

LUIS GUILHERME CAMARGO SALVATTI

**EFEITO DO USO DE BAIXAS DOSES DE INIBIDOR DA
ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA SOBRE A
PROTEINÚRIA PÓS TRANSPLANTE RENAL**

CAMPINAS

2002



LUIS GUILHERME CAMARGO SALVATTI

**EFEITO DO USO DE BAIXAS DOSES DE INIBIDOR DA
ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA SOBRE A
PROTEINÚRIA PÓS TRANSPLANTE RENAL**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para a obtenção de título de Mestre em
Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica*

ORIENTADOR: PROFA. DRA. MARILDA MAZZALI

CAMPINAS

2002

UNIDADE BC
 Nº CHAMADA T/UNICAMP
Sa38e
 V EX
 TOMBO BC/ 69723
 PROC 16-123-06
 C ☐ D ☒
 PREÇO 11,00
 DATA 23-8-08

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
 Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sa38e

Salvatti, Luis Guilherme Camargo

Efeito do uso de baixas doses de inibidor da enzima conversora da angiotensina sobre a proteinúria pós transplante renal. / Luis Guilherme Camargo Salvatti. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Marilda Mazzali

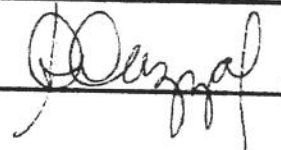
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas.

1. Proteinúria. 2. Síndrome nefrótica. 3. Transplante de órgãos e tecidos. 4. I. Mazzali, Marilda. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(Slb/fcm)

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): *Profa. Dra. Marilda Mazzali*

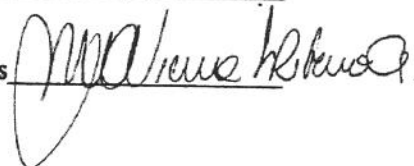


Membros:

1. Professor Doutor Álvaro Pacheco Silva Filho



2. Professora Doutora Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves



**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 26.02.2002

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por minha formação, à minha esposa pelo amor e compreensão e à minha orientadora pelo apoio e amizade.

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>vii</i>
ABSTRACT	<i>ix</i>
1- INTRODUÇÃO	11
1.1- Proteinúrias – Considerações gerais.....	12
1.2- Proteinúria pós transplante renal.....	15
1.3- Etiologia da proteinúria pós transplante.....	17
1.4- Abordagem terapêutica da proteinúria pós transplante.....	20
2- OBJETIVOS	24
3- MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1- Pacientes.....	27
3.2- Imunossupressão.....	27
3.3- Seguimento ambulatorial dos pacientes transplantados renais.....	29
3.4- Critérios de inclusão no estudo.....	29
3.5- Critérios de exclusão.....	30
3.6- Protocolo de Estudo.....	30
3.7- Interrupção de tratamento.....	31
3.8- Grupos de estudo.....	32
3.9- Métodos de avaliação.....	32
3.10- Análise estatística.....	34
4- RESULTADOS	35
4.1- Características Gerais.....	36

4.2- Estudo comparativo – acompanhamento 12 meses.....	39
4.2.1- Proteinúria de 24 horas.....	39
4.2.2- Creatinina sérica.....	40
4.2.3- Pressão arterial média.....	41
4.2.4- Pressão arterial sistólica & diastólica.....	42
4.2.5- Hematócrito.....	43
4.2.6- Resumo dos resultados do estudo de 1 ano.....	44
4.3- Grupo Tratamento, acompanhamento de 4 anos.....	44
4.3.1- Proteinúria de 24 horas.....	44
4.3.2- Creatinina sérica.....	45
4.3.3- Pressão arterial sistêmica.....	47
4.3.4- Hematócrito e potássio sérico.....	47
4.3.5- Evolução dos pacientes.....	48
5- DISCUSSÃO.....	49
6- CONCLUSÕES.....	57
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
8- APÊNDICES.....	70

RESUMO

Proteinúria pós transplante renal é associada a uma menor sobrevida, tanto de enxerto como de paciente. Proteinúria > 5 gramas/dia está associada a progressão mais rápida, com maior mortalidade. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) tem sido proposto para reduzir a proteinúria em inúmeras doenças renais, entre elas a nefropatia crônica do transplante.

No presente estudo, os autores analisaram o efeito de baixas doses de enalapril (2,5 mg/dia) sobre a proteinúria e a função renal de 23 transplantados renais, comparando os resultados com os de um grupo de controle histórico. Critérios de inclusão foram ausência de estenose de artéria renal do enxerto, proteinúria persistente pós transplante e função renal normal. Os pacientes foram tratados por um período mínimo de 12 meses, sem alteração da dose de enalapril.

Os pacientes do grupo tratamento apresentaram redução da proteinúria a partir do primeiro mês de tratamento, e este efeito foi mantido pelo período de 1 e 4 anos de acompanhamento. Não ocorreram alterações da função renal, medida através da creatinina sérica. Nos pacientes do grupo controle histórico, proteinúria nefrótica persistiu durante o acompanhamento de 1 ano, seguida de deterioração progressiva da função renal do enxerto, pior controle pressórico, com 3 perdas de enxerto no primeiro ano de seguimento e sobrevida média de 40 meses.

Estes resultados sugerem que o uso prolongado de baixas doses de enalapril foi útil e seguro para o tratamento da proteinúria pós transplante. Este efeito ocorreu precocemente, no primeiro mês de tratamento e foi perpetuado pela manutenção da terapêutica.

ABSTRACT

Post transplant proteinuria is associated with increased incidence of graft loss and proteinuria > 5 grams/24 hours with a faster progression. The use of angiotensin converting inhibitors (ACEi) has been proposed to reduce proteinuria in many glomerular diseases, including chronic allograft nephropathy.

In the present study, the authors analyzed the effect of low dose of enalapril (2.5 mg/day) on protein excretion and renal function in 23 renal transplant recipients and compared the results with a historical control group. Inclusion criteria was absence of renal artery stenosis, persistent post transplant proteinuria after the 6th month and presence of normal renal function. Patients were treated for a minimum period of one year, and the ACEi dose was maintained at 2.5 mg/day.

Treated patients developed a reduction in protein excretion from the first month of treatment, and this effect was maintained from the one-year follow up period. No changes in serum creatinine or blood pressure were observed in the treated patient. In the historical control group, nephritic range proteinuria was maintained and followed by a progressive deterioration in renal function and deficient blood pressure control, with 3 graft losses during the one-year period. In the treatment group, use of enalapril during 48 months proved to be safe, with low incidence of graft loss and adverse events.

These data suggest that the long-term use of enalapril is safe and useful to reduce post transplant proteinuria. This effect occurs as early as the first month of treatment and is accentuated with the maintenance of the therapy. Association with persistent nephritic proteinuria and functional graft deterioration reinforce the need of treatment in this group of patients.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Proteinúria – Considerações gerais

Diariamente, 10 a 15kg de proteínas atravessam a circulação renal. Entretanto, menos de 150 mg são excretados na urina [LEVEY, MADAIO & PERRONE, 1991]. A presença de quantidades anormais de proteínas, acima de 150 mg/dia, na urina pode ocorrer por alterações na permeabilidade glomerular, por distúrbios na reabsorção tubular de proteínas ou por “overflow”, ou seja, uma produção de proteínas plasmáticas, capazes de atravessar a barreira de filtração glomerular normal, em quantidades que excedam a capacidade de reabsorção tubular [KAYSEN, 1997].

Proteinúrias provenientes de defeitos na permeabilidade glomerular podem ser o resultado de alterações de seletividade tanto de carga como de tamanho do poro da membrana basal glomerular [BRENNER, HOSTETTER & HUMES, 1978; KAYSEN et al, 1986; SAVIN, 1993]. Predominantemente, defeitos de barreira carga-seletiva resultam de alterações bioquímicas difusas na estrutura glomerular (células epiteliais viscerais ou membrana basal glomerular), geralmente dissociadas de lesões histológicas à microscopia óptica. Entretanto, a utilização de técnicas especiais de coloração pode demonstrar uma diminuição acentuada de componentes iônicos da parede capilar glomerular [RAATS, VAN DER BORN & BERDEN, 2000]. Por outro lado, defeitos de barreira tamanho seletiva estão geralmente associados à anormalidades da estrutura glomerular, que podem incluir o depósito de proteínas ou de imunocomplexos, alterações estruturais da membrana basal e/ou anormalidades mesangiais [OTA, SHIKATA & OTA, 1994].

Proteinúria em níveis nefróticos (superior à 3.5g/24h) pode aparecer quando apenas uma pequena área da superfície filtrante desenvolve alteração de seletividade, permitindo a livre passagem de albumina e outras proteínas plasmáticas. A excreção anormal de proteína sofre influência de vários fatores, entre os quais a taxa de filtração glomerular, o fluxo plasmático glomerular, o gradiente de pressão hidráulica transglomerular [KLOKE, WETZELS & VAN HAMERVELT, 1993], a atividade do sistema renina-angiotensina [HEEG et al, 1987], a produção e concentração de albumina plasmática e o conteúdo protéico da dieta [BRENNER, HOSTETTER & HUMES, 1978; KAYSEN et al, 1989; PRAGA et al, 1991].

A simples expressão proteinúria anormal, quantificada em gramas por dia, e definida arbitrariamente como proteinúria nefrótica não é suficiente para a identificação de sua etiologia, uma vez que a queda acentuada da concentração de albumina plasmática pode levar à redução da taxa de albuminúria, mesmo que a lesão na parede capilar glomerular permaneça inalterada [KAYSN et al, 1989]. Contrariamente, a infusão de albumina, como o intuito de aumentar a concentração plasmática, pode ser acompanhada por um aumento proporcional da proteinúria.

De maneira geral, existe relação inversa entre a proteinúria e a concentração de albumina sérica, porém alguns indivíduos, geralmente bem nutridos ou recebendo dietas com alto teor protéico, mantêm concentração plasmática de albumina normal por longos períodos, apesar da presença de proteinúria maciça [GLASSOCK et al, 1995]. Por outro lado, hipoalbuminemia severa pode ocorrer na presença de pequenos graus de proteinúria [GLASSOCK et al, 1995], podendo ser consequência de alterações da permeabilidade capilar sistêmica, de distúrbio hepático na síntese de albumina, ou perda protéica pelo intestino (enteropatia perdedora de proteína) [GLASSOCK et al, 1995]. Por estas razões, tem sido sugerido que a taxa de excreção protéica seja apresentada sob a forma de clearance para determinadas proteínas (ex. clearance de albumina) ou através de relação entre a excreção urinária de albumina e de creatinina [SHAW, RISDON & LEWIS-JACKSON, 1983]. Possibilitando mensuração mais fidedigna da excreção protéica urinária.

O conteúdo de proteína na dieta influencia tanto a taxa de excreção urinária de proteína como a síntese de albumina [KAYSEN, 1993; KAYSEN et al 1989]. Alta ingestão protéica em pacientes com síndrome nefrótica pode resultar em aumento da proteinúria e da síntese hepática de albumina e em seu conteúdo corporal total. Dietas com baixo teor protéico são associadas à redução na proteinúria, por mudanças na hemodinâmica glomerular, diminuição da albumina sérica e da síntese hepática de albumina [KAYSEN, 1993].

Na proteinúria de origem glomerular, várias proteínas plasmáticas são encontradas na urina, e vários autores têm sugerido que a determinação do clearance fracional destas proteínas permita a estimativa indireta do grau de lesão da parede capilar glomerular [LAURENT et al, 1993; TENCER et al, 1998].

As proteínas de baixo peso molecular, livremente filtradas pelo glomérulo íntegro, sofrem reabsorção no túbulo proximal [LEVEY, MADAIO & PERRONE, 1991]. Alterações anatômicas e/ou funcionais do túbulo proximal interferem neste mecanismo, promovendo o aumento da concentração urinária de proteínas de baixo peso molecular, ou “proteína tubular” [BUTLER & FLYNN, 1958]. Dos diversos marcadores tubulares, a β 2-microglobulina, a proteína carreadora do retinol (RBP) e a α 1 microglobulina são as mais utilizadas [PISCATOR, 1991]. A β 2-microglobulina pode aparecer precocemente na urina em casos de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos [SCHENTAG et al, 1978], em episódios de rejeição aguda [CÂMARA et al, 1988] ou na nefrotoxicidade pela ciclosporina [PACHECO-SILVA et al, 1995] antes mesmo de qualquer decréscimo na taxa de filtração glomerular. Sua monitoração pode servir como marcador de evolução crônica da doença renal [BUCHET et al, 1980]. Outras proteínas de baixo peso molecular, como a proteína carreadora do retinol (RBP), α 1-microglobulina e linozima também podem ser usadas como marcadores de lesão tubular [PISCATOR, 1991]. Para essas, assim como para outras proteínas de baixo peso molecular, a função catabólica do túbulo renal proximal foi bem estabelecida [SUMPIO & HAYSLETT, 1985]. Os níveis plasmáticos de todas estas proteínas de baixo peso aumentam em presença da queda da taxa de filtração glomerular. Porém, em presença de lesão seletiva do túbulo renal proximal sem comprometimento da função glomerular, os níveis urinários destas proteínas encontram-se aumentadas [MALLICK & SHORT, 1992].

Finalmente, deve ser lembrado que hematúrias severas com urina hipotônica produzem, por artefato, aumento na quantidade de proteínas na urina. Porém este achado pode ser facilmente diferenciado da proteinúria glomerular através da eletroforese de proteínas urinárias onde, na presença de lesão glomerular há um predomínio de albumina, enquanto que na presença de lise eritrocitária a proteína urinária migra na região da beta-globulina [TAPP & COPLEY, 1988].

A importância da determinação da quantidade e da qualidade da proteína presente na urina te, importância diagnóstica e prognóstica na doença renal, avaliando a magnitude tanto do acometimento glomerular como da lesão tubular.

1.2- Proteinúria pós transplante renal

O transplante renal é uma alternativa terapêutica para pacientes com insuficiência renal crônica, possibilitando sua reintegração a sociedade e apresentando uma relação custo/benefício melhor que outras modalidades terapêuticas de substituição da função renal.

Com o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras e melhora da expectativa de sobrevida do enxerto renal [HARIHARAN et al, 2000], a nefropatia crônica tem se tornado uma das principais causas de perda do enxerto [PAUL, 1995]. A patogênese desta entidade é multifatorial, envolvendo fatores imunológicos tais como rejeição aguda e crônica, e não imunológicos, principalmente hemodinâmicos e secundários ao uso de drogas nefrotóxicas [HOSTETTER, 1994]. Vários autores têm tentado identificar os parâmetros que estão independentemente associados à falência crônica do enxerto [BARNAS et al, 1997; MASSY et al, 1996], sendo o achado mais consistente a proteinúria glomerular, mesmo que inespecífica para este processo [BARNAS & MAYER, 1997; KOYER et al, 1995; STEINHOFF et al, 1992].

Outros fatores que parecem influenciar, de forma variada, a sobrevida do enxerto são doença renal primária [MICHIELSEN, 1995], tempo de tratamento dialítico pré transplante, idade do receptor, idade do doador, grau compatibilidade HLA [OPELZ et al, 1991], tempo de isquemia fria, além de fatores associados diretamente ao transplante, como drogas imunossupressoras [LEMSTROM, KOSKINEN & HAYRY, 1995], número de episódios de rejeição aguda [MASSY, GUIJARRO & KASISKE, 1995], hipertensão arterial [PAUL & BENEDIKTSSON, 1995], e ocorrência de retardo na função do enxerto [HOHAGE et al, 1997; PAUL, 1995].

A proteinúria é freqüentemente observada no seguimento do transplante renal, apresentando diferentes causas e relação prognóstica de acordo com o tempo de aparecimento, duração e intensidade [MASSY, GUIJARRO & KASISKE, 1995; PEDDI et al, 1997]. No período pós transplante imediato, proteinúria pode ocorrer em até 100% dos casos sem interferir na função ou na sobrevida do enxerto [SHAPIRO, DESHMIKH & KROP, 1976]. Proteinúria transitória é observada em episódios de rejeição aguda, e habitualmente desaparece em até 3 meses após o tratamento da rejeição

[VATHSALA et al, 1990]. O não desaparecimento da proteinúria com o tratamento anti rejeição é associado ao pior prognóstico do enxerto, assim como a presença de proteinúria maciça e persistente nos estágios mais tardios do transplante [CHEIGH et al, 1974; CHEIGH et al, 1980; FIRST et al, 1984, VATHSALA et al, 1990].

