histopatológicos mais específicos, de forma a apontar mais claramente os processos fisiopatológicos predominantes em cada caso (SOLEZ et al, 2007; SEMENTILLI et al, 2008; EL-ZOGHBY et al, 2009; MENGEL, 2010; SIS et al, 2010).

Além disso, os mesmos fatores de risco tradicionais de deterioração da função renal, como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, proteinúria, obesidade, acidose metabólica e hipovitaminose D, anteriormente responsáveis pela necessidade de TRS, seguem presentes, agregando maior risco de decaimento da função renal ao longo dos anos, além de maior risco de complicações cardiovasculares e óbito (FERNANDEZ FRESNEDO et al, 2009; MARCÉN et al, 2009).

Em resumo, pacientes renais crônicos na fase pré dialítica apresentam mais comumente etiologia única da DRC, e é esperado o decaimento progressivo da função renal, ao passo que o transplantado renal exhibe uma rede mais complexa de fatores, com várias etiologias e agressões de caráter imunológico e não imunológico, sendo possível o decaimento da função renal em curto, médio e longo prazo, em

geral de forma mais lenta (PASCUAL et al, 2002; EL-ZOGHBY et al, 2009, NANKIVELL e KUYPERS, 2011). A figura 1 ilustra os fatores envolvidos na progressão da DRC em transplantados renais (PASCUAL et al, 2002; EL-ZOGHBY et al, 2009).

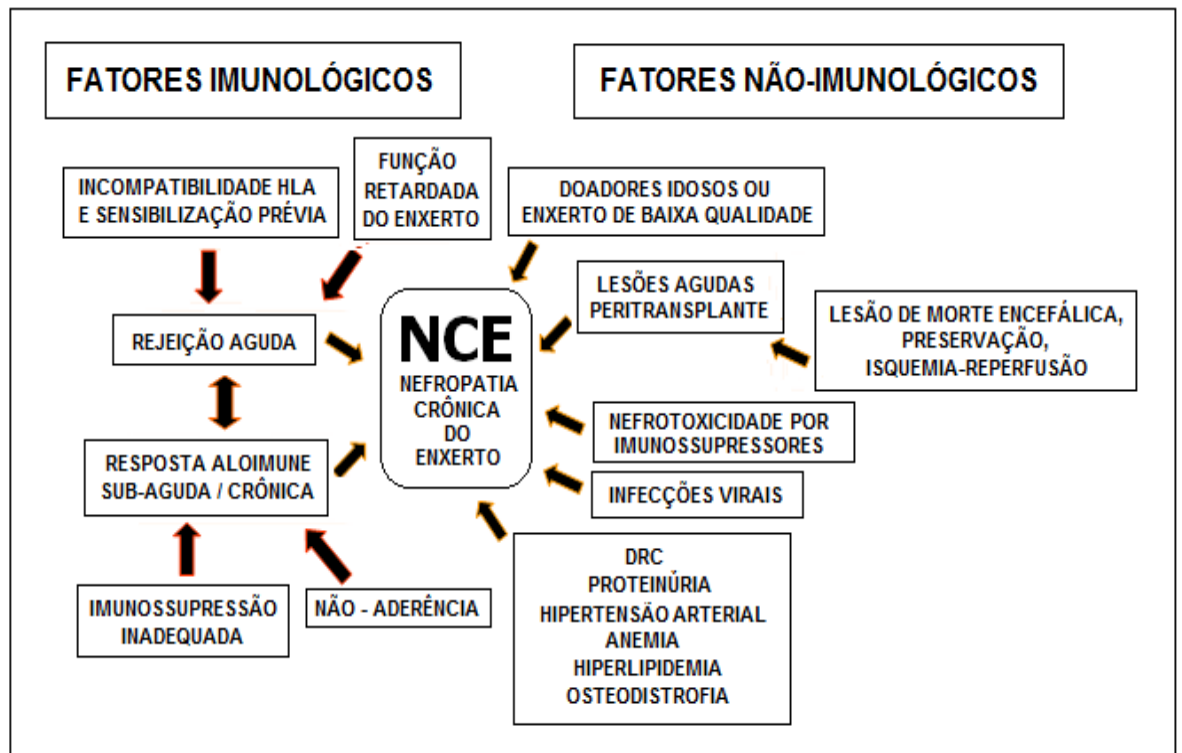


Figura 1. Fatores envolvidos na etiologia e progressão da DRC em transplantados renais. Modificado de Pascual et al, 2002 e El-Zoghby et al, 2009.

2.3.2 Epidemiologia

Poucos estudos avaliaram a prevalência de DRC na população de transplantados renais. Karthikeyan et al estudaram 496 destes pacientes, encontrando a prevalência de 86% de hipertensão arterial, e de 90% de DRC, de

acordo com os critérios da NKF, sendo 75,4% com TFG inferior a 60 mL/min/1,73m² e, destes, 59,7% pertencentes à categoria 3, 14,4% à categoria 4, e 1,3% à categoria 5 (KARTHIKEYAN et al, 2003). Os dados de Marcén et al, de Madri, na Espanha, corroboram esta observação, uma vez que, estudando 447 pacientes, também encontraram prevalência de DRC superior a 60% já ao final do primeiro ano de transplante, e esta variável teve importante valor prognóstico em relação à sobrevida renal após 10 anos de observação (MARCÉN et al, 2005). Dados do mesmo autor, publicados posteriormente, revelam a presença de 69,7% de transplantados renais com TFG inferior a 60 mL/min/1,73m², em um estudo transversal com 2.160 pacientes de 4 diferentes serviços de nefrologia daquele país. (MARCÉN et al, 2009).

No Brasil, mesmo com o crescente número de transplantes, ainda há poucos estudos que descrevem a prevalência de DRC em transplantados renais. Samaan et al descreveram uma coorte retrospectiva de 567 pacientes transplantados renais, e encontraram prevalência de 61,9% de pacientes com TFG inferior a 60 mL/min/1,73m² já ao final do primeiro ano pós-transplante, e velocidade de perda da taxa de filtração glomerular correspondente a 2,38 mL/min/ano, entre o primeiro e o quinto anos pós-transplante (SAMAAN et al, 2011). Em outro estudo realizado no Brasil, Oliveira et al reportaram uma prevalência de 70,5% de DRC dentre 241 pacientes, de acordo com os critérios da NKF (OLIVEIRA et al, 2009). Pinheiro et al analisaram comparativamente 76 transplantados renais com doador vivo, em que 78,5% apresentaram TFG < 60 mL/min/1,73m², e 260 pacientes com DRC em tratamento conservador (96,4% de pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73m²), encontrando menor velocidade de decaimento da função renal e implementação mais efetiva das medidas recomendadas para tratamento da DRC no grupo de transplantados renais (PINHEIRO et al, 2004; BASTOS et al, 2008).

2.3.3 Taxa de progressão

Devemos considerar que os pacientes transplantados renais são sobreviventes de um longo processo de decaimento da função renal, acompanhado de uma importante deterioração do endotélio vascular, e de um período em que foram submetidos à terapia renal substitutiva, salvo nas raras ocasiões em que recebem transplante preemptivo (GILL, 2006). Wolfe et al, em uma grande população de 228.552 pacientes em diálise, dos quais 46.164 em lista para transplante, sendo 23.275 subsequentemente transplantados, analisaram comparativamente o perfil clínico-laboratorial e a mortalidade entre as 3 populações. Foi demonstrado que, entre os pacientes na pré-diálise, aqueles em melhores condições clínicas são selecionados para transplante, e os que eventualmente são transplantados exibem menor mortalidade. (WOLFE et al, 1999). Portanto, os pacientes transplantados renais representam uma população selecionada em relação aos pacientes renais crônicos da pré-diálise e diálise, mas com alto risco de nova progressão para perda da filtração glomerular e disfunção endotelial (GILL, 2006).