Alguns estudos têm evidenciado que a proteinúria aumenta o risco de disfunção ou falência do enxerto [BARNAS et al, 1997; HOHAGE et al, 1997; VATHSALA et al, 1990]. VATHSALA et al (1990) analisaram a incidência de proteinúria em pacientes recebendo ciclosporina e prednisona. Em uma série de 704 pacientes transplantados num estudo de 8 anos, observaram que 12.8% (n=90) desenvolveram proteinúria superior a 1 grama/dia. Destes 71 apresentaram proteinúria persistente, atingindo níveis nefróticos e com pior sobrevida do enxerto em 1 (71.6%) e 5 anos (31.9%), comparada aos pacientes sem proteinúria (sobrevida de enxerto de 1 ano = 94.1% e 5 anos = 74.1%, $p < 0,01$). HOHAGE et al (1997) demonstraram, em estudo retrospectivo de 357 pacientes transplantados renais entre 1980 e 1990, a presença de proteinúria persistente após o sexto mês pós transplante, em níveis entre 0.25 e 1.0 g/dia, em 25.5% dos pacientes analisados. Este grupo de pacientes foi pareado com um grupo de controle de 266 pacientes transplantados renais sem proteinúria. A sobrevida de 5 anos pós transplante no grupo com proteinúria foi de 58.9% em comparação a 85.6% no grupo de receptores sem proteinúria, sugerindo assim forte relação entre proteinúria persistente e pior prognóstico do enxerto.

PEDDI et al (1997), analisando os dados de 455 pacientes submetidos ao transplante renal entre 1984 e 1993, observaram que 101 pacientes (22%) desenvolveram proteinúria persistente, acima de 2.0g/dia. Também neste estudo a presença de proteinúria foi um indicador de mau prognóstico do enxerto, já que houve, no grupo com proteinúria, perda de enxerto em 69% dos casos, com meia-vida de 5.6 anos, significativamente menor que no grupo controle sem proteinúria, de 16.5 anos.

Todos estes estudos demonstram que, independente da terapêutica imunossupressora utilizada, a ocorrência de proteinúria persistente pós transplante é um fator importante para a redução da sobrevida, tanto de enxerto como de paciente [BARNAS et al, 1997; HOHAGE et al, 1997; MASSY, GUIJARRO & KASISKE, 1995; PEDDI et al, 1997; ROODNAT et al, 2001; VATHSALA et al, 1990].

1.3- Etiologia da proteinúria pós transplante renal

A proteinúria no paciente transplantado renal tem sido atribuída a vários processos patogênicos tais como rejeição crônica [BERNAS et al, 1997], glomerulopatia do transplante [MARYNIAK, FIRST & WESS, 1985], glomerulonefrites recorrentes ou de novo [MICHIELSEN, 1995], nefropatia do refluxo [MATHEW et al, 1977] ou trombose da veia renal [CHUNG et al, 2000; FIRST et al, 1984; PEDDI et al, 1997]. Mais recentemente, proteinúria e lesões glomerulares como glomeruloesclerose focal e segmentar têm sido descritas em associação com a nefrotoxicidade pela ciclosporina [MIHATSCH et al, 1994; MIHATSCH et al, 1995] .

No enxerto renal , da mesma forma que no rim não transplantado, proteinúria glomerular ocorre de lesões tanto de permeabilidade de carga como de tamanho da membrana basal glomerular [BARNAS & MAYER, 1997]. Com a utilização de técnicas de clearance de dextran sulfato foi caracterizada a perme-seletividade glomerular em pacientes transplantados renais com graus variados de proteinúria [OBERBAUER et al, 1995; BORCHHARDT et al, 1996]. No grupo com proteinúria inferior a 1.0g/dia, a única anormalidade detectável foi em relação a seletividade de carga, enquanto que em pacientes com proteinúria na faixa nefrótica a seletividade de tamanho também estava prejudicada. Histologicamente, os defeitos de tamanho-seletividade apresentaram relação com a glomerulopatia do transplante, um achado freqüente em pacientes com nefropatia crônica do enxerto, indicativo de mau prognóstico [HABIB & BOYER, 1993].

Nos pacientes transplantados renais que desenvolveram proteinúria em níveis nefróticos e com perda de seletividade da membrana basal glomerular, sugestiva de lesão estrutural, a biópsia demonstrou a presença de lesões glomerulares à microscopia óptica [BORCHHARDT et al, 1996]. De acordo com o padrão histológico observado e com a história da doença renal primária, estas glomerulonefrites podem ser classificadas em recorrentes, *de novo*, indeterminadas ou como glomerulopatia do transplante [CHADBAN, 2000; HARIHARAN et al, 1998; PORTER et al. 1967].

Por definição, glomerulonefrites recorrentes necessitam de conhecimento histológico da doença renal primária e da lesão glomerular encontrada no rim transplantado. Entretanto, como o diagnóstico de glomerulonefrite no rim primitivo geralmente é presumido o diagnóstico diferencial entre recorrente e *de novo* fica prejudicado em muitos casos de doença glomerular pós transplante [CHADBAN, 2001].

As glomerulonefrites recorrentes e *de novo*, constituem importante causa de disfunção do enxerto, correspondendo a cerca de 5% das perdas renais [GUTTMAN, 1996]. Em relação ao diagnóstico e ao prognóstico das glomerulopatias pós transplante, existem variações entre as formas recorrente e *de novo*, os achados histológicos e as diferentes distribuições geográficas [NEUMAYER et al, 1993; O'MEARA et al, 1989; PARDO-MINDÁM et al, 1992]. Em estudo retrospectivo, HARIHARAN et al (1998) avaliaram 1557 pacientes transplantados renais num intervalo de 10 anos, com acompanhamento mínimo de 1 ano. Doença recorrente foi diagnosticada através de biópsia renal do enxerto em 98 pacientes (6.3%) após um tempo médio de 36 meses, com perda do enxerto em 6.1% (60 pacientes). Glomerulonefrite foi o achado mais comum, ocorrendo em 71 pacientes, e incluiu glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) em 25, nefropatia por IgA em 11, gn membranosa (GNM) em 11, gn proliferativa em 11, gn membranoproliferativa (GNMP) em 10 e glomerulopatia por anticorpos anti-membrana basal em 3. Recidiva de doença renal secundária à doença sistêmica ocorreu em 22 pacientes com nefropatia diabética, 2 com lupus eritematoso sistêmico (LES), 2 com síndrome hemolítico-urêmica e em um com oxalose. A duração do enxerto foi reduzida de 105 para 68 meses, nos pacientes com recidiva de doença. O risco de recorrência aumentou com o tempo de seguimento de 2.8% em dois anos para 9.8% e 18.5% em 5 e 8 anos respectivamente, reduzindo proporcionalmente a taxa de sobrevida do enxerto para 34% após 8 anos, quando comparada a 53% do grupo de recidiva [HARIHARAN et al, 1998].

Quando analisadas isoladamente, algumas glomerulonefrites primárias apresentam maior risco de recidiva que outras, como por exemplo a GESF [CHADBAN, 2000; CHARPENTIER et al, 1999]. Entretanto, a sobrevida do enxerto pode ser reduzida mesmo naquelas glomerulopatias com baixa incidência de recidiva, como a GN membranosa [CHAPENTIER et al, 1999]. Desta forma, o conhecimento da doença renal

primária, de seu risco de recidiva e da gravidade da mesma auxiliam o manuseio do transplante renal. Outros fatores, tais como a idade do receptor, grau de compatibilidade HLA e história de recidiva em transplante prévio também interferem nas taxas de recidiva e perda do enxerto por glomerulonefrites [CHARPENTIER et al, 1999; CHADBAN 2000] .

Além das glomerulonefrites recidivantes e *de novo*, outra entidade que pode cursar com a proteinúria nefrótica no paciente transplantado é a glomerulopatia do transplante (GnTx), considerada uma entidade distinta das doenças glomerulares clássicas. Estas alterações glomerulares dos rins transplantados têm sido reconhecidas há várias décadas [HAMBURGER, CROSNIER & DORMONT, 1964; PORTER et al, 1967; LINDQUIST et al, 1968] e recebido diferentes denominações: glomerulonefrite de rejeição [HAMBURGER, CROSNIER & DORMONT, 1964], nefropatia de rejeição [ROSSMANN et al, 1975], doença glomerular do transplante [OLSEN, BOHMAN & PETERSEN, 1979; PETERSEN et al, 1975], e glomerulopatia do transplante [BRINER, 1987; HSU et al, 1980; MARYNIAK, FIRST & WESS, 1985; ZOLLINGER et al, 1973].

À microscopia óptica, a glomerulopatia do transplante (GnTX) assemelha-se à glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), com proliferação mesangial e espessamento da membrana basal glomerular. A microscopia de imunofluorescência mostra, na maior parte dos casos, depósitos inespecíficos de IgM e fibrina, às vezes associadas com pequenas quantidades de C3 [MARYNIAK, FIRST & WESS, 1985]. Depósitos lineares de IgG na membrana basal glomerular foram descritos em casos isolados [HABIB & BROYER, 1993]. O achado mais característico da GnTX é a duplicação da membrana basal glomerular à microscopia eletrônica, causada pela deposição de debris celulares, principalmente de células endoteliais, cobertos por outra lâmina basal neoformada, conferindo um imagem de interposição entre os folhetos de lâmina rara interna [MARYNIAK, FIRST & WESS, 1995]. A glomerulopatia do transplante geralmente é considerada como manifestação glomerular do processo de rejeição crônica, desenvolvendo-se, na maior parte das vezes em enxertos com longo tempo de acompanhamento [BUSCH, GALVANEK & REYNOLDS, 1971; HAMBURGER, CROSNIER & DORMONT, 1964; OLSEN, BOHMAN E PETERSEN, 1979; PETERSEN et al, 1975; ROWLANDS, HILL & ZMIJEWSKI, 1976; ZOLLINGER et al, 1973] e tendo

como achado clínico mais característico a proteinúria maciça [CHEIGH et al, 1980; MARYNIAK, FIRST, WESS, 1985; MATHEW, 1988; OLSEN, BOHMAN & PETERSEN, 1979; PORTER et al, 1967; ROSSMANN et al, 1975]. O diagnóstico de glomerulopatia de transplante é sinal de mau prognóstico para o enxerto [BUSCH et al, 1971; CHEIG et al, 1980; HAMBURGER, CROSNIER & DORMONT, 1964; HSU et al, 1980; LINDQUIST et al, 1968; MARYNIAK, FIRST & WESS, 1985; MATHEW, 1988; OLSEN, BOHMAN & PETERSEN, 1979; PETERSEN et al, 1975; PORTER et al, 1967; ROSSMANN et al; ROWLANDS, HILL & ZMIJEWSKI, 1976; ZOLLINGER et al, 1973], já que a maioria destes estudos, como o de HABIB & BROYER (1993), mostram que cerca de 60% dos pacientes perdem o enxerto num período que varia de poucos meses à três anos.

1.4- Abordagem terapêutica da proteinúria pós transplante renal

A fisiopatologia da proteinúria maciça e persistente no paciente transplantado segue basicamente os mesmos princípios da proteinúria dos rins nativos, ou seja, alterações da permeabilidade da membrana basal glomerular, com graus variados de acometimento túbulo-intersticial. A presença de proteinúria contribui para a progressão da doença renal, através de vários mecanismos, incluindo toxicidade direta para células mesangiais e tubulares, além de indução de ativação de moléculas pró inflamatórias [JAFAR et al, 2001].

Várias alternativas terapêuticas visando a redução da proteinúria, preconizadas para o tratamento de proteinúria nefrótica em rins primitivos foram propostos para os pacientes transplantados renais, como redução da proteína da dieta [SALAJUDEEN et al, 1992], uso de dieta hipossódica, redução da pressão arterial sistêmica, antiinflamatórios não hormonais [MICHIELSEN & VANRENTENGHEM, 1993], imunossupressores e inibidores da enzima conversora da angiotensina [OPPENHEIMER et al, 1995; RELL et al, 1993; TRAINDL et al, 1993].

A redução do conteúdo protéico da dieta demonstrou ser efetiva em estudos clínicos e experimentais. O mecanismo de redução da proteinúria parece ser multifatorial, envolvendo redução de pressão capilar glomerular, redução de síntese de renina, e redução do clearance fracional de albumina e IgG [SALAHUDEEN et al, 1992]. Entretanto o uso de dietas com baixo teor de proteínas não é isenta de riscos em pacientes imunodeprimidos, especialmente naqueles utilizando corticoesteróides, onde a restrição protéica esta associada à redução da massa muscular [ROSENBERG, SALAHUDEEN & ROSTETTER, 1995; SALAHUDEEN et al, 1992].

O uso de antiinflamatórios não hormonais, que atuam inibindo a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e reduzindo a proteinúria, também enfrentam restrições nesta população, pelo risco de redução do ritmo de filtração glomerular e retenção de potássio, potencializando o efeito nefrotóxico de imunossupressores como a ciclosporina [MICHIELSEN & VANRENTERGHEM, 1993].

O efeito do controle pressórico levando à redução da proteinúria foi avaliado por vários autores, utilizando diversos grupos de drogas em diferentes associações e dosagens. Entretanto, quando o inibidor de enzima conversora era utilizado em doses crescentes [BOCHICCHIO et al, 1990] ou em associação aos bloqueadores dos canais de cálcio [GREKAS et al, 1995], o melhor controle pressórico foi acompanhado de melhor efeito antiproteinúrico.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) tem demonstrado um papel renoprotetor em algumas glomerulopatias com proteinúria. Este efeito renoprotetor pode estar associado à redução da pressão arterial, tanto sistêmica como intraglomerular [MEYER et al, 1987], inibição da glomeruloesclerose mediada por angiotensina II [ANDERSON et al 1986] e pela redução da proteinúria por diminuição da pressão intracapilar glomerular [BOCHICCHIO et al, 1986].

JAFAR et al (2001) demonstraram, em estudo multicêntrico retrospectivo de pacientes com proteinúria secundária a doença glomerular, que aqueles pacientes com proteinúria maciça apresentavam melhor resposta aos iECA [JAFAR et al, 2001]. O controle pressórico com outros grupos de drogas, não diretamente relacionadas ao sistema

renina angiotensina, também reduziu a proteinúria nos pacientes com proteinúria maciça, sugerindo que a redução dos níveis pressóricos seria um fator adjuvante para a redução da proteinúria. Entretanto, como a resposta foi mais exacerbada nos pacientes recebendo iECA, talvez ocorra efeito adicional, independente da pressão arterial.

No paciente transplantado renal, o estado de hiperfiltração com proteinúria pode ocorrer por redução da massa renal funcionante [MACKENZIE et al, 1995], e favorecida por vários fatores, tais como episódios de rejeição [VATHSALA et al, 1990], nefrotoxicidade pela ciclosporina [REMUZZI & PERICO, 1995] e glomerulonefrites [CHUNG et al, 2000]. Este estado de hiperfiltração mantido e com proteinúria pode contribuir para a redução da função do enxerto e evolução da nefropatia crônica do transplante [FIRST, 1984; BEAR et al, 1988].

O efeito antiproteinúrico dos iECA em pacientes transplantados renais foi avaliado em vários estudos. BOCHICCHIO et al (1990), estudando 10 pacientes transplantados renais hipertensos, utilizaram fosinopril em dose crescente, com o objetivo de atingir pressão arterial diastólica < 90mmHg, durante 12 meses, e observaram redução significativa da pressão arterial associada a redução da proteinúria ao final do quarto mês de tratamento. A análise da proteinúria não era o objetivo primário do estudo, e sua redução foi considerada apenas como consequência do melhor controle pressórico, com redução de pressão intraglomerular.

TRAINDL e cols (1993) trataram 10 pacientes transplantados renais com proteinúria, com 2.5 mg de lisinopril/dia, por 3 meses, e observaram redução significativa da proteinúria acompanhada de melhor controle pressórico, com redução significativa das doses de drogas anti-hipertensivas. Com a redução do lisinopril houve elevação da proteinúria e necessidade de aumento das doses de antihipertensivos. Não foram observados efeitos adversos durante o tratamento, assim como não houve alteração dos níveis séricos de creatinina [TRAINDL et al, 1993].

OPPENHEIMER et al (1995) trataram 29 pacientes, com graus variados de proteinúria, com captopril ou enalapril em doses variadas, observando que os pacientes com proteinúria nefrótica, sem sinais de cronicidade histológica à biopsia do enxerto,

apresentavam melhor resposta ao tratamento, com redução da proteinúria e estabilização da creatinina sérica. O efeito antihipertensivo dos iECA neste estudo não é referido [OPPENHEIMER et al, 1995].

Apesar destes estudos, vários autores têm questionado a utilização de iECA em transplantados renais, pelo risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda pela redução da perfusão glomerular em pacientes que apresentavam vasoconstrição intrarenal induzida pela ciclosporina [AHMAD, COULTHARD & ASTHAM, 1989] ou na presença de estenose de artéria renal do enxerto [MURRAY et al, 1990]. Riscos adicionais compreendem a ocorrência de hipercalemia, bem como a redução dos níveis de hemoglobina, com desenvolvimento de anemia. Recentemente, STIGANT et al (2000), analisando 177 transplantados renais utilizando diferentes iECAs, mas preferivelmente ramipril ou enalapril, demonstraram que este grupo de drogas foi seguro em pacientes transplantados renais, com necessidade de interrupção do tratamento, por efeitos colaterais, em menos de 27%, comparável às taxas de interrupção de outros antihipertensivos. Entretanto, o efeito antiproteinúrico não foi analisado neste estudo.

Em resumo, apesar da demonstração de que a utilização de iECA é segura no transplantado renal [STIGANT et al, 2000], e que também vários estudos demonstraram a eficácia deste grupo de drogas na redução da proteinúria pós transplante [BOCHICCHIO et al, 1990; RELL et al, 1993; TRAINDL et al, 1993], não há estudos com dose padronizada da droga, de tal forma que parte da resposta antiproteinúrica tem sido atribuída ao controle da pressão arterial sistêmica. Baseado nestes estudos, optamos por analisar o efeito de baixa dose de iECA, sem ação antihipertensiva, num grupo de transplantados renais com proteinúria nefrótica e com função renal preservada.

2- OBJETIVOS

Analisar o efeito do uso prolongado do inibidor da enzima conversora da angiotensina (iECA) em baixas doses sobre o comportamento da proteinúria e da função renal, em pacientes que desenvolveram proteinúria nefrótica, persistente, com função renal preservada, após o transplante renal.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1- Pacientes

De um total de 606 pacientes submetidos a 627 transplantes renais na Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP) no período de janeiro de 1984 a agosto de 1997, foram selecionados 527 transplantes em 511 indivíduos, com tempo de acompanhamento superior a seis meses, que consistiram a população alvo deste estudo.

3.2- Imunossupressão

3.2.1- Receptores de rim de doador vivo relacionado, HLA idêntico

Pacientes transplantados renais com órgão de doador vivo relacionado HLA idêntico receberam imunossupressão inicial com azatioprina 2 mg/kg/dia e prednisona 2 mg/kg/dia.

3.2.2- Receptores de rim de doador vivo relacionado, HLA parcialmente idêntico

Pacientes submetidos a transplante renal, até janeiro de 1990, receberam imunossupressão com azatioprina 2 mg/kg/dia e prednisona 2 mg/kg/dia. A indução de imunossupressão, neste grupo, consistia na realização de protocolo de transfusão específica com sangue estocado do doador, DST [MAZZALI et al, 1995].

A partir de 1990, os receptores de rim de doador vivo relacionado parcialmente idêntico passaram a utilizar ciclosporina na dose de 7 mg/kg/dia em associação à azatioprina e prednisona, sendo extinto o protocolo de DST.

3.2.3- Receptores de rim de doador cadáver

Para os receptores de rim de cadáver, a imunossupressão inicial consistia de prednisona 2 mg/kg/dia, azatioprina 2.5 mg/kg/dia e ciclosporina 7 mg/kg/dia.

3.2.4- Monitoração e adequação da terapêutica imunossupressora na fase de manutenção do transplante renal

Em todos os pacientes submetidos ao transplante renal, independentemente do grau de compatibilidade do doador, a dose de prednisona foi reduzida gradualmente até atingir 10 mg/dia ao final do terceiro mês de acompanhamento.

As doses de azatioprina foram modificadas de acordo com a contagem de leucócitos dos pacientes, com suspensão da droga na presença de contagem inferior a 3.000 leucócitos/mm³. A dose de azatioprina também foi suspensa em presença de alteração de enzimas hepáticas acima de 2 vezes o valor da normalidade.

A monitoração das doses de ciclosporina foi baseada nos níveis sanguíneos da droga, medidos através de radioimunoensaio manoclonal, com o objetivo de manutenção dos níveis sanguíneos entre 100 e 200 ng/dl.

3.2.5- Tratamento dos episódios de rejeição aguda

Os episódios de rejeição aguda foram diagnosticados através de suspeita clínica, caracterizada por elevação dos níveis séricos de creatinina, redução do volume urinário, aumento do tamanho do enxerto e elevação do peso corporal, e confirmados através de biopsia percutânea do enxerto, quando necessário. O tratamento dos episódios de rejeição aguda consistiu de terapia em pulso com Metilprednisolona (Solumedrol®) 500 mg/dia, IV, durante três dias.

Rejeição aguda cortiço-resistente foi caracterizada pela manutenção de déficit de função renal após a terapia em pulso com Metilprednisolona, sendo confirmada através de biopsia percutânea do enxerto, com achado histológico de infiltrado intersticial linfomonocitário com agressão tubular (tubulite) e/ou componente de rejeição vascular aguda, Banff II [SOLEZ et al, 1993]. Nestes casos foi empregado o anticorpo monoclonal específico anti-CD3 (OKT3®) na dose de 5mg IV/dia, durante 10 dias.

3.3-Seguimento ambulatorial dos pacientes transplantados renais

Após a alta hospitalar, os pacientes transplantados renais foram acompanhados em consultas ambulatoriais a intervalos variando de 1 semana a 3 meses, através de avaliação clínica e laboratorial, que consistia de dosagem de uréia, creatinina, sódio e potássio séricos, hemograma, glicemia, exame de urina e níveis sanguíneos de ciclosporina naqueles pacientes em uso regular da droga.

Do total de 606 pacientes adultos submetidos a 627 transplantes renais até agosto de 1997, 511 transplantados foram acompanhados em ambulatório por um período superior a 6 meses. Deste grupo de pacientes foram selecionados aqueles que fizeram parte do presente estudo.

Os critérios de inclusão para o estudo do efeito do inibidor de enzima conversora sobre a proteinúria nefrótica, de transplantados renais com função renal preservada foram os seguintes:

3.4- Critérios de inclusão no estudo

1. Tempo de acompanhamento pós transplante renal superior a 6 meses.
2. Desenvolvimento de proteinúria persistente pós transplante, detectada através de três exames consecutivos em amostra isolada de urina e quantificadas através de exame de proteinúria de 24 horas.
3. Proteinúria de 24 horas superior a 3 gramas/dia em pelo menos 2 amostras.
4. Presença de função renal preservada do enxerto (creatinina sérica estável <2mg%).
5. Ausência de estenose de artéria renal, avaliada através da ultrassonografia com “doppler” da artéria renal do enxerto.

3.5- Critérios de exclusão

1. Presença de contra-indicação ao uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina (iECA): hipercalcemia, estenose de artéria renal do enxerto, anemia (hematócrito < 30%).
2. Pacientes que desenvolveram proteinúria em vigência do uso de iECA para o tratamento de outras patologias, como policitemia pós transplante ou insuficiência cardíaca congestiva.
3. Pacientes com déficit moderado a severo da função renal (creatinina sérica > 2mg% e/ou com evidência histológica de cronicidade à biópsia do enxerto renal).

Os pacientes que preencheram os critérios citados e que concordaram em participar do estudo, foram incluídos no protocolo de estudo.

3.6- Protocolo de estudo

A duração do protocolo foi de 12 meses, divididos em períodos de 3 meses. Durante todo o período, a medicação imunossupressora e antihipertensiva foi mantida, com adequação da posologia quando necessário. O iECA não foi utilizado como droga anti-hipertensiva, sendo sua dosagem mantida estável em 2.5 mg/dia, VO, durante todo o período de estudo. (Quadro I)

Quadro I- Esquematização do protocolo de estudo

TEMPO ZERO	Preenchimento dos critérios de inclusão Avaliação clínica Proteinúria de 24 horas, albumina sérica, creatinina, hemograma, K+ Ultrassonografia com doppler Biopsia renal* Início tratamento com iECA (enalapril 2.5 mg/dia)
MÊS 1	Avaliação clínica, proteinúria de 24 horas, creatinina, hemograma, K+
MÊS 3	Avaliação clínica, proteinúria de 24 horas, creatinina, hemograma, K+
MÊS 6	Avaliação clínica, proteinúria de 24 horas, creatinina, hemograma, K+
MÊS 9	Avaliação clínica, proteinúria de 24 horas, creatinina, hemograma, K+
MÊS 12	Avaliação clínica, proteinúria de 24 horas, creatinina, hemograma, K+

*Biopsia renal: Pacientes com proteinúria nefrótica, persistente, foram submetidos a biopsia percutânea do enxerto, com análise à microscopia óptica, eletrônica e de imunofluorescência, para diagnóstico etiológico da proteinúria, quando da ausência de contra indicações, de acordo com o protocolo do serviço (MAZZALI et al, 1999).

3.7- Interrupção do tratamento

Foi indicada suspensão do iECA e/ou retirada do paciente do estudo quando da ocorrência de alguma das seguintes situações:

1. Desenvolvimento de hiperpotassemia ($K^+ > 5.5$ mEq/L).
2. Desenvolvimento de anemia severa (hematócrito $< 28\%$).
3. Deterioração rápida da função renal, com elevação dos níveis séricos de creatinina acima de 30% do valor pré tratamento.
4. Episódios de rejeição aguda.

5. Alteração do protocolo de imunossupressão, com introdução de micofenolato mofetil e/ou tacrolimus.
6. Perda do enxerto por nefropatia crônica e/ou óbito com rim funcionante.
7. Opção do paciente em interromper o estudo.

3.8- Grupos de estudo

Grupo I – Tratamento com iECA (n=23)

Compreendeu os pacientes com proteinúria nefrótica persistente, após o sexto mês de transplante, submetidos ou não à biópsia do enxerto, que preenchiam os critérios de inclusão no estudo e que receberam iECA (enalapril, 2.5 mg/dia) durante um período mínimo de 12 meses.

Grupo II– Controle Histórico (n=21)

Compreendeu pacientes que desenvolveram proteinúria nefrótica, acompanhados ambulatorialmente entre 1984 e 1994, que não receberam, em nenhum momento do seguimento, iECA para tratamento da proteinúria ou por outras indicações. A análise deste grupo foi retrospectiva, baseada em análise dos prontuários médicos.

3.9- Métodos de avaliação

3.9.1- Avaliação clínica

A cada consulta ambulatorial eram avaliadas:

- ◆ Anamnese: medicação anti hipertensiva e imunossupressora
- ◆ Exame físico completo, com avaliação de peso corporal, presença de edema

◆ Pressão arterial: medida com aparelho de coluna de mercúrio calibrado, preferencialmente em membro superior direito, na ausência de fistula arterio-venosa funcionante, na posição de supina, após cinco minutos de repouso, através de duas medidas consecutivas com um minuto de intervalo entre as mesmas, considerando-se o valor pela média aritmética entre as duas medidas.

◆ Pressão arterial média: calculada a partir da fórmula:

$$\text{PAM} = \text{PAD} + (\text{PÁS} - \text{PAD})/3.$$

onde: PAM = pressão arterial média, PAS = pressão arterial sistólica e PAD = pressão arterial diastólica.

3.9.2- Avaliação laboratorial

3.9.1.1- Função renal (creatinina sérica)

As dosagens de creatinina foram realizadas a cada período, através do método de Jafet modificado, pela Divisão de Bioquímica do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp.

3.9.2.2- Proteinúria

- ◆ Urina tipo I: sedimento analisado por microscopia óptica comum e presença de proteína pela técnica de precipitação pelo ácido sulfossalicídico.
- ◆ Proteinúria de 24 horas: Dosagem efetuada segundo a técnica de Brasford com leitura espectrofotométrica e controle de qualidade.

Exames realizados pelo Setor de Líquidos Biológicos do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp.

3.9.2.3- Exames complementares

- ♦ Hemograma: hemograma completo constando de valores de hemoglobina, hematócrito, total de hemácias, VCM (volume corpuscular médio), HCM (hemoglobina corpuscular média), total de leucócitos e correspondente diferencial, contagem de plaquetas e reticulócitos foi realizado em contador automático Coulter Counter®, no de hemtologia do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp.
- ♦ Potássio sérico: dosado pelo método do eletrodo íon seletivo, Setor de Bioquímica do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp.

3.9.3- Diagnóstico por imagem

3.9.3.1- Ultrassonografia com doppler do enxerto: os pacientes foram submetidos à ultrassonografia com doppler da artéria renal do enxerto no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, seguindo os critérios de Taylor para estenos da artéria renal, ou seja, pacientes que apresentaram picos de onda no doppler maiores que 7.5KHz (2m/seg) e turbulência imediatamente após o segmento em questão, foram considerados portadores de estenose da artéria renal clinicamente significante [TAYLOR et al, 1987].

3.10- Análise estatística

Os dados foram apresentados em média $\pm$ erro padrão. Os valores dentro de um mesmo grupo foram comparados através de análise múltipla (ANOVA) seqüencial, e considerados estatisticamente significantes se $p < 0.05$. Os parâmetros entre os grupos tratamento e histórico foram comparados através de teste não paramétrico. Mann Whitney, ou através do teste “q quadrado”. Significância estatística foi considerada se $p < 0.05$.

4- RESULTADOS

4.1- Características gerais

4.1.1- Características da população estudada

No período de janeiro de 1984 a agosto de 1997, foram realizados 627 transplantes renais em 606 pacientes da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Unicamp. Acompanhamento superior a 6 meses ocorreu em 511 pacientes, que representam a população alvo deste estudo.

Tabela 1- Dados demográficos dos pacientes com seguimento pós tx superior a 6 meses.

	População global
Número de pacientes	511
Sexo (Masculino: Feminino)	326 : 185
Idade (anos)	33 ± 10
Doador (Vivo: Cadáver)	230 : 281
Ciclosporina (Sim: Não)	455 : 72
Doença renal primária	
♦ GNC	239
♦ Indeterminada	145
♦ PNC	30
♦ H A S	35
♦ Diabetes	22
♦ Outros	40

GNG=Glomerulonefrite crônica, PNC=Pielonefrite crônica, H A=hipertensão arterial

Do total de 511 transplantes renais, a proteinúria, caracterizada pela presença de proteína em três amostras de urina consecutivas e quantificadas em urina de 24 horas foi observada, no decorrer do seguimento, em 207 transplantes (40.5%).

Destes 207 pacientes que desenvolveram proteinúria no decorrer do seguimento, 44 preenchiam os critérios de inclusão deste estudo, ou seja, apresentavam proteinúria superior a 3 gramas/dia, persistente, após o sexto mês de transplante renal.

Estes 44 pacientes foram divididos em 2 grupos, a saber:

Grupo I: Tratamento (n=23), estudo prospectivo, pacientes tratados com iECA, enalapril, 2.5 mg/dia, VO.

Grupo II: Controle Histórico (n=21). Análise retrospectiva de prontuários, pacientes que nunca utilizaram iECA após o transplante renal e que apresentaram acompanhamento mínimo de 1 ano após o diagnóstico da proteinúria.

Apesar do grupo controle histórico ser um grupo retrospectivo, seus dados iniciais, características gerais, doença renal primária e tempo de aparecimento de proteinúria pós transplante eram comparáveis àqueles do grupo Tratamento (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2- Características dos pacientes do estudo

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	P
Número (n)	23	21	ns
Sexo (Masc : Fem)	14 : 9	20 : 1	ns
Idade (anos)	35 ± 2 (17 a 55)	31 ± 2 (14 a 50)	ns
Início da Proteinúria (meses pós transplante)	27 ± 7 (1 a 104)	13 ± 4 (1 a 68)	ns
Doador (Vivo : Cadáver)	11 : 12	13 : 8	ns
Ciclosporina (%)	78.3	66.7	ns

Tabela 3- Doença Renal Primária dos Pacientes do Estudo

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico
Glomerulonefrite Crônica	12	12
Indeterminada	8	8
Pielonefrite crônica / NTI	1	1
Outros	2	0

NTI: nefropatia túbulo intersticial

Os dois grupos também eram comparáveis em relação aos níveis de creatinina sérica, proteinúria de 24 horas, hematócrito e pressão arterial média no ponto inicial do estudo (Tabela 4).

Tabela 4- Parâmetros Laboratoriais dos Pacientes do Estudo no Ponto Inicial.