De acordo com esta observação, alguns autores realizaram análises comparativas entre populações de transplantados renais e pacientes renais crônicos em fase pré-dialítica. Djamali et al analisaram duas coortes, uma composta de 872 pacientes em fase pré-dialítica, e outra com 890 transplantados renais, levando em conta a velocidade de progressão da DRC, a sobrevida da função renal e a mortalidade. O grupo de transplantados renais apresentou mortalidade comparável aos pacientes com DRC pré-dialítica, exibindo, no entanto, menor velocidade de

decaimento da filtração glomerular e maior sobrevida da função renal. (DJAMALI et al, 2003)

Em estudo bastante semelhante, Kukla et al analisaram 601 renais crônicos na pré-diálise e 431 transplantados renais, incluindo em sua análise o cálculo da meia-vida para mudança de categoria da DRC, e também encontraram maior sobrevida renal no grupo de pacientes transplantados, com maior meia-vida por categoria de DRC, mas com maior mortalidade neste grupo (KUKLA et al, 2008). Este fato pode ser justificado pelo perfil de risco resultante da exposição crônica a potentes esquemas imunossupressores, com maior predisposição à ocorrência de infecções oportunistas, notadamente no primeiro ano após o transplante (FISHMAN, 2007; SANDERS et al, 2010), bem como de diversos tipos de tumores malignos, advindos da deficiência adquirida nos mecanismos de reparo contra a ocorrência de mutações gênicas (DJAMALI et al, 2006; RAMA e GRINYÓ, 2010), e do elevado risco cardiovascular característico desta população (OJO, 2006).

2.3.4 Tratamento

Recentemente, o KDIGO cunhou o termo CKD-T, chamando atenção para a necessidade de uma abordagem multidisciplinar mais completa, objetivando a prevenção da progressão da DRC nestes pacientes, através do cumprimento de metas semelhantes às preconizadas para pacientes na pré-diálise (LEVEY et al, 2005). No entanto, a adoção da mesma classificação utilizada em pacientes com DRC especificamente para a população de transplantados renais ainda é motivo de argumentação, uma vez que esta população reconhecidamente apresenta

características que diferem em parte daquelas da população geral de renais crônicos (GILL, 2006).

Como demonstrado por Akbari et al, em um estudo comparativo de duas coortes de 72 pacientes, parece existir uma menor preocupação por parte das equipes de acompanhamento pós-transplante renal com a progressão da DRC quando comparado à abordagem empregada na pré-diálise, evidenciada pelo menor uso de medicação antiproteinúrica, tratamento inadequado de hipertensão arterial e dislipidemia apesar de indicação clínica precisa, deficiência na reposição de eritropoetina, e maior demora na referência ao cirurgião vascular para preparo de nova fístula para hemodiálise quando indicado. Este comportamento pode ser, em parte, justificado pela maior atenção naturalmente dispensada pelas equipes transplantadoras aos fenômenos imunológicos relacionados ao transplante renal (AKBARI et al, 2007). Esta observação é reforçada por outros autores, e oferece um importante questionamento acerca da qualidade do acompanhamento clínico atualmente dispensado aos pacientes transplantados renais, notadamente quanto ao controle dos fatores de risco tradicionais de progressão da DRC e mortalidade nesta população (KARTHIKEYAN et al, 2003; MARCÉN et al, 2009; JARDINE et al, 2011; NANKIVELL e KUYPERS, 2011).

O acompanhamento do paciente com DRC por uma equipe multidisciplinar está comprovadamente associado a melhores resultados em longo prazo (THANAMAYOORAN et al, 2005; HEMMELGARN et al, 2007). Da mesma forma, o efeito positivo desta abordagem pode ser observado no acompanhamento de pacientes transplantados renais (PINHEIRO et al, 2004; BASTOS et al, 2008; MARCÉN et al, 2009).

Em conclusão, o transplante renal é reconhecidamente uma excelente forma de TRS. De forma alguma, no entanto, se pode considerar que este represente a cura da DRC, uma vez que existe uma esperada deterioração da função do enxerto ao longo dos anos. A manutenção da viabilidade do enxerto requer o empenho constante de uma equipe de saúde qualificada, que atente não somente às questões relacionadas à imunologia do transplante, mas também, de forma importante, ao tratamento direcionado aos fatores de risco clássicos de progressão da DRC. A transmissão destes conceitos para o paciente, e a colaboração deste com a equipe de saúde, são também fundamentais neste contexto. (DJAMALI et al, 2006)

3 HIPÓTESE

Esperamos descrever, no presente estudo, uma maior prevalência das complicações clínicas relacionadas à doença renal no grupo de pacientes em tratamento conservador da DRC na pré-diálise, em comparação ao grupo composto de transplantados renais. Em vista da presença de acompanhamento multidisciplinar em ambos os grupos, esperamos encontrar uma cobertura terapêutica relativamente equânime das complicações relacionadas à DRC em ambas as populações estudadas.

4 JUSTIFICATIVA

Poucos estudos oferecem uma análise comparativa entre populações compostas por transplantados renais e pacientes portadores de DRC em fase pré-dialítica. Esta análise é fundamental para o reconhecimento das características relacionadas à progressão da DRC em transplantados renais, bem como de possíveis falhas no tratamento destes pacientes, e desta forma visa orientar a adoção de uma conduta terapêutica mais completa e com melhores resultados no seguimento desta população em longo prazo.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

- Comparar a prevalência de complicações clínicas e fatores de risco para progressão de DRC, entre uma população composta de transplantados renais e outra formada por pacientes renais crônicos em fase pré-dialítica.

5.2 Objetivo secundário

- Determinar as diferenças encontradas em relação à abordagem terapêutica nas duas populações, notadamente quanto ao uso de IECA ou BRA, betabloqueadores, estatinas, AAS e quelante de fósforo, reposição de eritropoetina e bicarbonato, de forma transversal, no momento da entrada dos pacientes no estudo.

6 CASUÍSTICA E MÉTODOS

6.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal, realizado mediante coleta de dados de prontuário médico relativos à visita médica realizada com 6 meses de seguimento (para pacientes na pré-diálise), ou 1 ano de seguimento (para transplantados renais).

6.2 Local do Estudo

O estudo foi conduzido no ambulatório de tratamento conservador da DRC pré-dialítica (Prevenrim) e no ambulatório de pós-transplante renal, ambos localizados no NIEPEN-UFJF (Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora). Neste núcleo, são atendidos pacientes portadores de doença renal crônica, pertencentes a todas as categorias desta doença. O ambulatório de pós-transplante renal realiza o seguimento de pacientes transplantados no Hospital Universitário da UFJF e no Hospital Dr. João Felício, porém acompanhados pela mesma equipe multidisciplinar.

6.3 Critérios de Inclusão e de Não-inclusão no Estudo

6.3.1 Critérios de Inclusão

A amostra de pacientes do presente estudo foi constituída de duas populações: a primeira, composta de 114 pacientes com DRC, em tratamento conservador, pertencentes ao Programa de Prevenção às Doenças Renais do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da UFJF (PREVENRIM – NIEPEN/UFJF), com no mínimo 6 meses de seguimento, e a segunda, de 133 pacientes transplantados renais, também em acompanhamento no NIEPEN/UFJF, com ao menos 1 ano de acompanhamento. Todos os indivíduos selecionados foram adultos, de ambos os sexos, com DRC. O estudo foi submetido

ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, que aprovou o projeto sob o registro de parecer número 275/2011, em 15 de dezembro de 2011.

6.3.2 Critérios de Não-inclusão

Pacientes cujos prontuários médicos revelassem inexistência de dados clínicos ou laboratoriais fundamentais à análise estatística proposta no estudo, de forma a impedir tecnicamente sua utilização, foram excluídos do mesmo.

6.4 Variáveis estudadas

6.4.1 Sócio-demográficas

Foram colhidas informações referentes a: sexo, idade, raça, e tempo de seguimento no ambulatório de DRC pré-dialítica, ou de pós-transplante (meses).

6.4.2 Etiologia da DRC

Foi considerado o diagnóstico registrado no prontuário, incluindo: nefropatia hipertensiva, doença renal diabética, glomerulonefrite crônica, doença renal policística do adulto, nefropatia de refluxo vesicoureteral, ou indeterminada.

6.4.3 Presença de comorbidades

Foram computados: hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, doença coronariana, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca, gota e vício relacionado ao tabaco.

6.4.4 Função renal

A função renal foi avaliada pelos valores de creatinina (mg/dL) e pela TFG, estimada pelas equações dos estudos MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease* (LEVEY et al, 1999) e do estudo CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (LEVEY et al, 2009). Os pacientes foram classificados a partir da TFG nas categorias da DRC nos pontos de interesse do estudo.