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	P
Creatinina sérica (mg%)	1.3 : 0.1	1.3 : 0.1	ns
Proteinúria 24h (gr/dia)	7.4 : 0.9	7.4 : 1.1	ns
Hematócrito (%)	45.9 ± 1.9	40.5 ± .8	ns
Pressão arterial média (mmHg)	110.8 ± 2.4	107.6 ± 2.1	ns

Biopsia renal pós transplante foi realizada em 20/21 pacientes do grupo controle histórico e 15/23 pacientes do grupo tratamento, com distribuição semelhante do diagnóstico entre os 2 grupos. Nos pacientes sem diagnóstico histológico, a não realização de biopsia ocorreu por risco à realização do procedimento (n=5) ou obtenção de material inadequado para análise (n=3) (Tabela 5)

Tabela 5- Diagnóstico histológico pós transplante

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico
Glomerulopatia do Transplante	7	6
GESF	3	7
Gn Membrana Proliferativa	2	5
Gn Membranosa	3	2
Não realizada/inadequada	8	1

GESF= glomeruloesclerose focal e segmentar

4.2- Estudo comparativo – Acompanhamento de 12 meses

GRUPO TRATAMENTO X GRUPO CONTROLE HISTÓRICO

4.2.1- Proteinúria de 24 horas

A utilização de iECA em baixa dose foi associada à redução significativa da proteinúria de 24 horas já no primeiro mês de tratamento (7.4 ± 0.9 vs. 4.8 ± 0.8 gramas/dia, $p < 0.05$, basal vs mês 1), apresentando redução progressiva e atingido níveis inferiores a 3.5 gramas/dia ao final do sexto mês de tratamento. No intervalo de tempo de acompanhamento semelhante, o grupo controle histórico manteve proteinúria inalterada, em níveis superiores a 5 gramas/dia (tabela 6, figura 1).

Tabela 6- Evolução da proteinúria de 24 horas (gramas/dia), intervalo de 1 ano.

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	P (entre grupos)
T0	7.4 ± 0.9	7.4 ± 1.1	ns
T1	4.8 ± 0.8^a		
T3	3.7 ± 0.8^b		
T6	3.3 ± 1.0^b	6.6 ± 0.7	<0.0001
T9	3.3 ± 1.0^b		
T12	2.8 ± 0.9^c	7.1 ± 1.1	<0.0001

^a $p < 0.05$ vs. período basal, ^b $p < 0.01$ vs. período basal, ^c $p < 0.001$ vs. período basal

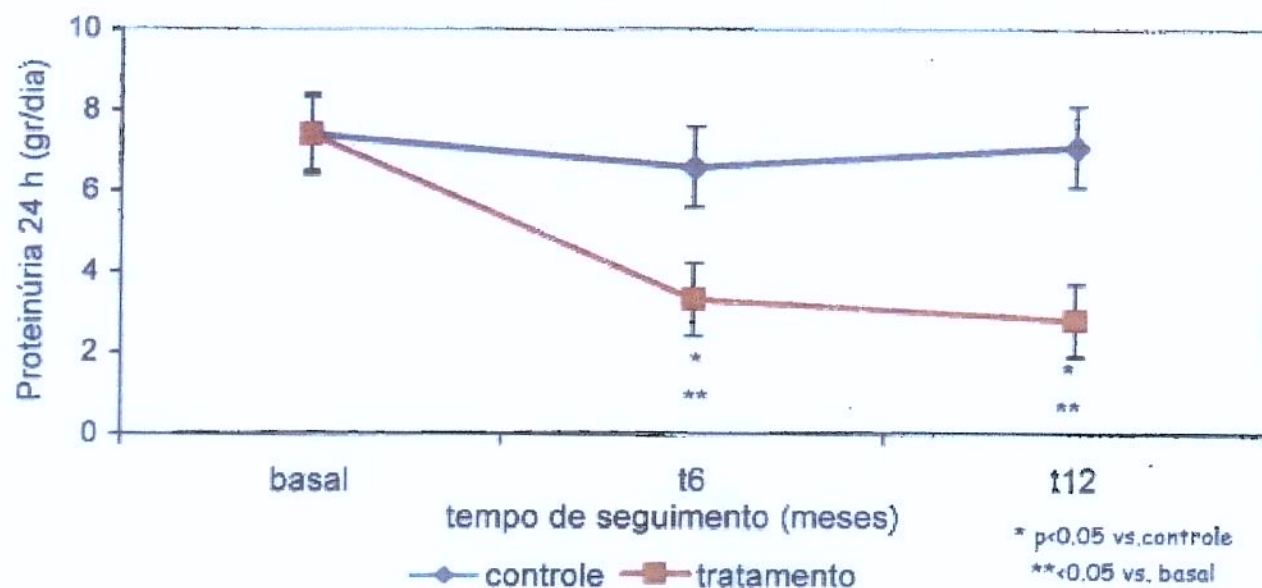


Figura 1- Proteinúria de 24 horas, tratamento vs. Controle

4.2.2- Creatinina sérica

No grupo tratado com iECA não ocorreu variação nos níveis de creatinina sérica nos 12 meses de tratamento. Entretanto, no Grupo Controle Histórico houve um aumento estatisticamente significativo dos valores de creatinina, tanto aos 6 como aos 12 meses de acompanhamento, comparando ao período basal ($p < 0.05$). Ao final de 6 e 12 meses, os níveis de creatinina no Grupo Controle eram significativamente superiores aos do Grupo Tratamento (Tabela 7, Figura 2).

Tabela 7- Evolução da creatinina sérica (mg/dl), intervalo de 1 ano

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	P (entre grupos)
T0	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	ns
T6	1.4 ± 0.1	1.9 ± 0.2^a	< 0.05
T12	1.4 ± 0.1	3.1 ± 0.4^b	< 0.001

^a $p < 0.05$ vs. período basal, ^b $p < 0.001$ vs. período basal

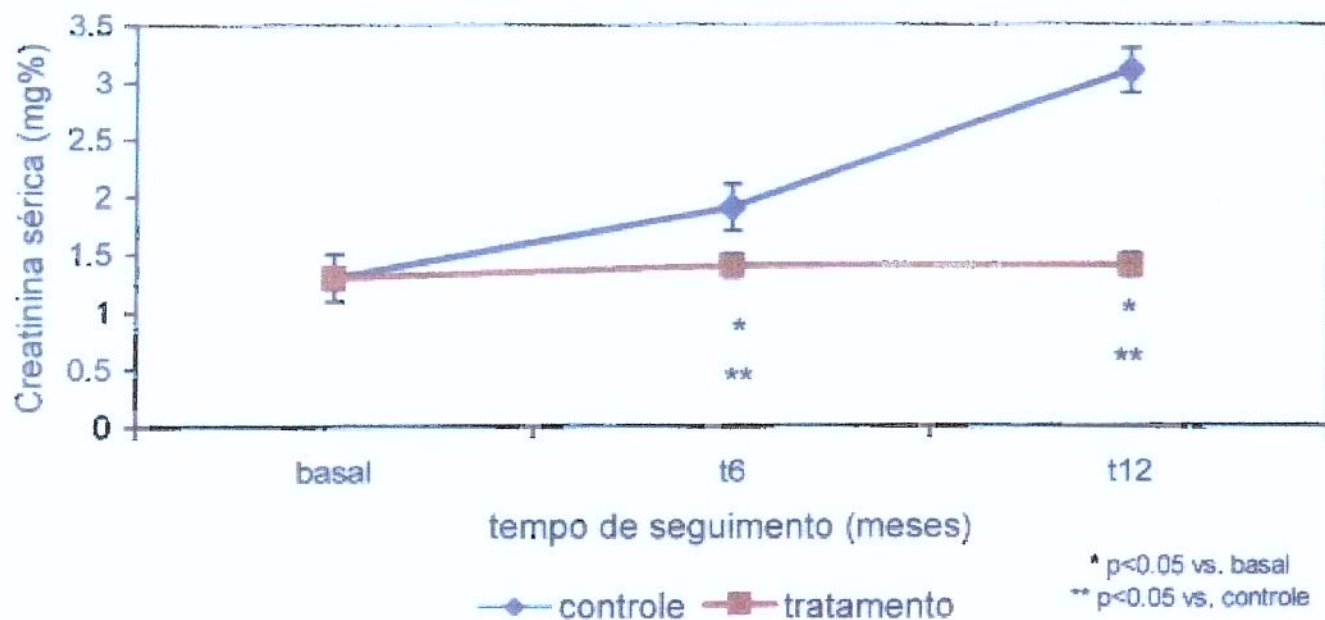


Figura 2- Creatinina sérica (mg/dl), tratamento x controle

4.2.3- Pressão arterial média (PAM)

No grupo tratado com iECA a pressão arterial média se manteve estável durante o período de acompanhamento de 1 ano. Notamos uma tendência ao aumento da PAM aos 6 meses e aumento estatisticamente significativo ($p < 0.01$) dos valores da PAM no Grupo Controle Histórico aos 12 meses de seguimento, comparados ao período basal, bem como diferença significativa em relação ao grupo tratamento ao final do período de acompanhamento de 1 ano (tabela 8, figura 3).

Tabela 8- Evolução da Pressão Arterial Média (mmHg), intervalo de 1 ano.

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	P (entre grupos)
T0	110.8 ± 2.4	107.6 ± 2.1	ns
T6	106.5 ± 2.9	110.9 ± 3.6	ns
T12	105.9 ± 2.7	120.1 ± 3.9 ^a	< 0.01

^a p < 0.01 vs. período basal.

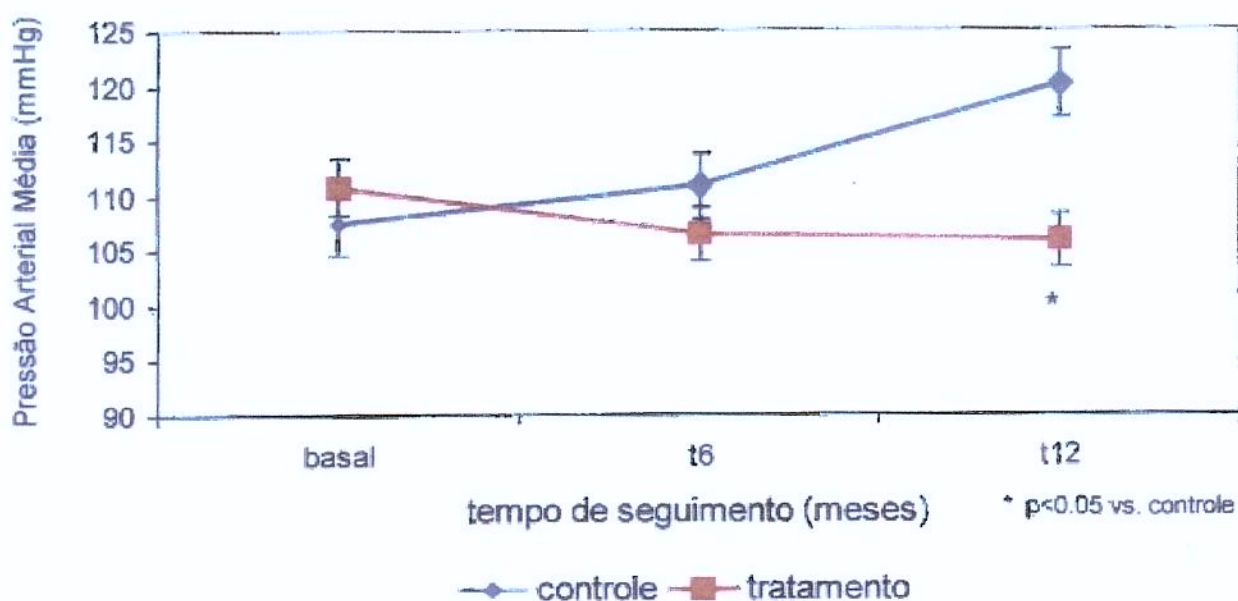


Figura 3- Pressão Arterial Média (mmHg), tratamento x controle

4.2.4- Pressão arterial sistólica (PAS) & pressão arterial diastólica (PAD)

No grupo tratado com iECA as pressões arteriais sistólica e diastólica se mantiveram estáveis durante todo o período de acompanhamento de 1 ano. Notamos uma tendência ao aumento das PAS e PAD aos 6 meses e aumento estatisticamente significativo ($p < 0.01$) dos valores das PAS e PAD no Grupo Controle Histórico aos 12 meses de seguimento, comparados ao período basal (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9- Evolução da pressão Arterial Sistólica (mmHg), intervalo de 1 ano.

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	p (entre grupos)
T0	145.2 ± 3.6	144.8 ± 3.4	ns
T6	141.7 ± 4.9	148.6 ± 4.9	ns
T12	138.7 ± 3.8	159.5 ± 5.8 ^a	< 0.05

^a p < 0.05 vs. período basal**Tabela 10-** Evolução da pressão Arterial Diastólica (mmHg), intervalo de 1 ano.

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	p (entre grupos)
T0	93.7 ± 2.1	90.2 ± 2.1	ns
T6	88.3 ± 2.6	92.9 ± 3.2	ns
T12	89.6 ± 2.2	101.2 ± 3.2 ^a	< 0.05

^a p < 0.05 vs. período basal

4.2.5- Hematócrito

Os valores de hematócrito se mantiveram dentro dos valores da normalidade nos primeiros 6 meses de acompanhamento, em ambos os grupos. Entretanto, o grupo tratamento apresentou redução significativa do hematócrito ao final do sexto mês de uso da iECA, o que pode ser atribuído ao controle da policitemia (hematócrito > 50% em 7/21 pacientes no período basal). Após este período, o hematócrito deste grupo manteve-se estável ao redor de 40%. Já no Grupo Controle Histórico, observamos redução do hematócrito ao final de 1 ano de acompanhamento, o que pode ser explicado pela piora da função renal (aumento de 2.5 vezes no valor da creatinina sérica), com desenvolvimento de anemia associada à Insuficiência Renal Crônica ($r^2=0.47$, $p<0.05$, creatinina sérica x hematócrito) (Tabela 11)

Tabela 11- Evolução do Hematócrito (%), intervalo de 1 ano.

	Grupo Tratamento	Grupo Controle Histórico	p (entre grupos)
T0	45.4 ± 1.5	40.5 ± 1.8	ns
T6	41.7 ± 1.4	40.9 ± 1.3	ns
T12	41.8 ± 1.2	36.5 ± 2.1 ^a	< 0.001

^a p < 0.05 vs. período basal

4.2.6- Resumo dos resultados do estudo de 1 ano de acompanhamento

Observamos que, nos pacientes que não receberam tratamento específico para o controle de proteinúria, houve deterioração rápida da função renal do enxerto, com elevação da creatinina sérica (aumento de 2.5 vezes o valor basal ao final de 1 ano), e retorno para hemodiálise em intervalo médio de 40 meses do diagnóstico da proteinúria (13 a 69 meses). No grupo tratado com iECA observamos preservação da função renal e redução da proteinúria, que atingiu níveis não nefróticos após 6 meses de tratamento. Não foi necessária a interrupção do tratamento por ocorrência de efeitos colaterais durante o período de 12 meses. Observamos correlação positiva entre os valores de proteinúria e creatinina sérica destes 44 pacientes, ao final do primeiro ano de estudo ($r^2=0.4$, $p<0.05$).

4.3- Grupo tratamento, acompanhamento de 4 anos

Considerando que perda do enxerto com retorno para tratamento dialítico no grupo com proteinúria persistente ocorreu em média 40 meses após o diagnóstico da proteinúria, optamos por acompanhar os pacientes do grupo tratado com iECA por período mais prolongado (48 meses), com manutenção da droga na mesma dose inicial, 2.5 mg/dia, e avaliar a evolução da proteinúria, da função renal e a ocorrência de efeitos adversos.