6.4.5 Avaliação laboratorial

Foram colhidos resultados que permitiram avaliar as complicações e alvos do tratamento da DRC: hemoglobina (mg/dL), cálcio (mg/dL), fósforo (mg/dL), PTH intacto (pg/mL), bicarbonato (mEq/L), albumina (mg/dL), colesterol total (mg/dL), LDL (mg/dL), triglicérides (mg/dL), proteinúria em urina de 24h (mg/24h) e vitamina D (ng/dL).

6.4.6 Tratamento da DRC

Buscamos identificar se o paciente estaria recebendo tratamento direcionado para as complicações clínicas da DRC, e se este se encontraria dentro das metas deste tratamento, de acordo com as diretrizes brasileiras de DRC vigentes à época

dos registros de prontuário médico, que diferem ligeiramente das diretrizes atuais quanto ao nível de hemoglobina considerado para início de reposição de eritropoetina, previamente superior a 11.0 mg/dL, e atualmente superior a 10.0 mg/dL (JBN, 2004; KDIGO, 2013). Para efeito da indicação do tratamento de hiperfosfatemia, consideramos o valor de fósforo sérico superior a 4,5 mg/dL para todas as categorias da DRC. Detalhamos abaixo os dados clínicos e laboratoriais referentes ao tratamento dos pacientes estudados:

- Medidas clínicas: controle da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS<130 mmHg, PAD<80 mmHg), uso de medicações hipotensoras recomendadas (IECA, BRA e betabloqueadores), uso de ácido acetilsalicílico (AAS), uso de estatinas e uso de quelante de fósforo, reposição de eritropoetina, reposição de vitamina D e reposição de bicarbonato de sódio.
- Adequação ou inadequação dos dados laboratoriais às metas preconizadas: presença de anemia (Hb<11,0 mg/dL), hipocalcemia (Ca^{++} <8,5 mg/dL), hiperfosfatemia (P >4,5 mg/dL), acidose metabólica (HCO_3^- < 22 mEq/L), hipercolesterolemia (LDL>100 mg/dL), hipertrigliceridemia (TG>150 mg/dL), hipoalbuminemia (Alb<3,5 mg/dL), hipovitaminose D (vit.D<30 ng/mL), proteinúria (Ptn>1,0 g/24h).

6.4.7 Aspectos imunológicos do transplante renal

Foram coletados dados acerca das características imunológicas dos pacientes transplantados renais, como descrito a seguir:

- Imunossupressão: medicamentos utilizados no esquema de manutenção pós-transplante durante o período de acompanhamento (tacrolimo, ciclosporina, micofenolato, azatioprina, sirolimo, everolimo e prednisona).
- Características imutáveis: tipo de doador (vivo relacionado, vivo não-relacionado, ou falecido), compatibilidade HLA (número de *mismatches*, variando de 0 a 6), e tempo decorrido em terapia dialítica.
- Fatores intercorrentes: presença de episódios de rejeição aguda, infecções, e ocorrência de diabetes pós-transplante.

6.5 Análise estatística

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos dados, expressos em média ou mediana \pm desvio padrão, ou percentagem, de acordo com a característica da variável. Para avaliar a normalidade, utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov. As características sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes da pré-diálise foram comparadas com as características apresentadas pelos pacientes transplantados renais na admissão ao estudo, através de Teste T ou qui quadrado. Consideramos estatisticamente significativo um $p < 0,05$. Para as análises, foi utilizado o software SPSS 15.0.

7 CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

ATIVIDADES	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre	4º trimestre	5º trimestre	6º trimestre	7º trimestre	8º trimestre
Levantamento bibliográfico	X							
Coleta de dados		X	X	X	X			
Análise dos dados						X		
Elaboração do relatório							X	
Publicação do estudo								X

8 RESULTADOS

Será apresentado como resultado desta dissertação, a seguir, o artigo intitulado: "Chronic kidney disease: a cross-sectional comparative analysis between kidney recipients and pre-dialysis patients under multidisciplinary approach", submetido para publicação em 13 de janeiro de 2014.

Chronic kidney disease: a cross-sectional comparative analysis between kidney recipients and pre-dialysis patients under multidisciplinary approach

Moisés Carminatti¹, Natália Maria da Silva Fernandes¹, Fernando Basile Colugnati¹ and Hélydy Sanders-Pinheiro¹

¹Division of Nephrology, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil. Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.

Moisés Carminatti was granted by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and by Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN). This study was developed at Federal University of Juiz de Fora (UFJF), Brazil.

Correspondence and offprint requests to: Moisés Carminatti, at Fundação Imepen, Rua José Lourenço Kelmer, 1300 sala 208 bairro São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. E-mail: moicarminatti@yahoo.com.br; Phone: 55 32 9923 7691.

Abstract

Background. Kidney transplant recipients (KTR) are considered to have chronic kidney disease (CKD). Few studies show better management of CKD-related complications among pre-dialysis patients (PDP) receiving multidisciplinary care when compared to KTR without a multidisciplinary follow-up. This study compares the prevalence and clinical management of such CKD-related complications in a KTR and a PDP cohort, both followed by a multidisciplinary team.

Methods. We conducted a cross-sectional study, including 133 KTR and 114 PDP, to compare the prevalence of CKD-related complications and the presence, or absence, of specific treatment of those complications, when clinically indicated. The multidisciplinary team consisted of nephrologists, nurses, dieticians, social workers and psychologists.

Results. KTR were younger, had better kidney function (60.0 ± 18.1 vs. 31.2 ± 14.3 mL/min/1.73m², $p < 0.001$), and a lower prevalence of hypertension, proteinuria, diabetes and diabetic kidney disease, obesity, cardiovascular disease, anemia, hyperuricemia, hypocalcemia and hyperphosphatemia. However, availability of treatment for anemia (CI 0.2 to 1.6, $p = 0.31$), dyslipidemia (CI 0.3 to 2.4, $p = 0.84$), metabolic acidosis (CI 0.8 to 18.2, $p = 0.101$) hyperphosphatemia (CI 0.3 to 10.8, $p = 0.47$), and hyperuricemia (CI 0.3 to 6.2, $p = 0.73$), did not differ between the groups.

Conclusion. The studied KTR and PDP groups showed a number of clinical and demographic differences. A similar multidisciplinary approach was given to both groups, and the quality of clinical management of CKD-related complications was comparable between them. These findings suggest that a post-transplant multidisciplinary clinic may be an appropriate model to be adopted in order to obtain better control of CKD in KTR.

Keywords: chronic kidney disease; kidney transplantation; renal injury.

Short summary

Kidney transplant recipients are considered to have chronic kidney disease (CKD), but the best way to manage CKD complications in this setting is not fully understood. We evaluated the dispensed treatment to these complications in kidney transplant recipients under a multidisciplinary approach, in comparison with pre-dialysis patients that were also receiving multidisciplinary care. We found that the availability of treatment directed to CKD-related complications, when clinically indicated, was similar between the groups. These results suggest that a multidisciplinary post-transplant clinic is an appropriate model to obtain better management of CKD in kidney transplant patients.

Running title: Multidisciplinary approach in post-transplant CKD management.

Introduction

Kidney transplant is an excellent modality of treatment for chronic kidney disease (CKD), although it cannot be considered as its cure ¹. After transplantation, patients experience a marked clinical improvement, but most kidney transplant recipients (KTR) still remain with variable degrees of kidney dysfunction, with considerable morbidity and mortality rates. Indeed, KTR are exposed not only to allogeneic risk factors, immunosuppressant drug side-effects and a high incidence of infections and cancers, but also to a number of modifiable conditions that, such as in the case of pre-dialysis patients (PDP), may carry a high risk of progression to end-stage renal disease (ESRD), cardiovascular events and death with a functioning graft^{2,3}. In fact, after having once already endured progression to ESRD and being exposed to dialysis with a resulting endothelial derangement, KTR may remain under the effect of systemic hypertension, diabetes mellitus, proteinuria, dyslipidemia, anemia, metabolic acidosis and secondary hyperparathyroidism ^{4,5,6}.