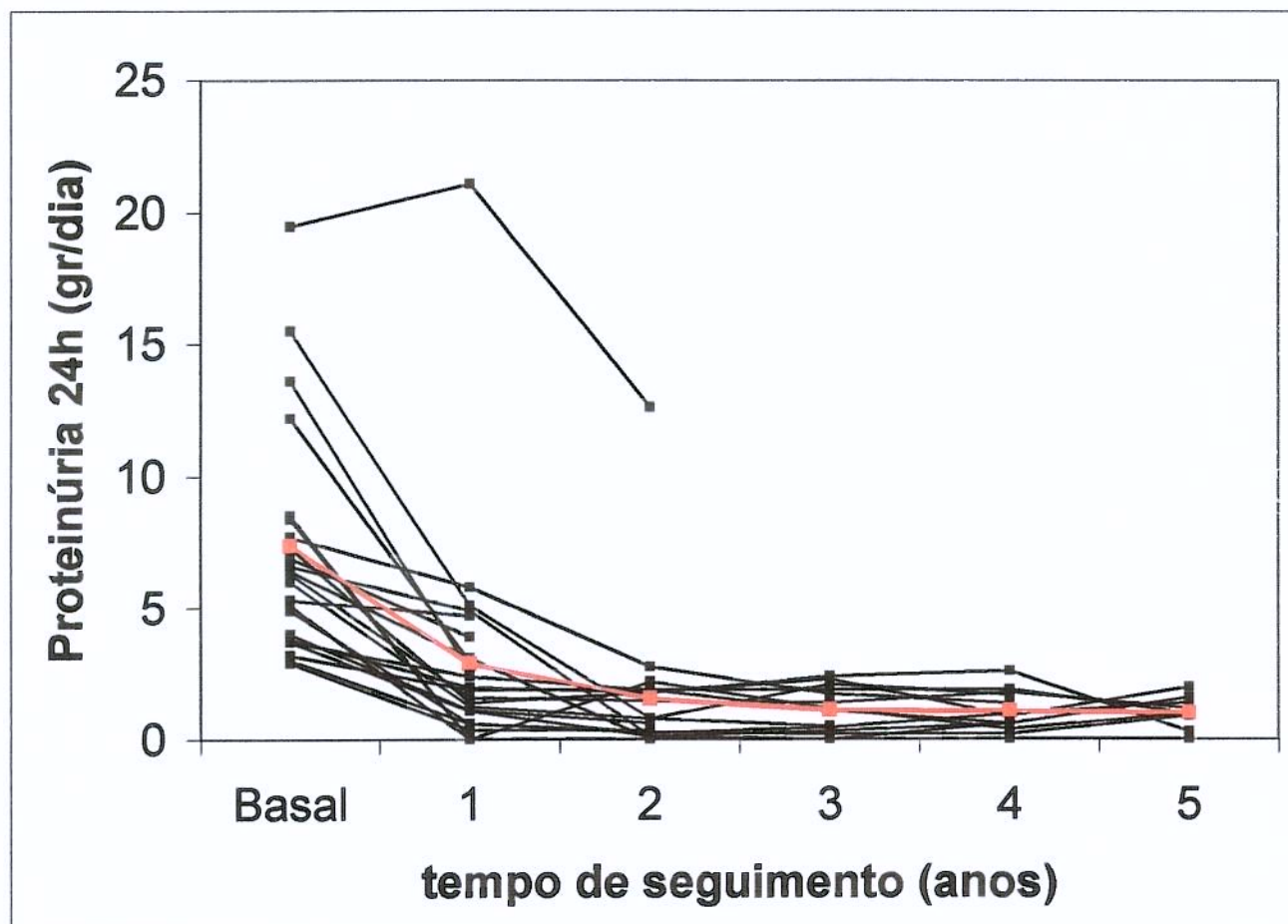
4.3.1- Evolução da proteinúria de 24 horas

Os pacientes tratados com iECA em baixa dose (enalapril 2.5 mg/dia. VO) por tempo prolongado mantiveram a tendência à redução da proteinúria até o final do segundo ano de tratamento, momento a partir do qual houve estabilização da excreção diária de proteína ao redor de 1 grama/dia. (Tabela 12, Figura 4)

Tabela 12- Valores de proteinúria de 24 horas, acompanhamento de 4 anos

	Proteinúria (gramas/dia)	Número de pacientes
BASAL	7.4 ± 1.1	23
1 ano	2.9 ± 0.9*	23
2 anos	1.6 ± 0.6**	19
3 anos	1.2 ± 0.2**	14
4 anos	1.1 ± 0.2**	13

* $p < 0.05$ vs. basal, ** $p < 0.05$ vs. basal e um ano



linha em destaque: média dos valores do grupo.

Figura 4- Evolução da proteinúria 24 horas (gramas/dia) durante todo o acompanhamento de 4 anos.

4.3.2- Evolução da creatinina sérica

Os níveis de creatinina sérica mantiveram-se estáveis durante o período de acompanhamento de 4 anos. Em três pacientes houve deterioração da função renal neste período, acompanhando a manutenção de proteinúria em níveis superiores a 5 gramas/dia (Tabela 13. Figura 5)

Tabela 13- Evolução da creatinina sérica (mg/dl), durante o acompanhamento de 4 anos.

	Creatinina sérica (mg/dl)	Número de pacientes
Basal	1.3 ± 0.1	23
1 ano	1.4 ± 0.1	23
2 anos	1.5 ± 0.1	19
3 anos	1.4 ± 0.2	14
4 anos	1.5 ± 0.1	13

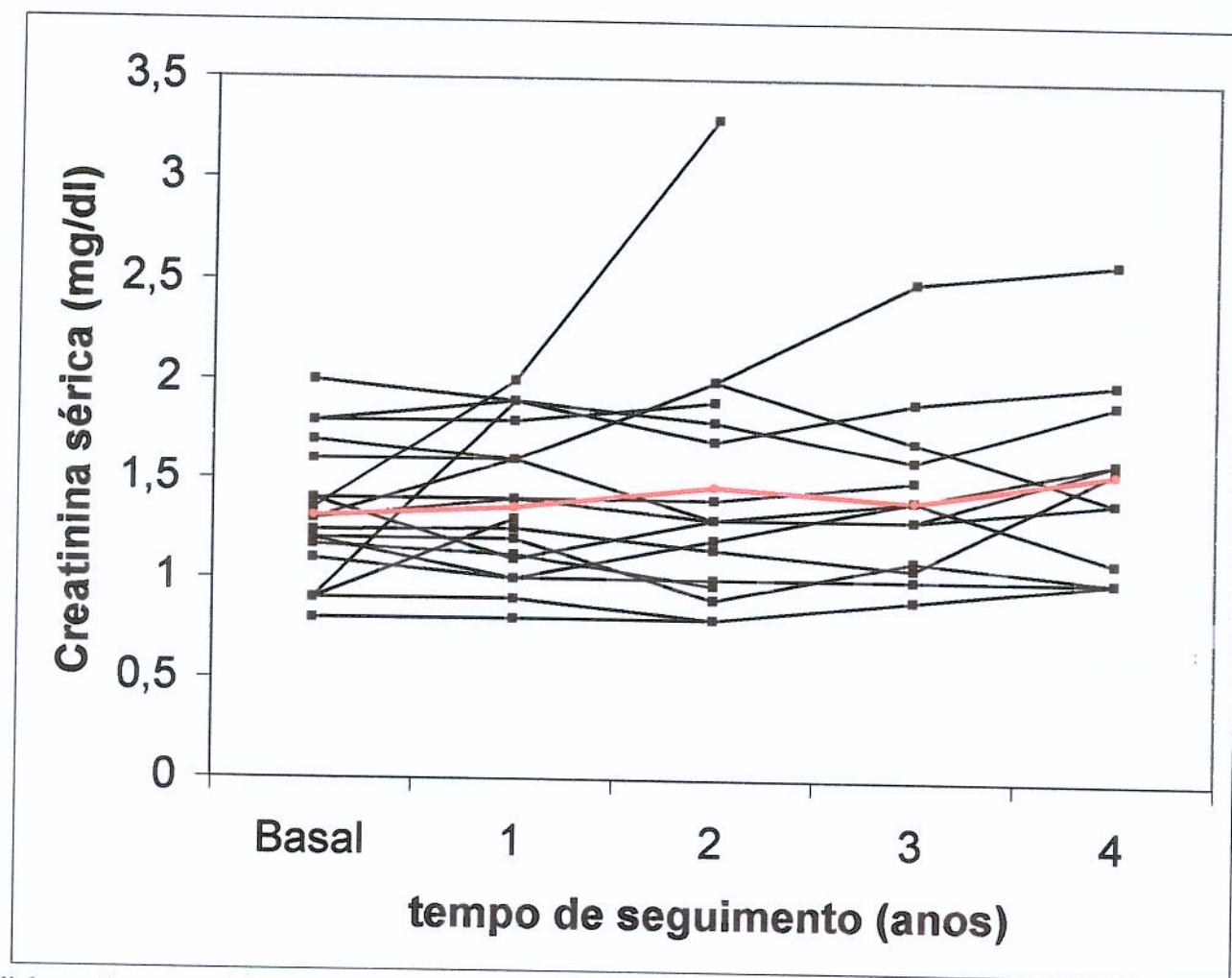


Figura 5- Creatinina sérica (mg/dl) de pacientes tratados com enalapril, acompanhamento de 4 anos.

4.3.3- Evolução da pressão arterial sistêmica

Os níveis pressóricos (PAM), mantiveram-se estáveis durante todo o período de acompanhamento de 4 anos. Durante este período, não ocorreram alterações na dosagem de enalapril, que se manteve estável em 2.5 mg/dia. As demais medicações anti hipertensivas também não sofreram alterações significativas (Tabela 14, Apêndice 22).

Tabela 14- Pressão arterial sistólica, diastólica e média (mmHg) durante o período de 4 anos de uso de enalapril.

	PA média	PA sistólica	PA diastólica
Basal	112.8 ± 3.4	150.2 ± 4.8	94.7 ± 3.3
1 ano	110.4 ± 2.7	142.0 ± 4.8	93.9 ± 3.1
2 anos	105.2 ± 2.9	135.6 ± 4.4	87.8 ± 2.6
3 anos	107.4 ± 3.9	138.4 ± 4.9	91.6 ± 3.9
4 anos	107.3 ± 3.4	139.2 ± 5.9	92.2 ± 3.3

4.3.4- Evolução de hematócrito e de potássio sérico

O uso prolongado de inibidor de enzima conversora em pacientes transplantados renais tem sido associado ao risco de desenvolvimento de anemia e de hipercalemia, que tem acarretado interrupção do tratamento em algumas séries. No presente estudo, a utilização de baixas doses de iECA não cursou nem com alterações significativas nos níveis séricos de potássio nem com o desenvolvimento de anemia (Tabela 15). A diferença entre os níveis de hematócrito entre os períodos de tratamento e o período basal pode ser explicado pelo controle de policitemia, em 7 pacientes, com a utilização de iECA.

Tabela 15- Evolução do hematócrito (%) e do potássio sérico (mEq/L) em pacientes recebendo enalapril pelo período de 4 anos.

	Hematócrito (%)	Potássio sérico (mEq/L)
Basal	45.1 ± 1.4	3.9 ± 0.1
1 ano	40.9 ± 1.3	4.1 ± 0.1
2 anos	39.5 ± 1.2	4.3 ± 0.1
3 anos	40.6 ± 1.2	4.4 ± 0.1
4 anos	40.6 ± 1.2	4.3 ± 0.1

4.3.5- Evolução dos pacientes

Dos 23 pacientes com proteinúria nefrótica que iniciaram terapêutica com enalapril para controle de proteinúria, 13 completaram 48 meses de uso. Nos demais pacientes, o uso de iECA foi interrompido por diversas causas (Tabela 16). Nos pacientes onde a azatioprina foi substituída por micofenolato mofetil, apesar da manutenção do uso do enalapril, os dados coletados não foram utilizados para análise.

Tabela 16- Causas de interrupção do uso de enalapril, de acordo com o tempo de acompanhamento.

Período de acompanhamento	Causa da interrupção
0 a 12 meses	Anemia (11 meses)
13 a 24 meses	Óbito por acidente cardiovascular (14 meses) Elevação da creatinina (18 meses) Elevação da creatinina (20 meses)
25 a 36 meses	Introdução de micofenato mofetil (26 meses) Introdução de micofenato mofetil (30 meses) Recidiva GESF (30 meses) Elevação de creatinina/anemia (33 meses) Rejeição celular aguda (34 meses)
36 a 48 meses	Introdução de micofenato mofetil (43 meses)

5- DISCUSSÃO

A nefropatia crônica do transplante é uma crescente causa de doença renal terminal do rim transplantado [BORCHAARD et al, 1997]. Sua fisiopatologia não é totalmente entendida, porém fatores imunológicos e não imunológicos contribuem para o morbidade e mortalidade dos pacientes transplantados renais [BRENNER, 1992; HOSTETTER, 1994; PAUL, 1995]. Várias similaridades entre doença renal crônica dos rins primitivos e nefropatia crônica do transplante têm sido notadas, sendo uma das mais importantes a proteinúria glomerular [HOSTETTER, 1994]. Recentemente, foi demonstrado que a presença de proteinúria glomerular persistente é um fator de risco independente para a progressão da nefropatia do enxerto [BARNAS et al, 1997]. Da mesma forma, ROODNAT e cols (2001) demonstraram uma maior mortalidade, principalmente de causa cardiovascular, nos pacientes transplantados renais com proteinúria persistente pós transplante.

Proteinúria ocorre com alta frequência em pacientes transplantados renais [CHEIGH et al, 1974], com etiologias e comportamento variado, de acordo com o tempo de aparecimento, a duração e a intensidade [FIRST et al, 1984; BEAR et al, 1988]. Proteinúria maciça imediatamente após o transplante, com remissão ao final do primeiro mês, em geral não apresenta risco para a progressão do enxerto [SHAPIRO, DESHMICK & KROPP, 1976]. Da mesma forma, proteinúria transitória em graus variados, geralmente não nefrótica, pode ocorrer acompanhando episódios de rejeição aguda [VATHSALA et al, 1990], associada à glomerulite da rejeição, e habitualmente com remissão espontânea e sem aumentar a morbidade do transplante. Entretanto, proteinúria persistente, ou seja, proteinúria que se mantém por períodos superiores a 6 meses, ou proteinúria de aparecimento tardio, mesmo que em níveis ao redor de 1 grama/dia, estão associados a uma maior morbidade, com progressão para nefropatia crônica do transplante [BARNAS et al, 1997; HOHAGE et al, 1997; MASSY, GUIJARO & KASISKE, 1995], e redução da sobrevida do enxerto [PEDDI et al, 1997] e de paciente, aumentando o risco de mortalidade por causa cardiovascular [ROODNAT et al, 2001].

Proteinúria persistente varia na literatura entre 9 e 41%, dependendo dos critérios utilizados para sua classificação [CHEIGH et al, 1980]. No presente estudo, a incidência de proteinúria, nos pacientes submetidos ao transplante renal até 1997 foi de

40.5% (207/511 transplantes com seguimento superior a 6 meses). Neste período, a imunossupressão consistia de azatioprina, prednisona e, quando indicado, ciclosporina.

Aparentemente não há diferença na incidência de proteinúria entre os pacientes utilizando ou não ciclosporina [VATHSALA et al, 1990], uma vez que, apesar do maior risco de recidiva de algumas glomerulonefrites em transplantados renais com alta compatibilidade HLA (recidiva de GESF e de nefropatia por IgA em receptores de rim de doador HLA idêntico) [CHADBAN, 2000], a ocorrência de proteinúria secundária à nefrotoxicidade pela ciclosporina também é descrita [MIHATSCH, RYFFEL & GUDAT, 1995]. Outras drogas imunossupressoras, como o micofelato mofetil, têm sido consideradas como renoprotetoras, pelo efeito antiproliferativo, tanto de células endoteliais como de musculares lisas [SOLLINGER, 1995], de tal forma que alguns autores têm sugerido sua utilização em pacientes com proteinúria ou com risco de recidiva de doença glomerular [PESAVENTO et al, 2001].

Tem sido proposto que alterações da hemodinâmica renal, mais especificamente a ocorrência de hipertensão capilar glomerular, são de crucial importância para o aparecimento de proteinúria, para a progressão da nefropatia crônica do transplante, causando deterioração crônica da arquitetura glomerular, levando à glomeruloesclerose [HOSTETTER et al, 1991; MEYER et al, 1989; YOSHIDA et al, 1989].

Os iECA têm mostrado, em modelos experimentais e clínicos, redução da pressão vascular glomerular através da redução da resistência vascular na arteríola eferente, diminuindo assim a velocidade da progressão da doença renal [BRUNNER et al, 1989; CURTIS et al, 1983; MEYER et al, 1989; MIMRAN & RIBSTEIN, 1989].

Alguns estudos têm mostrado que os iECA reduzem os níveis da proteinúria em modelos animais de nefropatia [MEYER et al, 1989; JACKSON et al, 1988] e em pacientes com proteinúria secundária à nefropatia diabética [PARVING, HOMEL & SMIDT, 1988] e não diabética [REAMS & BAUER, 1988; JAFAR et al, 2001]. A redução da proteinúria parece proteger o rim de lesões adicionais, prevenindo assim a progressão da doença renal. Parte deste efeito é decorrente da inibição de fatores de crescimento, além de dedução de

formação e de deposição de componentes de matriz extracelular, além de efeito antiproliferativo, pela inibição da angiotensina II [TALL & BRENNER, 2000].

Em pacientes transplantados renais, situações de hipertensão intraglomerular podem ser consequência de hipertensão arterial sistêmica [CHEIGH et al, 1989], redução da massa renal [MACKENZIE et al, 1995], terapia imunossupressora [MYERS et al, 1984] e progressão de lesões imunológicas e não imunológicas [BARNAS et al, 1996; CURTIS et al, 1983], além de recorrência da doença renal primária [CHADBAN, 2000], glomerulonefrites *de novo* [CHARPENTIER et al, 1999] e da ocorrência de glomerulopatia do transplante [MARYNIAK et al, 1985].

Apesar da etiologia multifatorial, vários estudos têm demonstrado que a persistência de proteinúria acima de 3 gramas/dia em transplantados renais está associada a uma maior perda de enxerto em 1 e 5 anos com redução da sobrevida de até 60% em algumas séries [HOHAGE et al, 1997; PEDDI et al, 1997; VATHSALA et al, 1990]. Estes estudos também demonstraram que, independente da terapêutica imunossupressora utilizada e da magnitude da proteinúria, sua persistência era associada a deterioração progressiva da função renal [VATHSALA et al, 1990]. No presente estudo, análise de um grupo controle histórico, que compreendeu 21 pacientes transplantados renais, com proteinúria persistente em níveis nefróticos, sem terapêutica específica para a proteinúria, mostrou que neste grupo houve perda de enxerto em 100% dos casos, com retorno para diálise em média 40 meses após o aparecimento da proteinúria (13 a 130 meses). No intervalo de um ano de acompanhamento, a creatinina média do grupo duplicou de valor (de 1.3 mg% para 3.1mg%, $p<0.05$), acompanhada de desenvolvimento de anemia e maior necessidade de drogas antihipertensivas.

Esta morbidade renal associada à proteinúria levou vários autores a sugerirem que a proteinúria pós transplante deva ser tratada da mesma forma que nos pacientes com doenças glomerulares primárias. As primeiras propostas incluíam redução de proteína da dieta [ROSENBERG et al, 1995], dieta hipossódica e utilização de antiinflamatórios não esteroidais [MICHIELSEN & VANRENTERGHEM, 1993], porém todos estes tratamentos mostraram pouco benefício no controle da proteinúria, além de oferecerem risco adicional em associação com as drogas imunossupressoras regularmente utilizadas.

O controle pressórico rigoroso foi sugerido para a redução da progressão da nefropatia crônica do transplante. Estudos analisando o efeito de diferentes grupos de drogas antihipertensivas sobre a progressão da nefropatia crônica e da proteinúria demonstraram que, o uso de doses crescentes de iECA [BOCHICCHIO et al, 1990] ou sua associação aos bloqueadores de canais de cálcio [GREKAS et al, 1995] estava relacionado à maior redução da proteinúria, fenômeno que foi atribuído ao melhor controle pressórico com conseqüente redução da pressão intraglomerular.

O uso de inibidores da enzima conversora angiotensina (iECA) em pacientes transplantados renais tem sido proposto por vários autores, tanto para controle da hipertensão arterial sistêmica [STIGANT et al, 2000], como da policitemia pós transplante [MAZZALI et al, 1999], e para o tratamento de proteinúria [OPPENHEIMER et al, 1995; RELL et al, 1993]. Entretanto, o risco de deterioração da função renal pela diminuição da taxa de filtração glomerular, principalmente na presença de lesão vascular pela ciclosporina [AHMAD et al, 1989] ou de estenose de artéria renal [MURRAY et al, 1990], limitaram a utilização deste grupo de drogas em transplantados renais por vários anos. Enquanto que os inibidores de enzima conversora tem sido utilizados no controle de proteinúria nefrótica em pacientes com doenças glomerulares primárias e/ou da nefropatia diabética desde meados da década de 80 [PARVING, HOMMEL & SMIDT, 1988; GRAZZI et al, 1989], nos transplantados renais estas drogas passaram a ser utilizadas e descritas em pequenas séries praticamente uma década após [MULHERM et al, 1995; OPPENHEIMER et al, 1995; RELL et al, 1993].

Os estudos utilizando iECA especificamente para o tratamento da proteinúria apresentam resultados diversos, dependendo do grupo de pacientes selecionado, do grupo de iECA utilizado e da dose empregada, geralmente com doses crescentes e, em alguns casos, com necessidade de interrupção precoce do tratamento por ocorrência de efeitos colaterais, principalmente anemia, hiperpotassemia e hipotensão arterial [BARNAS et al, 1997; OPPENHEIMER et al, 1995; RELL et al, 1993; TRAINDL et al, 1993].

RELL e cols (1993) foi o primeiro a relatar o uso de iECA, enalapril em doses crescentes, média de 14 mg/dia, em transplantados renais com proteinúria > 4 gramas/dia. Observou redução da proteinúria a partir do terceiro mês de tratamento. Entretanto, no intervalo de 1 ano, 20% dos pacientes retornaram para tratamento dialítico. OPPENHEIMER e cols (1995), tratando 21 transplantados renais com proteinúria > 0.5 gramas/dia, com captopril (25 a 150mg/dia) ou enalapril (5 a 20mg/dia), observou redução de proteinúria em 52% dos pacientes, e deterioração da função renal após o início do iECA em 38%. TRAINDL e cols (1993) compararam o uso de baixa dose de lisinopril com um grupo controle, por um período de 3 meses, observando redução na proteinúria, sem deterioração de função renal e com diminuição do número e da dose de drogas antihipertensivas, com retorno da proteinúria e elevação de níveis pressóricos com a suspensão da droga.

Estas diferenças entre os diversos estudos podem ser explicadas pela presença de lesões vasculares e tubulointersticiais [LUFFT et al, 1998], e também por interferência do conteúdo de sal [HEEG et al, 1989] ou de proteína da dieta [ROSEMBERG et al, 1995]. LUFFT e cols (1998), estudaram o efeito de fosinopril, dose média de 10 mg/dia, em transplantados renais com proteinúria > 1.25mg/dia, e observaram que aqueles pacientes com fibrose intersticial moderada e com atrofia tubular à biopsia, apresentavam má resposta ao tratamento, levando os autores a sugerirem que a resposta antiproteinúrica é dependente da presença de vasculatura intrarenal responsiva à angiotensina II. Estes autores também sugerem que em pacientes com déficit moderado de função renal (creatinina sérica > 3 mg%), os iECA não deveriam ser utilizados.

Como a maioria dos estudos usava doses crescentes de iECA, com alta incidência de efeitos colaterais e de perda de enxerto, além de efeito hipotensor, optamos por utilizar o inibidor da enzima conversora da angiotensina, enalapril, em dose constante de 2.5 mg/dia, em pacientes com proteinúria nefrótica, persistente após o transplante, e com função renal preservada, definida como creatinina < 2 mg% e/ou ausência de sinais de cronicidade (fibrose intersticial ou arteriolosclerose) à biopsia do enxerto. Este grupo compreendeu 23 pacientes, que desenvolveram proteinúria nefrótica em média 24 meses após o transplante. Biopsia renal do enxerto foi realizada em 15/23 pacientes, sendo o

diagnóstico mais freqüente o de glomerulopatia do transplante (n=7), seguida de recidiva de glomeruloesclerose focal e segmentar (n=3), glomerulonefrite membranosa *de novo* (n=3) e glomerulonefrite membrano proliferativa (n=2, 1 recidiva). Nos 8 pacientes restantes, a biopsia renal não foi realizada por problemas técnicos ou o material obtido foi inadequado para diagnóstico.

Após a introdução do enalapril, observamos redução significativa da proteinúria a partir do primeiro mês de tratamento, atingindo níveis inferiores a 3 gramas ao final de 3 meses de tratamento. Neste período de 1 ano, não ocorreu deterioração da função renal em nenhum dos pacientes tratados, bem como a pressão arterial manteve-se estável, assim como a prescrição do número e da dosagem de drogas antihipertensivas. Quando analisamos as variações do hematócrito, notamos queda significativa ao final do terceiro mês de tratamento, com estabilização a partir deste ponto, ao redor de 40%. Esta queda inicial do hematócrito (45% para 40%) após a introdução do enalapril pode ser explicada pela presença de policitemia e, 7/23 pacientes, que evoluíram com normalização do hematócrito. Neste período, foi necessária a suspensão da droga em apenas 1 paciente, após 11 meses de tratamento, por anemia.

Quando comparamos este grupo de pacientes tratados pelo período de 1 ano com o grupo histórico, notamos que ambos são comparáveis em relação à idade, diagnóstico de doença renal primária, tipo de transplante (doador vivo x doador cadáver, imunossupressão utilizada e tempo de aparecimento de proteinúria pós transplante, além de valores de creatinina, pressão arterial média e proteinúria de 24 horas no ponto inicial do tratamento. A comparação entre os grupos após 6 e 12 meses de acompanhamento demonstra claramente que a utilização de baixa dose de enalapril foi eficaz no controle de proteinúria e na proteção da função do rim transplantado. No grupo tratado, a creatinina ao final do primeiro ano era comparável àquela do início do tratamento, correspondendo a cerca de 1/3 da creatinina do grupo controle histórico ao final do mesmo follow-up.

Diferentemente dos demais estudos, não observamos alterações nos níveis pressóricos ou na quantidade de drogas antihipertensivas utilizadas no grupo de pacientes que recebeu iECA. Assim, podemos concluir que a redução da proteinúria, nesta série, ocorreu independente da redução da pressão arterial sistêmica. Neste estudo não analisamos

o efeito do enalapril no fluxo plasmático ou na resistência vascular renal. Em estudo anterior, utilizamos 2.5 mg/dia de enalapril no tratamento de policitemia pós transplante renal, em um grupo de pacientes acompanhados no mesmo serviço. Nestes pacientes não foi observada variação do fluxo plasmático renal (medido por clearance de hippuran), do fluxo sanguíneo ou da resistência vascular renal [MAZZALI et al, 1999] com a utilização de enalapril. Entretanto, sabemos que todas estas medidas são avaliações indiretas da hipertensão glomerular, cujas variações resultando no controle da proteinúria poderiam ser estimadas, de maneira confiável, apenas através de técnicas de micropunção glomerular.

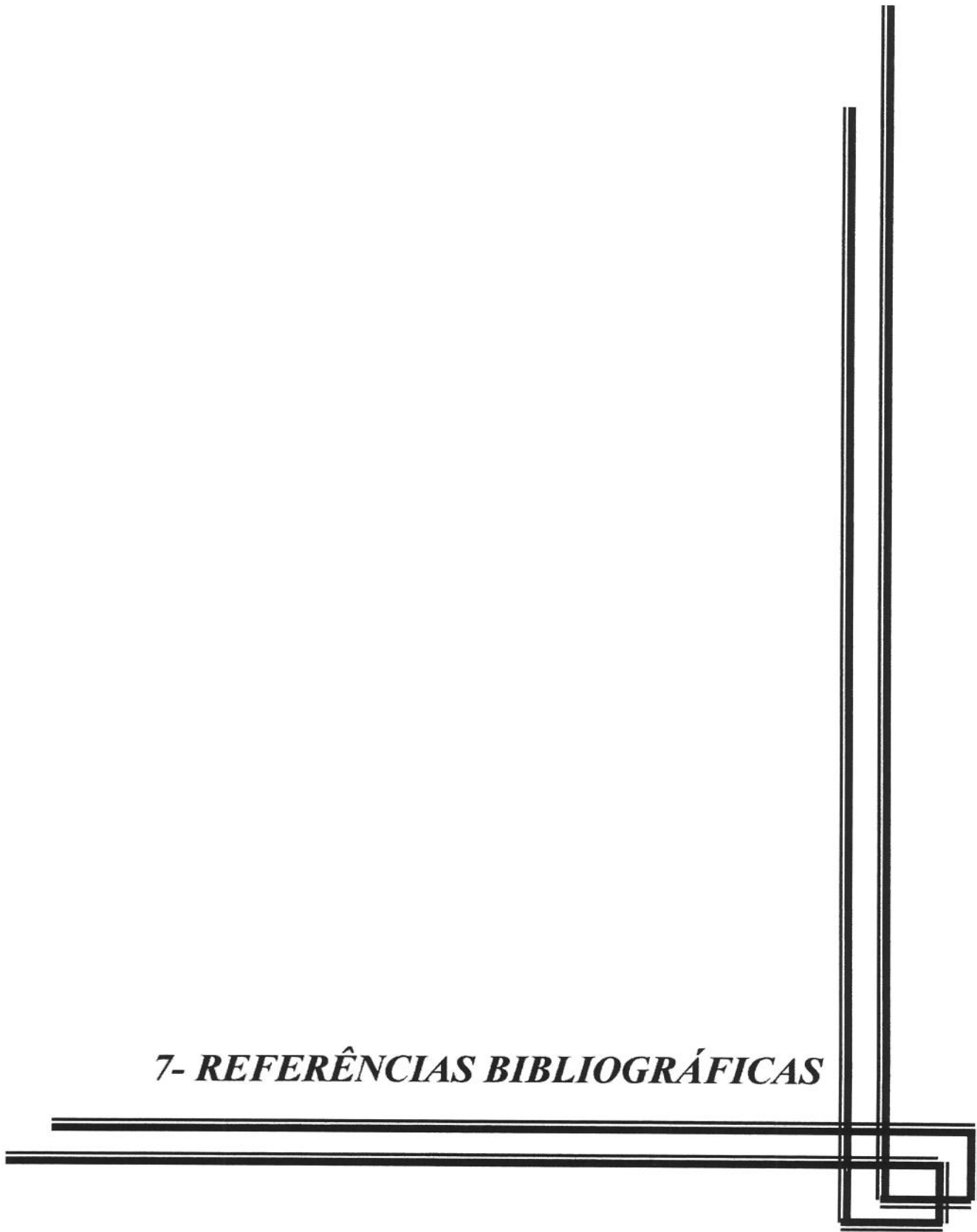
O efeito da baixa dose de iECA no controle da proteinúria, preservando função renal estável pode ser reforçado pela análise dos dados do grupo tratado por 48 meses. Neste grupo, ao final do período de 4 anos, 13/23 pacientes continuavam utilizando enalapril na mesma dosagem inicial. Perda do enxerto ocorreu em 6/23 pacientes, por nefropatia crônica (n=3), recidiva de GESF (n=1), rejeição aguda tardia (n=1) e óbito com rim funcionante (n=1). Em 1 paciente a droga foi suspensa por anemia e piora dos níveis de creatinina sérica. Os 3 pacientes restantes, apesar de continuarem utilizando o enalapril, foram excluídos do protocolo por alteração de imunossupressão, de azatioprina para micofenolato mofetil. Como o MMF também parece ter efeito antiproteinúrico, os dados obtidos nestes indivíduos poderiam dificultar a análise.

Em resumo, no presente estudo demonstramos que a presença de proteinúria persistente, em níveis nefróticos, esteve associada ao pior prognóstico do enxerto, com elevação significativa dos níveis de creatinina no período de 1 ano. Pacientes com características semelhantes, tratados com iECA em baixa dose apresentaram controle da proteinúria, com preservação da função renal, além de baixa incidência de efeitos colaterais, sugerindo que o controle da proteinúria pós transplante protege o enxerto do desenvolvimento da nefropatia crônica, melhorando a sobrevida do enxerto.