It has been pointed out that, since the major concern in the follow-up of KTR lies on alloimmune phenomena, transplant outpatient care may often provide reduced attention to classical clinical factors that favor progression to ESRD, as well as an incomplete clinical approach of CKD-related complications ^{7,8,9}. The recently published *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) guideline highlights that KTR are a subset of patients at high risk for end-stage renal disease (ESRD), strongly suggesting a multidisciplinary approach directed towards slowing CKD progression in this population ^{10,11}. To date, only a small number of studies compare the prevalence of CKD-related complications in KTR and PDP ^{3,9}. In Brazil, currently the second worldwide leading country in absolute number of kidney transplants, with

over 4,500 transplants every year ¹², only two recent studies assess the high prevalence of CKD and CKD-related complications among KTR ^{13,14}, and we could not find any Brazilian comparative studies between KTR and PDP, regarding this matter.

The present study performs a cross-sectional, comparative analysis of the prevalence of CKD-related complications and their clinical management in two groups of patients, one consisting of KTR, and the other of PDP, both under multidisciplinary care. The purpose of this study is to evaluate whether specific treatment for every CKD-related complication is available with equity for each group of patients, thus providing supporting evidence in favor of the adoption of multidisciplinary post-transplant clinics.

Subjects and Methods

Study design

We conducted a single-center cross-sectional study. Clinical and laboratorial data were collected from medical records at our nephrology unit between May 2012 and December 2012.

Setting, study population and data collection

We evaluated a convenience sample of 133 KTR and 114 PDP, all recruited from the outpatient facility of the NIEPEN (Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia) of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil. This specialized nephrology clinic offers follow-up to referred PDP patients in CKD stages 3a or more. It is a medical school based center, in which a

multidisciplinary team consisting of nephrologists, nurses, dieticians, social assistants and psychologists routinely performs the follow-up of both KTR and PDP.

Patients were included in the study based on the following criteria: being at least 18 years old, with a follow-up longer than 1 year after transplantation for KTR, or longer than 6 months for PDP. The non-inclusion criteria were inconsistency or lack of clinical and laboratorial data suitable for analysis. All procedures were previously approved by the local Ethics in Research Committee of the Federal University of Juiz de Fora (approval number 275/2011, in December 15, 2011), which stated that no signed consent forms were needed, as this was a routine data analysis from available medical records.

Variables and measurements

Clinical data included demographics (age, gender and race), primary cause of CKD (hypertensive, diabetic, glomerulonephritis, polycystic disease, undetermined, or other), presence of comorbid conditions (systemic hypertension, diabetes, obesity, cardiovascular disease, gout and smoking), CKD-related complications (systolic and diastolic hypertension, anemia, metabolic acidosis, proteinuria, dyslipidemia, hypocalcemia, hyperphosphatemia, hypoalbuminemia and hyperuricemia), and medications in use (antihypertensives, antiproteinuric drugs such as ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers, acetylsalicylic acid, statins, phosphate binders, erythropoetin, bicarbonate, and allopurinol). For the KTR group, some specific characteristics (donor type, number of HLA matches, time on dialysis, and immunosuppressive drugs), as well as specific transplantation-related complications observed after the first year post-transplant (incidence of infections, acute rejections and post-transplant diabetes), were also described. Glomerular filtration rate was

estimated using the CKD-EPI formula (LEVEY et al, 2009). CKD-related complications were defined as follows: systolic hypertension (systolic blood pressure > 130 mmHg or current use of anti-hypertensives), diastolic hypertension (diastolic blood pressure > 80 mmHg or current use of anti-hypertensives), anemia (serum hemoglobin <11 mg/dL, or current use of erythropoietin), hypocalcemia (serum calcium <8.5 mg/dL), hyperphosphatemia (serum phosphate >4.5 mg/dL or current phosphate chelation use), metabolic acidosis (serum bicarbonate < 22 mEq/L or use of sodium bicarbonate), hypercholesterolemia (total cholesterol >200 mg/dL or use of statins), elevated LDL (LDL cholesterol > 100 mg/dL or use of statins), low HDL (HDL cholesterol < 50 mg/dL), hypertriglyceridemia (serum triglycerides >150 mg/dL or use of statins or fibrates), hypoalbuminemia (serum albumin <3.5 mg/dL), and clinically significant proteinuria (proteinuria >1g/24h), according to Brazilian and international guidelines for CKD management ^{10,15}. Whenever a patient presented a CKD-related complication, the presence or absence of specific treatment was assessed, to determine the differences in availability of treatment, when clinically indicated, between the KTR and PDP groups. As an example, we determined the percentage of patients with anemia and, further, the frequency of them who were receiving erythropoietin treatment, both in the PDP group and in the KTR group.

Statistical analysis

Statistical analysis consisted of a comparative description of clinical and laboratorial characteristics between the two cohorts, by means (\pm standard deviation) or median (and range), whenever applicable for continuous variables, and frequencies for categorical variables. For each considered clinical complication and untreated complication, frequencies, odds ratio, confidence interval (CI) and p value

(regarding a 95% CI) were displayed. Chi-square, or t-test, was used as indicated for each subset of variables. Statistical softwares SPSS 20.0 (MCP) and MedCalc (MCP) were employed in the analysis.

Results

General and CKD demographics

The study included 114 PDP and 133 KTR. KTR were younger (40.0 ± 12.5 vs. 55.8 ± 11.8 years), and mostly male (68.4% vs. 50.5%), as compared with PDP. There was no important race disparity (Table 1). The estimated GFR, according to CKD-EPI formula, was higher among KTR (57.7 ± 16.7 vs. 32.6 ± 14.5 mL/min), and serum creatinine (1.44 ± 0.48 vs. 2.46 ± 1.01 mg/dL) was lower in this group. Looking at CDK stages, 84.2% of patients in the PDP group had an estimated GFR lower than 45 mL/min according to the CKD-EPI formula, and thus were at stages 3b or higher, whereas most of KTR (75%) were at stages 1, 2 or 3a (Table 1). Among PDP, the predominant primary causes of CKD were hypertensive nephrosclerosis (28.9%), chronic glomerulonephritis (21.9%) and diabetic kidney disease (20.2%), whereas in the KTR group there was a predominance of chronic glomerulonephritis (36.8%), followed by 28.6% of patients with undetermined etiology, 21.0% with hypertensive nephrosclerosis (Table 1).

Specific characteristics of KTR

The vast majority of KTR enrolled in this study had living related donors (82%), with 15% of grafts coming from living unrelated, and only 3% from deceased donors. The mean pre-transplant time in dialysis was 26.9 ± 25.9 months (median 19

months), and most KTR had 3 HLA mismatches (51.9%), whereas 19.8% had no mismatches (Table 2). Complications described in the first year post-transplant were acute rejection in 18.8%, new-onset diabetes in 14.3%, and infections of any kind in 45.1% of KTR. Immunosuppressive medication consisted of different combinations of prednisone (97.7%), tacrolimus (48.9%), cyclosporine (39.8%), micophenolate (55.6%), azathioprine (39.8%), and rapamycin (14.3%). The vast majority of KTR were on triple therapy (97%), and 88.7% of immunosuppression schemes included a calcineurin inhibitor. Only 6.8% of KTR received induction therapy (Table 2).

Comorbidities

The prevalence of systemic hypertension (98.2% in PDP vs. 81.9% in KTR), and diabetes (26.3% in PDP vs. 5.3% in KTR), were all significantly different between the two groups. Other comorbidities, such as obesity (21.9% vs. 9.8%), coronary disease (17.5% vs. 7.5%), cerebrovascular disease (8.8% vs. 3.0%) peripheral arterial disease (14.0% vs. 1.5%), congestive heart failure (10.5% vs. 3.7%), and gout (8.8% vs. 3.0,0%) were also significantly more common among PDP than in the KTR group (Table 1).

Treatment of CKD-related complications

With exception of statins and erythropoietin, all considered classes of medications for the treatment of CKD-related complications were significantly more prescribed in the PDP group (Table 1). Detailed analysis regarding the prevalence of CKD-related complications and untreated, or uncontrolled complications is described as follows.

Hypertension and blood pressure control

Mean systolic (146.6 ± 29.7 vs. 126.9 ± 16.1 mmHg, $p < 0.001$) and diastolic blood pressure (88.1 ± 17.4 mmHg vs. 81.3 ± 10.9 mmHg, $p < 0.001$) were significantly higher in the PDP group. Prevalence of systolic (99.1% vs. 87.9%, $p = 0.008$) and diastolic hypertension (99.1% vs. 88.7%, $p = 0.01$), as well as uncontrolled systolic hypertension (56.6% vs. 36.1%, $p = 0.019$) were also significantly higher among PDP, and no difference was observed in uncontrolled diastolic hypertension, as shown in table 3.