6- CONCLUSÕES

1. Proteinúria ocorreu em 40% dos pacientes submetidos ao transplante renal cuja imunossupressão era baseada na utilização de azatioprina, prednisona e ciclosporina.
2. A ocorrência de proteinúria em níveis nefróticos não diferiu entre os esquemas imunossupressores utilizados.
3. Proteinúria persistente, em níveis nefróticos, esteve associada à deterioração da função do enxerto, com elevação de 2.5 vezes o valor da creatinina sérica no intervalo de 12 meses e retorna para tratamento dialítico em média após 40 meses.
4. A utilização de inibidor da enzima conversora da angiotensina, em dose baixa, provou ser eficaz na redução da proteinúria nefrótica, com preservação da função renal.
5. Na dose utilizada, o controle da proteinúria ocorreu independente de variações dos níveis pressóricos, não ocorrendo alteração na prescrição das demais drogas antihipertensivas.
6. Na dose utilizada, houve baixa incidência de efeitos colaterais com necessidade da suspensão da droga, mesmo por períodos prolongados.
7. Apesar do risco de se comparar um grupo tratado com um grupo controle histórico pudemos demonstrar que o controle de proteinúria, mesmo com baixas doses de enalapril, tem efeito protetor na progressão da nefropatia crônica do transplante.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- Ahmad T, Coulthard MG, Eastham EJ. Reversible renal failure due to use of captopril in a renal allograft recipient treated with cyclosporin. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:311-2.
- Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77:1993-2000.
- Barnas U, Mayer G. Glomerular proteinuria in renal transplant patients: Mechanisms and treatment. *Kidney Int* 1997; 52 Suppl 63,S78-S80.
- Barnas U, Schmidt A, Haas M, Oberbauer R, Mayer G. The effects of prolonged angiotensin converting enzyme inhibition on excretory kidney function and proteinuria in renal allograft recipients with chronic progressive transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1822-1824.
- Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi P, Wanser P, Mayer G. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:82-85.
- Bear RA, Aprile M, Sweet J, Cole EH. Proteinuria in renal transplant recipients: Incidence, cause, prognostic importance. *Transplant Proc* 1988; 20:1235-1236.
- Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Perez-Grovas H, Bordes J, Herrera-Acosta J. Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int* 1990; 38: 873-9.
- Borchhardt K, Haas M, Yilmaz N, Oberbauer R, Schmidt A, Barnas U, Mayer G. Low dose angiotensin converting inhibition and glomerular permselectivity in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1997; 52:1622-1625.
- Borchhardt KA, Yilmaz N, Haas M, Mayer G. Renal function and glomerular permselectivity late after living related donor transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 47-51.
- Bernner BM, Hostetter TH, Humes HD. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Engl J Med* 1978; 298:826-833.
- Brenner BM. In renal transplantation one size may not fit then all. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:162-169.

- Briner J: Transplant glomerulopathy. *Appl Pathol* 1987; 5:82-87.
- Brunner FP, Thiel G, Hemle M, Bock BA, Mihatsch MJ. Long term enalapril and verapamil in rats with reduced renal mass, *Kidney Int* 1989; 36:969-977.
- Buchet JP, Roels H, Bernard A Jr, Lauwerys R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. *J Occup Med* 1980; 22: 741-750.
- Busch GJ, Galvanek EV, Reynolds ES. Human renal allografts. Analysis of lesions in long-term survivors. *Hum Pathol* 1971; 12:253-298.
- Butler EA, Flynn FV. The proteinuria of renal tubular disorders. *Lancet* 1958; 2:978-982.
- Camara NO, Nishida S, Silva MS, Pestana JO, Pereira AB, Sesso R, Pacheco-Silva A. Monitoring serum beta 2 microglobulin is useful for detecting patients with increased risk of acute rejection during reduction of immunosuppression. *Transplant Proc* 1998; 30(8): 4158-9.
- Chadban SJ. Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 394-402.
- Charpentier B, Hiesse C, Marchand S, Boubenider S, Durrbach A, Kriaa F. De novo and recurrent diseases: Recurrent glomerulopathies. *Transplant Proc* 1999; 31: 264-266.
- Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, Stubenbord WT, Tapia L, Riggio RR, Stenzel KH, Rubin AL. Kidney transplant nephrotic syndrome. Relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 1980; 18:358-365.
- Cheigh JS, Stenzel KH, Susin M, Rubin AL, Riggio RR, Whitsell JC. Kidney transplant nephritic syndrome. *Am J Med* 1974; 57:730-740.
- Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Han DJ, Yu E. Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathological findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant* 2000; 14:499-504.
- Curtis JJ, Luke RG, Whelchel JD, Diethelm AG, Jones P, Dustan HP. Inhibition of angiotensin converting enzyme in renal transplant recipients with hypertension. *N Engl J Med* 1983; 308:377-381.

First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I, Alexander JW. Proteinuria following transplantation: Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984; 38:607-12.

Glassok RJ, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases, in *The Kidney* (vol 2), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, pp 1397-1400.

Grazi G, Cirami C, Panichi V, Bianchi AM, Parrini M, Baronti A, Cominoto R, Montagnani E, Palla R. Renal effects of enalapril in hypertensive patients with glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:396-8.

Grekas D, Dioudis C, Kalevrosoglou I, Papoulidou F, Goutsaridis N, Alivanis N, Tourkantonis A. Management of moderate to severe hypertension and proteinuria by nifedipine retard and perindopril after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1995; 44: 299-302.

Guttman RD. Recurrent and de novo glomerulonephritis in post-renal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28:1168.

Habib R, Broyer M. Clinical significance of allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 1993; 44(Suppl 43): S95-S98.

Hamburger J, Crosnier J, Dormont JA. Observations in patients with a well tolerated homotransplanted kidney. *Ann NY Acad Sci* 1964; 120:558-577.

Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablin D. Improved graft survival after renal transplantation in United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-12.

Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, Johnson CP, First MR, Roza AM, Adams MB. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: A report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:928-931.

Harlan WR, Holden KR, Williams MG, Hume DM. Proteinuria and nephrotic syndrome associated with chronic rejection of kidney transplants. *N Engl J Med* 1967; 277: 769-76.

Heeg JE, de Jong P, Van der Hern G, de Zeeuw D. Reduction of proteinuria by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1987; 32:78-83.

- Heeg JE, de Jong P, Van der Hem G, de Zeeuw D. Efficacy and variability of antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36: 272-279.
- Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplants recipients. *Nephron* 1997; 75:160-165.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalan MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1991; 241:F85-93.
- Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994; 46:266-279.
- Hoyer J, Preuss R, Riek R, Fricke L, Steinhoff J. Quantitative determination of urine proteins: a rapid, noninvasive, sensitive and inexpensive method to monitor renal grafts. *Transplant Proc* 1995; 27(5):2571-2.
- Hsu HC, Suzuki Y, Churg J, Grisman E. Ultrastructure of transplant glomerulopathy. *Histopathology* 1980; 4:351-367.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeew D, Shahinfar S, Ruggenti P, Remuzzi G, Levey AS. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60:1131-1140.
- Kaysen GA, Myers BD, Couser WG, Rabkin R, Felts JM. Mechanisms and consequences o proteinuria. *Lab Invest* 1986; 54: 479-98.
- Kaysen GA. Proteinuria and nephrotic Syndrome. Schrier RW: Renal and Electrolyte Disorders, 5th ed. Lippincott-Raven, New York, 1997, pp640-684.
- Kaysen GA. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13:347-359.
- Kaysen GA, Jones H, Martin V, Hutchison F. A low-protein diet restricts albumin synthesis in nephrotic rats. *J Clin Invest* 1989; 83:1623.

- Kloke HJ, Wetzels JFM, van Hamersvelt HW, Koene RA, Huysmans FT. Angiotensin-converting enzyme and the combination of a beta-blocker and a diuretic are equally effective in lowering proteinuria in patients with glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:808-813.
- Laurent J, Philippon C, Lagrue G, Laurent G, Weil B, Rosloker G. Proteinuria selectivity index – prognostic value in lipid nephrosis and related diseases. *Nephron* 1993; 65:185-9.
- Lemstrom K, Koskinen P, Hayry P. Molecular mechanisms of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1995; 52:S2-10.
- Levey AS, Madaio MP, Perrone RD. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis and renal biopsy. In Brenner & Rector, The Kidney 4th Edition, 1991: 919-68, WB Saunders Company.
- Lindquist RR, Guttman RD, Merrill JP, Dammin GJ. Human renal allografts. Interpretation of morphologic and immunohistochemical observations. *Am J Pathol* 1968; 53:851-881.
- Lufft V, Kliem V, Hamkens A, Bleck JS, Eisemberger U, Pettersen R, Ehlerding G, Mascheck H, Pichlmayr R, Brunkhorst R. Antiproteinuric efficacy of fosinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. *Clin Transpl* 1998; 12:409-415.
- Mackenzie HS, Azuma H, Rennke HG, Tilney NL, Brenner BM. Renal mass as a determinant of late allograft outcome: Insights from experimental studies in rats. *Kidney Int* 1995; 48:S38-42.
- Mallick NP & Short CD. The clinical approach to haematuria and proteinuria, in Oxford Textbook of Clinical Nephrology (Vol 1), edited by Cameron S, London, Oxford University Press, pp227-240, 1992.
- Maryniak RK, First MR, Wess MA. Transplant glomerulopathy: Evolution of morphologically distinct changes. *Kidney Int* 1985; 27:799-806.
- Massy ZA, Guijarro C, Kazizke BL. Clinical predictors of chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1995; 48(S52):S85-88.

- Massy ZA, Guijarro C, Wiedrkehr MR, Ma JZ, Kazizke BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and non-immunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49:518-524.
- Mathew TH. Nephrotic syndrome following transplantation, in *The Nephrotic Syndrome*, edited by Cameron JS, Classcock RJ, New York, Dekker, 1988, pp805-847.
- Mathew TH, Kincaid-Smith P, Vikraman P. Risks of vesicoureteral reflux in the transplanted kidney. *N Engl Med J* 1977; 297:414-418.
- Mazzali M, Alves Filho G, Ribeiro Alves MAVF, Lopes de Faria JB. Comparative study of two protocols by living related renal transplantation: donor specific transfusion versus cyclosporine. *Transplant Proceed* 1995; 27:1832-1833.
- Mazzali M, Filho GA. Use of aminophylline and enalapril in posttransplant polycythemia. *Transplantation* 1998; 65:1461-4.
- Mazzali M, Ribeiro Alves MA, Alves Filho G. Percutaneous renal graft biopsy: a clinical, laboratory and pathological analysis, *São Paulo Med J* 1999; 117:57-67.
- Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 1989;31:752-9.
- Michielsen P. Recurrence of the original disease: Does this influence renal graft failure? *Kidney Int* 1995; 48(S52): S79-84.
- Michielsen P, Vanrenterghem Y. Use of NSAIDs in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:2087-2088.
- Mihatschi MJ, Antonovych T, Bohman SO, Habib R, Helmchen U, Noel LH, Olsen S, Sibley RK, Kemeny E, Feutren G. Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 1994; 41:23-32.
- Mihatsch MJ, Morozumi K, Strom EH, Ryffel B, Gudat F, Thiel G. Renal transplant morphology after long term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 1995; 27:39-42.
- Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1995; 48:S63-9.
- Mimran A, Ribstein J. Angiotensin converting enzyme inhibitors and renal function. *J Hypertension* 1989; 7(Suppl 5):S3-9

- Mulherm JG, Lipkowitz GS, Braden GL, Madden RL, O'Shea MH, Harvilchuck H, Guarnera JM, Germain MJ. Association of post renal transplant erythrocytosis and microalbuminuria: response to angiotensin converting enzyme inhibition. *Am J Nephrol* 1995; 15: 218-322.
- Murray BM, Venuto RC, Kohli R, Cunningham EE. Enalapril associated acute renal failure in renal transplants: possible role of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1990; 1990; 16:66-9.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 699-705.
- Neumayer HH, Kienbaum M, Graf S, Schreiber M, Mann JFE, Luft FC. Prevalence and long term outcome of glomerulonephritis in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 320-5.
- Oberbauer R, Haas M, Regele H, Barnas U, Schmidt A, Mayer G. Glomerular permselectivity in proteinuric patients after kidney transplantation. *J Clin Invest* 1995; 96:22-29.
- Olsen S, Bohman SO, Petersen VP. Ultrastructure of the glomerular basement membrane in long term renal allograft with transplant glomerular disease. *Lab Invest* 1979; 30:176-189.
- O'Meara J, Green A, Carmody M, Donohoe J, Campbell E, Browne O, Walshe J. Recurrent glomerulonephritis in renal transplants: fourteen years experience. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 730-4.
- Opelz G, for the Collaborative transplant study. Strength of HLA-A, HLA-B and HLA-Dr mismatches in relation to short and long term kidney graft survival. *Transplant Int* 1991; 5: S621-4.
- Oppenheimer F, Flores R, Cofan F, Campistol JM, Ochs J, Ricart MJ, Viladelli J, Toregrosa JV, Darnell A, Carretero P. Treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in renal transplantation with proteinuria. *Transplant Proc* 1995; 27: 2235-6.
- Ota Z, Shikata K, Ota K. Nephrotic tunnels in glomerular basement membrane as revealed by a new electron microscopic method. *J Am Nephrol* 1994; 4: 1965-73.

- Pacheco Silva A, Nishida N, Silva MS, Ramos OL, Ajzen H, Pestana JO, Pereira AB. Increased production of beta 2 microglobulin in stable renal transplant patients. *Transplantation* 1995; 59: 914-7.
- Pardo Mindán FJ, Salinas Madrigal L, Idoate M, Garola R, Sola I, French M. Pathology of renal transplantation. *Semin Diag Pathol* 1992; 9: 185-99.
- Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br J Med* 1998; 297:1086-91.
- Paul LC. Chronic renal transplants loss. *Kidney Int* 1995; 47:1491-1499.
- Paul LC, Benedicktsson H. Post transplant hypertension and chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 1995; suppl52: S34-37.
- Peddi VR, Dean DE, Hariharan S, Cavallo T, Schroeder TJ, First MR. Proteinuria following renal transplantation correlation with histopathology and outcome. *Transplan Proc* 1997; 29: 101-103.
- Pesavento TE, Casio FG, Falkenheim ME, Ferguson RM. Successful treatment of post transplant membranous nephropathy (TxMgn) with mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: A4926.
- Petersen VP, Olsen TS, Kissmeyer-Nielsen S, Bohman SO, Hansen HE, Hansen ES, Skov PE, Solling K. Late failure of human renal transplants. *Medicine* 1975; 54:45-71.
- Piscator M. Early detection of tubular dysfunction. *Kidney Int* 1991;34:S15-17.
- Porter KA, Dosseter JB, Marchioro TL, Peart WS, Rendall JM, Starzl TE, Terazaki PI. Human renal transplants. Glomerular changes. *Lab Invest* 1967; 16:153-181.
- Praga M, Borstein B, Andres A, Arenas J, Olié A, Montoya C, Ruilope LM, Rodicio JL. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin-converting inhibitor. *Am J Kidney Dis* 1991;17:330-338.
- Roats CJI, VanDenBorn J, Berden JHM. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance to proteinuria. *Kidney Int* 2000; 57:385-400.

- Reams JP, Bauer JH. Effect of lisinopril monotherapy on renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:499-507.
- Rell K, Linde J, Morzycka-Michalick M, Gaciong Z, Lao M. Effect of enalapril on proteinuria after kidney transplantation. *Transplant Int* 1993; 6: 213-217.
- Remuzzi G, Perico N. Cyclosporine induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int* 1995; 48: S7-74.
- Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, Van Gelder T, Zietze R, Ijzerman JNM, Weimar W. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438-44.
- Rosenberg ME, Salahudeen AK, Hostetter TH. Dietary protein and renin angiotensin system in chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1995; 52: S102-6.
- Rowlands DT Jr, Hill GS, Zmijewski CM. The pathology of renal homograft rejection. *Am J Pathol* 1976; 85: 774-804.
- Salahudeen AK, Hostetter TH, Raatz SK, Rosenberg ME. Effects of dietary protein in patients with chronic renal transplant rejection. *Kidney Int* 1992; 41: 183-90.
- Savin VJ. Mechanisms of proteinuria in noninflammatory glomerular diseases. *Am J Kidney Dis* 1993; 31: 347-362.
- Schentag JJ, Suftin TA, Plaut ME, Jusko WJ. Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary B2-microglobulin. *J Med* 1978; 9: 201-210.
- Shapiro RS, Deshmukh A, Kropp K. Massive post transplant proteinuria. *Transplantation* 1976; 22(5): 489-
- Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson J. Protein-creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J* 1983; 287: 929-32.
- Salez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Calvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, et al. International standardization of criteria for histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44(2): 411-422.