Proteinuria and anemia

Clinically significant proteinuria (>1 g per day) was tenfold more prevalent in the PDP group (22.5% vs. 2.2%, $p < 0.001$). Median proteinuria was also higher in this group (530.0 mg/24h vs. 200.0 mg/24h). Prevalence of untreated proteinuria was not assessed due to the very low number of patients with proteinuria > 1 g/24h in the KTR group ($N = 02$).

Mean hemoglobin was significantly higher in the KTR group (12.8 ± 1.7 mg/dL vs. 11.9 ± 1.6 mg/dL, $p < 0.001$), but the frequency of anemia was similar between the studied groups (29.8% of PDP and 20.7% of KTR, $p = 0.104$). Prevalence of untreated anemia was not different, as seen in table 3.

Lipid abnormalities

Mean total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceridemia did not differ statistically between the two groups. A higher mean HDL cholesterol was observed in the KTR group (44.9 ± 11.3 mg/dL vs. 41.2 ± 11.2 mg/dL, $p = 0.021$). Prevalence of

hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, elevated LDL, low HDL cholesterol and untreated hypercholesterolemia were all similar in both groups, as shown in table 3.

Other metabolic parameters

Both groups showed normal mean calcium and phosphorus levels despite calcemia and phosphatemia were higher in KTR and PDP, respectively. Otherwise, hypocalcemia (14.2% vs. 4.5%, $p = 0.03$) and hyperphosphatemia (27.1 vs. 16.0, $p = 0.07$) were more common in the PDP group, though untreated hyperphosphatemia was similar between the groups (Table 3).

Mean serum bicarbonate and mean serum albumin did not differ between KTR and PDP. Mean uric acid showed a trend to be higher in PDP (6.7 ± 2.1 vs. 6.2 ± 1.5 mg/dL, $p = 0.063$), and a higher prevalence of hyperuricemia was observed in this group (32.6% vs. 6.7%, $p < 0.001$). Prevalence of metabolic acidosis, untreated metabolic acidosis, hypoalbuminemia and untreated hyperuricemia did not vary statistically between the groups (Table 3).

Discussion

This cross-sectional study compared the prevalence of CKD-related complications, and the quality of specific treatment of these complications, between a group of KTR and a group of PDP, both receiving multidisciplinary care. KTR had a lower prevalence of CKD-related complications, but treatment of these complications was provided with equity for both groups, as in the case of anemia (CI 0.2 to 1.6, $p = 0.31$), dyslipidemia (CI 0.3 to 2.4, $p = 0.84$), metabolic acidosis (CI 0.8 to 18.2, $p =$

0.101), hyperphosphatemia (CI 0.3 to 10.8, $p = 0.47$), and hyperuricemia (CI 0.3 to 6.2, $p = 0.73$).

Despite an important partial recovery of renal function, it is known that kidney transplant recipients remain under a number of allogeneic and non-allogeneic risk factors that can ultimately lead to loss of the functioning graft, hard cardiovascular endpoints and death with a functioning graft^{16,17}. As highlighted by the K/DOQI guidelines, KTRs share similar risk factors with CKD pre-dialysis patients, such as hypertension, diabetes, proteinuria, dyslipidemia and bone mineral disorder¹⁰.

In this study, we compared the prevalence of clinical complications related to CKD, as well as the prevalence of untreated complications, between 133 kidney transplant recipients and 114 pre-dialysis patients from a reference nephrology center located in Juiz de Fora, a city with ~ 600,000 inhabitants in southeastern Brazil. Differently from previous comparative studies, in which PDP were followed by a multidisciplinary team and KTR were not, or where a single group of KTR without multidisciplinary treatment was described, here we opposed two cohorts of patients under multidisciplinary care^{8,9}.

The studied cohorts differed in a number of clinical aspects. KTR were significantly younger, had a better estimated GFR, and also significantly less comorbidities, such as arterial hypertension, proteinuria, diabetes, obesity, and all assessed forms of cardiovascular disease. The observed difference in age between both cohorts likely contributed for the higher prevalence of vascular comorbidities in the PDP cohort¹⁸. A very low prevalence of diabetic kidney disease in the KTR group suggests a high morbidity and mortality related to diabetes mellitus and its cardiovascular complications during pre-dialysis and dialysis, as previously described elsewhere^{19,20}. Alternatively, the higher prevalence of chronic glomerulonephritis as

the primary cause of end-stage renal disease in KTR delineates the profile of a younger population in the KTR group, as seen in other studies ^{2,3}.

Hypertension was less prevalent in the KTR group, as well as uncontrolled systolic hypertension. Better kidney function, as well as the predominance of living related donors, possibly contributed to better control of hypertension in the KTR group, with a resulting need for lesser use of antihypertensive drugs ^{1,6,12,21}.

Clinically significant proteinuria was ten times more prevalent in the PDP group, probably because of the better functionality of the newly functioning grafts in the case of KTR, together with the mild anti-proteinuric effect derived from the use of calcineurin inhibitors, a lesser degree of systemic inflammation related to net immunosuppression, very uncommon recurrence of glomerular primary disease, and little or no residual proteinuria from native kidneys, as opposed to a higher prevalence of active proteinuric glomerular and diabetic renal disease in PDP ^{22,23}. The difference in prevalence of proteinuria between both groups was so important as to preclude a thorough comparative analysis of treatment coverage when clinically indicated. Nonetheless, the need for use of ACEi and ARB was significantly less prevalent in KTRs, as in previous studies ^{2,9}.

As could be expected because of a poorer estimated GFR, clinical complications such as anemia, hyperuricemia, hypocalcemia and hyperphosphatemia were more common in the PDP group ²⁴. When clinically indicated, however, therapeutic coverage of these and other complications, such as dyslipidemia, was similar in both cohorts, differing from previous studies in which KTR patients without access to a multidisciplinary clinic were compared to PDP with a more complete clinical approach ⁹. In our opinion, these findings suggest that post-

transplant multidisciplinary clinics can offer an overall better performance in the clinical control of CKD among KTR.

Important limitations of this study were the fact that it was cross-sectional, with a relatively small number of patients, and no availability of consistent data regarding hyperparathyroidism or vitamin D deficiency, which in the past few years has been increasingly considered an important feature in the clinical management of CKD ²⁵. We adopted the CKD-EPI formula for estimation of GFR, once that this formula was generated after a well-known study that included patients of different GFR strata, as well as KTR, hence better fitting the scope of our analysis ²⁶. Prevalence of CKD with a GFR lower than 60 mL/min among KTR in this study (54.5%) was lower than that observed in other correlated studies, in which it ranged from 62% to 79%, exception made to the study from Akbari et al, in which all patients presented stage 5 CKD.

The KTR group we described had a markedly low immunological risk, as most patients had a living related donor, and pre-transplant time in dialysis was considerably lower than that observed in the largest reference transplant centers in Brazil ²⁷. Despite a great difference in age between KTR and PDP groups, mean age of the KTR cohort in the present study (39.9 years) was comparable to that described in the same mentioned studies, in which it varied from 39 to 51 years ^{3,8,9,13,14}.

In conclusion, we observed a number of key differences regarding the prevalence of CKD-related clinical complications between the studied cohorts. PDP had a higher prevalence of clinical complications, which might reflect a worse renal function at baseline, in an older cohort with a worse cardiovascular profile and a higher prevalence of diabetes. Both cohorts received multidisciplinary care, and uncontrolled systolic hypertension, one of the main risk factors for progression to end-stage kidney disease, was more prevalent in the PDP cohort. Still, overall

therapeutic coverage of CKD-related complications was provided with equity to both groups, suggesting that a multidisciplinary clinic is an appropriate model to be adopted in order to obtain better control of CKD in KTR. Since kidney function of KTR is known to be very good in the first post-transplant year, but tends to decline more importantly after 5 to 10 years, a comparative study between KTR and PDP with a longer follow-up could better match these two cohorts, and better show the impact of the aforementioned variables on long-term kidney function, morbidity and mortality in these two subsets of patients.

Transparency declarations

None to declare.

References

1. Pesavento TE. Kidney Transplantation in the Context of Renal Replacement Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4 (12): 2035-2039
2. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC et al. The Burden of Chronic Kidney Disease in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2003; 4: 262-269
3. Kukla A, Adulla M, Pascual J et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 23 (2): 693-700
4. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: updates and future directions. *American Journal of Transplantation* 2008; 8 (4): 753-760
5. El Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (3): 527-535
6. Nankivell BJ, Kuypers BRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011; 378: 1428-1437

7. Djamali A, Kendzioriski C, Brazy PC et al. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney International* 2003; 64 (5): 1800–1807
8. Marcén R, Pascual J, Tenorio M et al. Chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2005; 37 (9): 3718-3720
9. Akbari A, Hussain N, Karpinski J et al. Chronic Kidney Disease Management: Comparison between Renal Transplant Recipients and Nontransplant Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice* 2007; 107 (1): c7–c13
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International (Supplement)* 2013; 3: 1-150
11. Levey AS, De Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International* 2011; 80 (1): 17-28
12. Tedesco-Silva H, Felipe CR, Abbud-Filho M et al. The emerging role of Brazil in clinical trial conduct for transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (7): 1368-1375
13. Costa de Oliveira CM, Mota MU, Mota RS et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2009; 23 (5): 628-636
14. Samaan F, Requião-Moura LR, Sanders H et al. Prevalence and Progression of Chronic Kidney Disease after Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2011; 43 (7): 2587-2591
15. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2004; 26 (3): S1. Available online at <http://www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/irc.htm>
16. Fernández-Fresnedo G, Sánchez-Plumed J, Arias M et al. Progression factors in chronic kidney disease. Non-immunological mechanisms. *Nefrologia* 2009; 29 (S1): 16-24
17. Capdevila-Plaza L, Cubero JJ, Luna E et al. Progression factors in chronic kidney disease. Immunological mechanisms. *Nefrologia* 2009; 29 (S1): 7-15
18. Cardoso Pereira A, Carminatti M, Fernandes NMS et al. Association between laboratory and clinical risk factors and progression of the predialytic chronic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology* 2012; 34 (1): 68-75
19. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1311-1317

20. Mourad JJ, Le Jeune S. Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress. *Journal of Hypertension* 2008; 26 (3): S7-S13
21. Djamali A, Samaniego M, Muth B et al. Medical Care of Kidney Transplant Recipients after the First Posttransplant Year. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 1 (4): 623–640
22. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *New England Journal of Medicine* 2004; 351 (26): 2715-2729
23. Gill JS. Potential advantages and limitations of applying the chronic kidney disease classification to kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2006; 6(12): 2821-2826
24. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *New England Journal of Medicine* 2007; 357 (13): 1316-1325
25. Shoben AB, Rudser KD, De Boer IH et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19 (8): 1613–1619
26. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150 (9): 604-12
27. Medina-Pestana JO, Sampaio EM, Vaz ML et al. Worse renal transplant outcomes observed among afro-Brazilian patients on prospective registry data of 2461 renal transplants at least 1 year follow-up. *Transplantation Proceedings* 2007; 39 (2): 435-6.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of PDP and KTR.

	PDP (N = 114)	KTR (N = 133)	p
Demographics			
Age (years)	55.8 ± 11.8	40.0 ± 12.5	<0.001
Male gender (%)	50	68.4	0.004
White race (%)	66.6	73.7	0.347
Renal function			
Creatinine (mg/dL)	2.46 ± 1.01	1.44 ± 0.48	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	31.2 ± 14.3	60.0 ± 18.1	<0.001
CKD category (%)			
1	0.9	6.0	<0.001
2	2.6	39.8	
3a	12.3	35.3	
3b	27.2	16.5	
4	48.2	2.2	
5	8.8	0	
Primary cause of CKD (%)			
Hypertensive	28.9	21.0	0.19
Glomerulonephritis	21.9	36.8	0.015
Diabetes	20.2	3.7	<0.001
Undetermined	8.8	28.6	<0.001
Adult polycystic kidney disease	6.1	3.0	0.37
Other	14.0	6.7	
Comorbidities (%)			
Hypertension	98.2	81.9	<0.001
Diabetes	26.3	5.3	<0.001
Obesity	21.9	9.8	0.013
Coronary artery disease	17.5	7.5	0.019
Peripheral artery disease	14.0	1.5	<0.001
Cerebrovascular disease	8.8	3.0	0.058
Congestive heart failure	10.5	3.7	0.044
Gout	8.8	3.0	0.058
Smoking	10.5	9.8	0.84
Overall use of key medications (%)			
Anti-hypertensive	84.2	99.1	0.003
ACEi or ARB	40.6	87.7	<0.001
ASA	6.0	17.5	0.006
Statins	27.0	23.7	0.54
Phosphate binder	1.5	7.9	0.02
Erythropoietin	12.8	14.9	0.62
Bicarbonate	4.5	13.1	0.02
Allopurinol	3.0	14.9	0.002

Data are shown as percentages or as means ± standard deviation. PDP = predialysis patients. KTR = kidney transplant recipients. eGFR = estimated glomerular filtration rate, according to the CKD-EPI formula. CKD = chronic kidney disease. ACEi = angiotensin converting enzyme inhibitors. ARB = angiotensin receptor blocker. ASA = acetylsalicylic acid.

Table 2. Specific characteristics of KTR.

<i>Donor Type (%)</i>	
Living related	82.0
Living unrelated	15.0
Deceased	3.0
<i>HLA matches (%)</i>	
0	19.1
1	7.6
2	1.5
3	51.9
6	19.8
<i>Time in dialysis (months)</i>	26.9 ± 25.9
<i>Complications in 1st year posttransplant (%)</i>	
Acute rejection	18.8
Posttransplant Diabetes	14.3
Infection	45.1
<i>Immunosuppressive Therapy (%)</i>	
Prednisone	97.7
Tacrolimus	48.9
Cyclosporine	39.8
Micophenolate	55.6
Azathioprine	39.8
Rapamycin	14.3
Triple medication	97.0
Calcineurin inhibitor	88.7
Induction therapy	6.8

Data are shown as percentages or as means ± standard deviation.
 KTR = kidney transplant recipients. HLA = human leukocitary antigen.

Table 3. Prevalence of CKD-related complications and untreated complications in PDP and KTR groups.

	KTR (N = 133)	PDP (N = 114)	OR (CI)	p
<i>Hypertension and blood pressure control</i>				
Mean systolic BP (mmHg)	126.8 ± 16.1	146.6 ± 29.7		<0.001
Systolic hypertension (%)	87.9	99.1	0.64 (0.001 to 0.5)	0.008
Uncontrolled systolic hypertension (%)	36.1	56.6	0.43 (0.2 to 0.7)	0.019
Mean diastolic BP (mmHg)	81.3 ± 10.9	88.1 ± 17.4		<0.001
Diastolic hypertension (%)	88.7	99.1	0.69 (0.009 to 0.5)	0.01
Uncontrolled diastolic hypertension (%)	44.6	41.6	0.99 (0.6 to 1.7)	0.99
<i>Proteinuria and anemia</i>				
Proteinuria > 1g/day (%)	2.0	22.5	0.07 (0.01 to 0.3)	<0.001
Untreated proteinuria > 1g/day (%)	* low N			
Anemia (%)	20.7	29.8	0.61 (0.3 to 1.1)	0.104
Untreated anemia (%)	37.0	50.0	0.58 (0.2 to 1.6)	0.31
<i>Lipid abnormalities</i>				
Hypercholesterolemia (%)	65.5	63.8	1.07 (0.6 to 1.9)	0.79
Untreated hypercholesterolemia (%)	52.6	59.7	0.9 (0.3 to 2.4)	0.84
Elevated LDL cholesterol (%)	79.4	87.0	0.57 (0.3 to 1.2)	0.15
Low HDL cholesterol (%)	56.1	62.1	0.77 (0.44 to 1.35)	0.37
Hypertriglyceridemia (%)	68.2	58.0	1.55 (0.9 to 2.7)	0.12
<i>Other metabolic parameters</i>				
Hypocalcemia (%)	4.5	14.2	0.28 (0.09 to 0.9)	0.03
Hyperphosphatemia (%)	16.0	27.1	0.51 (0.2 to 1.0)	0.07
Untreated hyperphosphatemia (%)	80.0	67.8	1.89 (0.3 to 10.8)	0.47
Acidosis (%)	35.0	49.1	0.55 (0.2 to 1.6)	0.27
Untreated acidosis (%)	50.0	21.05	3.75 (0.8 to 18.2)	0.101
Hypoalbuminemia (%)	3.77	5.6	0.66 (0.1 to 3.5)	0.63
Hyperuricemia (%)	6.7	32.6	0.14 (0.06 to 0.3)	<0.001
Untreated hyperuricemia (%)	50.0	43.3	1.3 (0.3 to 6.2)	0.73

Data are shown as percentages or as means ± standard deviation. PDP = predialysis patients. KTR = kidney transplant recipients. OR = odds ratio. CI = confidence interval. BP = blood pressure. LDL = low-density lipoprotein. HDL = high-density lipoprotein.

9 CONCLUSÃO

O grupo de transplantados renais avaliado é mais jovem, com melhor função renal e menor prevalência das comorbidades avaliadas, com menor necessidade de uso de medicamentos, em especial drogas antiproteinúricas. Diferentemente de outros estudos, ambos os grupos receberam tratamento multidisciplinar, e foi observada distribuição equânime do tratamento das complicações da DRC, quando clinicamente indicado.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABENSUR, H; BASTOS, M.G; CANZIANI, M.E.F et al. Actual Aspects of Anemia in Chronic Kidney Disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. Vol. 28, n.2, p. 104-107, 2006.

AKBARI, A; HUSSAIN, N; KARPINSKI, J et al. Chronic Kidney Disease Management: Comparison between Renal Transplant Recipients and Nontransplant Patients with Chronic Kidney Disease. **Nephron Clinical Practice**. Vol. 107, n. 1, c7–c13, 2007.

BASTOS, M.G; PINHEIRO, H.S; GONÇALVES, L.F. Doença renal crônica pós-transplante. Em: CRUZ, J; CRUZ, H.M.M; KIRSZTAIN, G.M; BARROS, R.T. *Atualidades em Nefrologia*. 1ª Ed. São Paulo: **Editora Sarvier**. Vol. 1, p. 296-303, 2008.

BRENNAN, D. C; DALLER, J. A; LAKE, K. D et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. **New England Journal of Medicine**. Vol. 355, n. 19, p. 1967-1977, 2006.

BRENNER, B.M. Retarding the progression of renal disease. **Kidney International**. Vol. 64, n. 1, p. 370-378, 2003.

CAPDEVILA-PLAZA, L; CUBERO, J.J; LUNA, E et al. Progression factors in chronic kidney disease. Immunological mechanisms. **Nefrologia**. Vol. 29, Suppl. 1, p. 7-15, 2009.

CHAPMAN, J.R; O'CONNELL, P.J; NANKIVELL, B.J. Chronic renal allograft dysfunction. **Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 16, n. 10, p. 3015-3026, 2005.

CORESH, J; SELVIN, E; STEVENS, L.A et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. **Journal of the American Medical Association**. Vol. 298, n. 17, p. 2038-2047, 2007.

COSTA DE OLIVEIRA, C.M; MOTA, M.U; MOTA, R.S et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. **Clinical Transplantation**. Vol. 23, n. 5, p. 628-636, 2009.

DE BRITO-ASHURST, I; VARAGUNAM, M; RAFTERY, M.J et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. **Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 20, n. 9, p. 1869-1870, 2009.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. Vol. 26, n. 3, Suplemento 1, 2004. Disponível em: <<http://www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/irc.htm>>. Acesso 05 de julho de 2011.

DJAMALI, A; KENDZIORSKI, C; BRAZY, P.C et al. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. **Kidney International**. Vol. 64, n. 5, p. 1800–1807, 2003.

DJAMALI, A; SAMANIEGO, M; MUTH, B et al. Medical Care of Kidney Transplant Recipients after the First Posttransplant Year. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. Vol 1, n. 4, p. 623–640, 2006.

EL ZOGHBY, Z.M; STEGALL, M.D; LAGER, D.J et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. **American Journal of Transplantation**. Vol. 9, n. 3, p. 527-535, 2009.

EINECKE, G; REEVE, J; SIS, B et al. A molecular classifier for predicting future graft loss in late kidney transplant biopsies. **Journal of Clinical Investigation**. Vol. 120, n. 6, p. 1862-1872, 2010.

FERNÁNDEZ-FRESNEDO, G; SÁNCHEZ-PLUMED, J; ARIAS, M et al. Progression factors in chronic kidney disease. Non-immunological mechanisms. **Nefrologia**. Vol. 29, Suppl 1, p. 16-24, 2009.

FISHMAN, J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. **New England Journal of Medicine**. Vol. 357, n. 25, p. 2601-2614, 2007.

FLETCHER, J.T; NANKIVELL, B.J; ALEXANDER, S.I. Chronic Allograft Nephropathy. **Pediatric Nephrology**. Vol. 24, n. 8, p. 1465-1471, 2009.

FOLEY, R.N; PARFREY, P.S; SARNAK, M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**. Vol. 32, n. 5 (suppl.3): S112-9, 1998.

FUJIHARA, C.K; VIEIRA JÚNIOR, J.M; SENA, C.R et al. Early brief treatment with losartan plus mycophenolate mofetil provides lasting renoprotection in a renal ablation model. **American Journal of Nephrology**. Vol. 32, p. 95-102, 2010.

GILL, J.S; Potential advantages and limitations of applying the chronic kidney disease classification to kidney transplant recipients. **American Journal of Transplantation**. Vol. 6, n. 12, p. 2821-2826, 2006.

GLOOR, J; STEGALL, MD. Sensitized renal transplant recipients: current protocols and future directions. **Nature Reviews. Nephrology**. Vol. 6, n. 5, p. 297-306, 2010.

GOICOECHEA, M; DE VINUESA, S.G; VERDALLES, U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 5, n. 8, p. 1388-1393, 2010.

HALLORAN, P.F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. **New England Journal of Medicine**. Vol. 351, n. 26, p. 2715-2729, 2004.

HEMMELGARN, B.R; MANNS, B.J; ZHANG, J et al. Association between multidisciplinary care and survival for elderly patients with chronic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 18, p. 993-999, 2007.

JARDINE, A.G; GASTON, R.S; FELLSTROM, B.C et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. **Lancet**. Vol. 378, p. 1419-1427, 2011.

KAHAN, B.D. The era of cyclosporine: twenty years forward, twenty years back. **Transplantation Proceedings**. Vol. 36 (Suppl. 2), 5S-6S, 2004.

KARTHIKEYAN, V; KARPINSKI, J; NAIR, R.C et al. The Burden of Chronic Kidney Disease in Renal Transplant Recipients. **American Journal of Transplantation**. Vol. 4, p. 262-269, 2003.

KASISKE, B.L; VAZQUEZ, M.A; HARMON, W.E et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 11, Suppl. 15: S1-86, 2000.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International (Supplement)**. Vol. 3: 1-150, 2013.

KIRK, A.D. Induction immunosuppression. **Transplantation**. Vol. 82, n. 5, p. 593-602, 2006.

KUKLA, A; ADULLA, M; PASCUAL, J et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**. Vol. 23, n. 2, p. 693-700, 2008.

LEVEY, A. S; BOSCH, J.P; LEWIS, J.B et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Annals of Internal Medicine**. Vol. 130, n. 6, p. 461-70, 1999.

LEVEY, A. S; ECKARDT, K. U; TSUKAMOTO, Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**. Vol. 67, n. 6, p. 2089-2100, 2005.

LEVEY, A. S; STEVENS, L.A; SCHMID, C.H et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**. Vol. 150, n. 9, p. 604-12, 2009.

LEVEY, A.S; DE JONG, P.E; CORESH, J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney International**. Vol. 80, n.1, p. 17-28, 2011.

LUAN, F.L; STEFFICK, D.E; OJO, A.O. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy? **Kidney International**. Vol. 76, n. 8, p. 825-830, 2009.

MANFRO, R.C; AQUINO-DIAS, E.C; JOELSONS, G et al. Noninvasive Tim-3 messenger RNA evaluation in renal transplant recipients with graft dysfunction. **Transplantation**. Vol. 86, n. 12, p. 1869-1874, 2008.

MARCÉN, R; PASCUAL, J; TENORIO, M et al. Chronic kidney disease in renal transplant recipients. **Transplantation Proceedings**. Vol. 37, n. 9, p. 3718-3720, 2005.

MARCÉN, R; DEL CASTILLO, D; CAPDEVILA, L et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. **Transplantation**. Vol. 87, n. 9, p. 1340-1346, 2009.

MEDINA-PESTANA, J.O; GALANTE, N.Z; TEDESCO-SILVA, H. Jr. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. Vol. 33, n. 4, p. 472-484, 2011.

MEIER-KRIESCHE, H.U; SCHOLD, J.D; SRINIVAS, T.R et al. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. **American Journal of Transplantation**. Vol. 4, n. 3, p. 378–383, 2004.

MENGEL, M. The kidney transplants: new horizons. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**. Vol. 19, n. 3, p. 260-265, 2010.

MEYER, T.W; HOSTETTER, T.H. Uremia. **New England Journal of Medicine**. Vol. 357, n. 13, p. 1316-1325, 2007.

MEYERS, C.M; KIRK, A.D. Workshop on late renal allograft dysfunction. **American Journal of Transplantation**. Vol. 5, n. 7, p. 1600-1605, 2005.

MURRAY, J.E et al. Renal Homotransplantation in Identical Twins. **Surgical Forum**. Vol. 6, p. 432, 1955.

NANKIVELL, B.J; ALEXANDER, S.I. Rejection of the kidney allograft. **New England Journal of Medicine**. Vol. 363, n. 15, p. 1451-1462, 2010.

NANKIVELL, B.J; KUYPERS, B.R.J. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. **Lancet**. Vol. 378, p. 1428-1437, 2011.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS (NCC-CC). **Chronic Kidney Disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care**. Londres: Royal College of Physicians, set, 2008. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/cg73>>. Acesso em 05 de julho de 2011.

O'CONNOR, K.J; DELMONICO, F.L. Increasing the supply of kidneys for transplantation. **Seminars in Dialysis**. Vol. 18, n. 6, p. 460-462, 2005.

OJO, A.O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. **Transplantation**. Vol. 82, n. 5, p. 603-611, 2006.

PASCUAL, M; THERUVATH, T; KAWAI, T et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. **New England Journal of Medicine**. Vol. 346, n. 8, p. 580-590, 2002.

PÊGO-FERNANDES, P.M; GARCIA, V.D. Current status of transplantation in Brazil. **São Paulo Medical Journal**. Vol. 128, n. 1, p. 3-4, 2010.

PESAVENTO, T.E et al. Kidney Transplantation in the Context of Renal Replacement Therapy. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 4, n. 12, p. 2035-2039, 2009.

PINHEIRO, H.S; BRAGA, A.M; ALVES, C.M et al. Prevalência de doença renal crônica em pacientes transplantados renais. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. Vol. 26, n. 3, p. 95, 2004.

PINHEIRO, H.S; MITUIASSU, A.M; CARMINATTI, M et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients. **Transplantation Proceedings**. Vol. 42, n. 2, p. 486-487, 2010.

RAMA, I; GRINYÓ, J.M. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. **Nature Reviews. Nephrology**. Vol. 6, n. 9, p. 511-519, 2010.

REBOLLO, P; ORTEGA, F; BALTAR, J.F et al. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. **Clinical Transplantation**. Vol. 14, n. 3, p. 199-207, 2000.

REEVE, J; EINECKE, G; MENGEL, M et al. Diagnosing rejection in renal transplants: a comparison of molecular- and histopathology-based approaches. **American Journal of Transplantation**. Vol. 9, p. 1802-1810, 2009.

REMUZZI, G.; CRAVEDI, P; COSTANTINI, M et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation:

the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. **Journal of The American Society of Nephrology**. Vol. 18, n. 6, p. 1973-1985, 2007.

REMUZZI, G; CRAVEDI, P; PERNA, A et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. **New England Journal of Medicine**. Vol. 354, n. 4, p. 343-352, 2006.

RUGGENENTI, P; CODREANU, I; CRAVEDI, P. Basiliximab combined with low-dose rabbit anti-human thymocyte globulin: a possible further step toward effective and minimally toxic T cell-targeted therapy in kidney transplantation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. Vol.1, n. 3, p. 546-554, 2006.

SAMAAN, L.R; REQUIÃO-MOURA, H; SANDERS, H et al. Prevalence and Progression of Chronic Kidney Disease after Renal Transplantation. **Transplantation Proceedings**. Vol. 43, n. 7, p. 2587-2591, 2011.

SARNAK, M.J; LEVEY, A.S; SCHOOLWERTH, A.C et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure research, Clinical Cardiology, and epidemiology and Prevention. **Hypertension**. Vol. 42, n. 5, p. 1050–1065, 2003.

SCHIEPPATI, A; REMUZZI, G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. **Kidney International**. Vol. 67 (Suppl. 98): S7–S10, 2005.

SEMENTILLI, A; DAVID, D. R; MALHEIROS, D. Patologia do transplante renal: achados morfológicos principais e como laudar as biópsias. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Vol. 44, n. 4, p. 293-304, 2008.

SESSO, R.C; LOPES, A.A; THOMÉ, F.S et al. Censo Brasileiro de Diálise, 2009. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. Vol. 32, n.4, p. 380-384, 2010.

SESSO, R.C; LOPES, A.A; THOMÉ, F.S et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise 2010. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. Vol. 33, n. 4, p. 442-447, 2011.

SHOBEN, A.B; RUDSER, K.D; DE BOER, I.H et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 19, n. 8, p. 1613–1619, 2008.

SIS, B; MENGEL, M; HAAS, M et al. Banff '09 Meeting Report: Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups. **American Journal of Transplantation**. Vol. 10, n. 3, p. 464-471, 2010.

SIU, Y.P; LEUNG, K.T; TONG, M.K et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. **American Journal of Kidney Diseases**. Vol. 47, n. 1, p. 51-59, 2006.

SOLEZ, K; COLVIN, R.B; RACUSEN, L.C et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: updates and future directions. **American Journal of Transplantation**, v.8, n. 4, p. 753-760, 2008.

STEVENS, L.A; LI, S; WANG, C et al. Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). **American Journal of Kidney Diseases**. Vol. 55(S2):S23-S33, 2010.

TAKAHASHI, K; SAITO, K; TAKAHARA, S et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. **American Journal of Transplantation**. Vol. 4, n. 7, p. 1089-1096, 2004.

TEDESCO-SILVA, H. Jr; FELIPE, C.R; ABBUD-FILHO, M et al. The emerging role of Brazil in clinical trial conduct for transplantation. **American Journal of Transplantation**. Vol 11, n. 7, p. 1368-1375, 2011.

THANAMAYOORAN, S; ROSE, C; HIRSCH, D.J. Effectiveness of a multidisciplinary kidney disease clinic in achieving treatment guideline targets. **Nephrology Dialysis Transplantation**. Vol. 20, p. 2385-2393, 2005.

TONELLI, M; BOHM, C; PANDEYA, S et al. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. **American Journal of Kidney Diseases**. Vol. 37, n. 3, p. 484-489, 2001.

U.S. RENAL DATA SYSTEM. 2009 USRDS Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009. Disponível em: < <http://www.usrds.org>>. Acesso em 05 de julho de 2011.

WEINER, D.E; TIGHIOUART, H; AMIN, M.G et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. **Journal of the American Society of Nephrology**. Vol. 15, n. 5, p. 1307–1315, 2004.

WEIR, M.R; MULGAONKAR, S; CHAN, L et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. **Kidney International**. Vol. 79, n. 8, p. 897-907, 2011.

WOLFE, R.A; ASHBY, V.B; MILFORD, E.L et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **New England Journal of Medicine**. Vol. 341, n. 23, p. 1725–1730, 1999.

WOMER, K.L; KAPLAN, B. Recent developments in kidney transplantation - a critical assessment. **American Journal of Transplantation**. Vol. 9, n. 6, p. 1265-1267, 2009.

YAMAGATA, K; ISHIDA, K; SAIRENCHI, T. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. **Kidney international**. Vol. 71, n. 2, p. 159-166, 2007.

YOO, S.W; KWON, O.J; KANG, C.M et al. Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. **Transplantation Proceedings**. Vol. 41, n. 1, p. 117-120, 2009.

ZATZ, R; NORONHA, I.L; FUJIHARA, C.K. Experimental and clinical rationale for use of MMF in nontransplant progressive nephropathies. **American Journal of Physiology**. Renal Physiology. Vol. 283, n. 6, p. 1167-1175, 2002.