- Sollinger HW. Mycophenolate mofetil. *Kidney Int* 1995; 48: S14-17.
- Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:56-63.
- Sumpio BE & Hayslett JPH. Renal handling of proteins in normal and disease states. *Q J Med* 1985; 57:611-635.
- Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEi to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57:1803-7.
- Tapp DC, Copley JB. Effect of red blood cell lysis on protein quantitation in hematuric states. *Am J Nephrol* 1988; 8:190-3.
- Taylor KJW, Morse SS, Rigsby CM, Bia M, Schiff. Vascular complications in renal allografts: detection with duplex Doppler ultrasound. *Radiology* 1987; 162:31-38.
- Tencer J, Torffvit O, Thysell H, Rippe B, Grubb A. Proteinuria selectivity index based upon α -2 macroglobulin or Ig M is superior to the Ig G based index differentiating glomerular diseases. *Kidney Int* 1998; 54:2098-2105.
- Trandl O, Falger S, Reading S, Banyai M, Liebisch B, Gisinger J, Templ E, Mayer G, Kovarik J. The effects of lisinopril on renal function in proteinuric renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55:1039-1313.
- Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, van Buren C, Kerman RH, Kahan BD. Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 35-41.
- Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs. Hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; 35:654.
- Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A, Ichikawa I. Effects of hypertensives drugs on glomerular morphology. *Kidney Int* 1989; 36:626-635.
- Zollinger HU, Moppert J, Thiel G, Rohr HP. Morphology and pathogenesis of glomerulopathy in cadaver kidney allografts treated with antilymphocyte globulin. *Curr Top Pathol* 1973; 57:1-48.

8- APÊNDICES

Apêndice 1- Características dos pacientes do grupo tratamento

	SEXO	IDADE	DOENÇA BASE	INICIO PROT	BIOPSI A PÓS	CYA	DOADOR	CAUSA DE PERDA
ARS	M	48	GNC	1	GNTX	Sim	Cad	Nef.Cron.
MA	M	30	INDET	40	GNTX	Sim	Cad	
MCO	M	28	INDET	57	GNTX	Sim	Cad	
MJBS	F	35	GNMP	2	GNTX	Sim	Vivo	RCA Nef.Cron.
MJSB	F	33	LES	41	GNTX	Sim	Cad	
RAC	F	35	INDET	1	GNTX	Sim	Vivo	Recidiva
SLC	M	30	GNC	104	GNTX	Não	Vivo	
AA	M	41	GESF	1	GESF	Não	Vivo	
MAS	F	39	GNC	3	GESF	Sim	Cad	
VLS	F	17	GESF	1	GESF	Sim	Vivo	
EF	M	34	GNMP	7	GNMP	Sim	Vivo	Nef.Cron.
JMSF	M	25	Crescentica	23	GNMP	Sim	Vivo	
ANM	F	43	INDET	18	GNM	Sim	Cad	
GLZ	M	35	GNC	19	GNM	Sim	Cad	
MEM	F	23	PNC	28	GNM	Sim	Cad	
CRBL	M	43	INDET	2	NR	Não	Vivo	Óbito
ECC	M	38	GNC	1	NR	Sim	Cad	
HRP	M	45	INDET	28	NR	Sim	Vivo	
MN	M	33	INDET	47	NR	Sim	Vivo	
MRAB	M	25	Vasculite	15	NR	Sim	Vivo	
NRS	M	55	GNMP	65	NR	Sim	Vivo	
NSV	F	46	INDET	3	NR	Sim	Cad	
RTM	F	30	GESF	16	NR	Não	Vivo	
Média		35		27.1				
EP		2		26.7				

Legendas: GNTX= glomerulopatia do transplante, GESF= glomeruloesclerose focal e segmentar, GNMP= glomerulonefrite membrano proliferativa, GNM= glomerulonefrite membranosa, NR= não realizada.

Apêndice 2- Proteinúria de 24 horas (gramas/dia) - Grupo Tratamento – 1 Ano de Acompanhamento

	Pré	mês1	mês3	mês6	mês9	mês12
ARS	12.2	6.4	1.6	2.3	4.1	3.0
MA	15.5	6.6	5.5	6.6	3.1	7.1
MCO	8.4	1.7	2.1	ZERO	ZERO	ZERO
MJBS	11.2	5.3	4.8	4.2	4.8	SUSP
MJSB	3.7	4.6	3.0	0.7	1.0	ZERO
RAC	8.5	2.9	0.9	ZERO	ZERO	ZERO
SLC	6.3	2.8	2.9	2.9	4.9	5.1
AA	20.0	19.5	17.2	22.1	24.1	21.1
MAS	3.0	1.7	1.0	0.6	0.2	ZERO
VLS	3.9	2.7	1.7	0.9	0.6	0.3
EF	5.1	3.9	2.8	1.8	1.8	1.7
JMSF	6.4	8.4	3.1	0.8	1.3	3.1
ANMM	7.7	7.2	10.9	13.1	9.3	1.7
GLZ	5.5	1.5	ZERO	ZERO	ZERO	ZERO
MEM	6.9	5.7	6.8	3.4	3.6	4.3
CRBL	7.3	5.4	4.5	0.5	2.0	1.4
ECC	3.8	1.6	1.3	1.1	2.0	2.0
HRP	4.9	2.5	0.4	1.3	0.8	0.6
MN	3.2	1.9	0.8	1.8	0.9	1.9
MRAB	6.6	4.3	4.5	5.7	4.8	1.3
NRS	3.7	1.4	1.7	1.9	1.9	2.0
NSV	13.6	7.8	5.6	1.8	2.6	1.3
RTM	4.0	3.6	2.7	3.4	2.8	2.8
Média	7.4	4.8	3.7	3.3	3.3	2.8
DP	4.4	3.9	3.8	5.0	5.0	4.4
EP	0.9	0.8	0.8	1.0	1.0	0.9

Apêndice 3- Creatinina Sérica (mg/dl) - Grupo Tratamento – 1 Ano de Seguimento

	Pré	mês1	mês3	mês6	mês9	mês12
ARS	0.9	1.2	1.3	1.8	2.0	2.0
MA	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1
MCO	1.0	1.2	1.1	1.0	1.2	1.0
MJBS	1.7	1.7	1.5	1.6	2.0	1.9
MJSB	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
RAC	2.0	1.6	1.5	1.5	1.5	1.4
SLC	1.4	1.6	1.6	1.6	1.3	1.6
AA	1.6	1.3	1.6	1.6	1.7	2.0
MAS	1.3	1.8	1.8	1.9	2.0	2.0
VLS	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0	1.1
EF	1.5	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4
JMSF	1.8	1.8	1.5	1.9	1.7	1.8
ANMM	1.4	1.4	1.3	1.4	1.4	1.5
GLZ	1.5	1.4	1.2	1.4	1.5	1.4
MEM	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8
CRBL	1.1	1.2	0.8	1.0	0.9	1.3
ECC	2.0	2.0	2.1	1.9	1.9	1.9
HRP	1.6	1.6	1.5	1.7	1.4	1.6
MN	0.9	0.9	1.0	0.8	0.8	0.8
MRAB	1.4	1.3	1.6	1.8	1.4	1.4
NRS	1.2	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2
NSV	0.9	1.1	1.1	1.1	1.2	1.3
RTM	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7
Média	1.3	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4
DP	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4
EP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Apêndice 4- Pressão arterial média (mmHg) - Grupo Tratamento – 1 Ano de Seguimento

	Pré	mês1	mês3	mês6	mês9	mês12
ARS	120.0	120.0	103.3	103.3	120.0	106.6
MA	113.3	113.3	106.6	96.6	93.3	106.6
MCO	120.0	113.3	96.6	83.3	83.3	93.3
MJBS	103.3	103.3	146.6	103.3	133.3	133.3
MJSB	113.3	116.6	106.6	106.6	113.3	93.3
RAC	120.0	103.3	103.3	86.6	143.3	123.3
SLC	96.6	96.6	116.6	106.6	106.6	106.6
AA	106.6	103.3	103.3	116.6	116.6	120.0
MAS	130.0	120.0	120.0	113.3	133.3	120.0
VLS	83.3	83.3	93.3	93.3	86.6	83.3
EF	100.0	103.3	103.3	110.0	110.0	106.6
JMSF	123.3	103.3	106.6	76.6	106.6	106.6
ANMM	93.3	70.0	83.3	106.6	103.3	103.3
GLZ	106.6	96.6	96.6	120.0	110.0	103.3
MEM	130.0	93.3	106.6	100.0	93.3	106.6
CRBL	96.6	100.0	113.3	116.6	110.0	116.6
ECC	116.6	103.3	93.3	96.6	96.6	93.3
HRP	113.3	113.3	106.6	106.6	111.6	83.3
MN	113.3	126.6	126.6	130.0	116.6	123.3
MRAB	106.6	110.0	93.3	96.6	96.6	96.6
NRS	110.0	103.3	103.3	133.3	136.6	103.3
NSV	123.3	130.0	123.3	123.3	110.0	110.0
RTM	110.0	110.0	86.6	113.3	93.3	96.6
Média	110.8	105.9	106.6	106.5	109.9	105.9
DP	11.8	13.4	14.0	14.3	16.0	12.8
EP	2.4	2.9	2.9	2.9	3.3	2.7

Apêndice 5- Pressão arterial sistólica (mmHg) - Grupo Tratamento – 1 Ano de Seguimento

	Pré	Mês1	mês3	mês6	mês9	mês12
ARS	160	160	130	130	150	140
MA	140	140	140	130	130	140
MCO	160	150	130	110	110	120
MJBS	130	130	180	130	180	180
MJSB	140	150	140	140	140	120
RAC	160	130	130	120	190	170
SLC	130	130	170	140	140	140
AA	140	130	130	150	150	160
MAS	170	160	160	160	180	160
VLS	110	110	120	120	120	110
EF	140	130	130	150	140	140
JMSF	170	130	130	110	140	130
ANMM	120	90	110	140	130	130
GLZ	130	130	130	180	150	130
MEM	170	120	140	120	120	140
CRBL	130	140	160	150	150	160
ECC	150	130	120	130	130	120
HRP	140	140	130	140	135	110
MN	160	180	180	210	150	150
MRAB	140	150	120	130	130	130
NRS	150	130	150	160	190	130
NSV	170	170	170	170	150	150
RTM	130	130	120	140	120	130
Média	145.2	137.4	140.0	141.7	144.6	138.7
DP	17.3	19.4	20.1	23.3	22.2	18.4
EP	3.6	4.0	4.3	4.9	4.6	3.8

Apêndice 6- Pressão arterial diastólica (mmHg) - Grupo Tratamento – 1 Ano de Seguimento

	Pré	Mês1	mês3	mês6	mês9	mês12
ARS	100	100	90	90	105	90
MA	100	100	90	80	90	90
MCO	100	95	80	70	70	80
MJBS	90	90	130	90	110	110
MJSB	100	100	90	90	100	80
RAC	100	90	90	70	120	100
SLC	80	80	90	90	90	90
AA	90	90	90	100	100	100
MAS	110	100	100	90	110	100
VLS	70	70	80	80	70	70
EF	80	90	90	90	90	90
JMSF	100	90	80	60	90	95
ANMM	80	60	70	90	90	90
GLZ	95	80	80	90	90	90
MEM	110	80	90	90	80	90
CRBL	80	80	90	100	90	95
ECC	100	90	80	80	80	80
HRP	100	100	95	90	100	70
MN	90	100	100	90	100	110
MRAB	90	90	80	80	80	80
NRS	90	90	90	120	110	90
NSV	100	110	100	100	90	90
RTM	100	100	70	100	80	80
Média	93.7	90.2	88.9	88.3	92.9	89.6
DP	10.2	11.3	12.2	12.3	13.0	10.5
EP	2.1	2.4	2.6	2.6	2.7	2.2

Apêndice 7- Hematócrito (%) - Grupo Tratamento – 1 Ano de Seguimento

	Pré	Mês1	Mês3	mês6	mês9	mês12
ARS	47.0	41.2	37.7	39.1	39.0	34.2
MA	56.6	53.5	45.8	50.1	45.2	48.9
MCO	50.1	43.3	43.3	43.0	44.5	43.2
MJBS	35.3	35.2	35.4	31.4	34.0	33.1
MJSB	39.9	38.9	35.5	34.6	32.9	43
RAC	40.1	39.3	41.1	40.8	45.7	42.8
SLC	40.0	39.9	36.2	38.1	39.4	37.9
AA	37.8	39.0	41.1	40.3	41.5	43.2
MAS	44.0	44.3	44.0	40.6	40.8	43.1
VLS	44.4	42.5	39.0	41.4	41.5	34.4
EF	56.4	48.8	31.0	46.5	41.5	46.4
JMSF	32.2	31.3	27.8	24.6	29.1	32.3
ANMM	57.7	52.4	55.4	58.3	51.4	55.2
GLZ	40.9	41.3	40.1	39.6	35.0	38.1
MEM	42.6	41.1	41.1	39.1	41.7	45.6
CRBL	52.9	54.9	53.9	44.4	48.0	43.0
ECC	45.5	37.9	35.2	35.2	41.5	34.7
HRP	53.8	52.7	41.7	46.0	51.2	45.2
MN	43.4	43.3	42.2	46.0	43.7	43
MRAB	45.7	49.3	40.0	45.0	39.9	37.4
NRS	47.8	47.0	44.8	48.6	41.5	47.0
NSV	37.1	36.9	34.2	41.1	34.0	43
RTM	53.0	48.4	43.2	44.9	45.1	46.9
Média	45.4	45.6	40.8	41.7	41.2	41.8
DP	7.2	6.3	6.3	6.8	5.6	5.7
EP	1.5	1.3	1.3	1.4	1.2	1.2

Apêndice 8- Características dos pacientes do grupo Histórico

	SEXO	IDADE	DOENÇA BASE	INICIO PROT	BIOPSIA	1/2VIDA (meses)	CYA	DOADOR	CAUSA
ABB	M	48	Indeterminada	1	GNTX	16	sim	Cad	GNTX
BAC	M	34	GNC	1	GNTX	15	sim	Vivo	GNTX
GCT	M	26	Indeterminada	38	GNTX	79	sim	Cad	GNTX
JVF	M	14	Indeterminada	14	GNTX	63	sim	Vivo	GNTX
LJA	M	30	GNC	1	GNTX	38	sim	Vivo	GNTX
WNS	M	24	Indeterminada	5	GNTX	36	sim	Cad	GNTX
JBG	M	30	Indeterminada	16	GESF	37	sim	Vivo	nef.cron
JCS	M	30	GESF	1	GESF	26	sim	Vivo	Recidiva
JFS	M	30	Indeterminada	1	GESF	77	não	Vivo	nef.cron
PCMC	M	28	GESF	13	GESF?	26	sim	Cad	Recidiva
RCM	M	27	GESF	1	GESF	13	não	Vivo	Recidiva
WJS	M	28	Indeterminada	20	GESF	46	sim	Cad	nef.cron
WRQ	M	28	GESF-retx	4	GESF	20	sim	Cad	Recidiva
AMJS	F	31	Gn Crescentia	68	GNMP	131	não	Vivo	GNMP
EFJ	M	23	GNC	18	GNMP	26	não	Cad	GNMP
JBF	M	37	GNC	1	GNMP	23	sim	Vivo	nef.cron
JLBN	M	34	GNMP	37	GNMP	24	não	Vivo	Recidiva
JMC	M	23	GNM	26	GNMP	64	não	Vivo	GN
CAS	M	26	GNC	12	GNM	20	sim	Vivo	nef.cron
RC	M	50	PNC	8	GNM	45	não	Vivo	GNM
JS2	M	46	Indeterminada	1	NR	15	sim	Cad	nef.cron
Média		30.8		13.7					
EP		1.8		3.7					

Legendas: GNTX= glomerulopatia do transplante, GESF= glomeruloesclerose focal e segmentar, GNMP= glomerulonefrite membrano proliferativa, GNM= glomerulonefrite membranosa, NR= não realizada.

Apêndice 9- Proteinúria de 24 horas (gramas/dia) - Grupo Histórico-1 Ano de Seguimento

	Pré	Mês 6	Mês 12
ABB	3.8	4.0	10.8
BAC	10.2	12.0	10.1
GCT	4.8	3.9	3.5
JVF	4.6	4.8	4.0
LJA	23.5	11.7	23.2
WNS	7.8	4.4	4.7
JBG	3.1	5.9	10.0
JCS	14.9	10.9	13.5
JFS	6.3	11.5	8.1
PCMC	7.7	8.9	7.6
RCM	12.5	8.3	3.1
WJS	4.1	4.7	3.9
WRQ	4.3	4.9	8.6
AMJS	3.8	3.0	3.0
EFJ	5.2	7.4	5.4
JBF	7.5	5.9	10.3
JLBN	4.7	8.2	5.0
JMC	5.6	5.9	2.1
CAS	11.9	4.1	6.4
RC	3.3	2.0	2.9
JS2	7.0	6.4	3.0
Média	7.4	6.6	7.1
DP	4.9	2.9	4.9
EP	1.1	0.7	1.1

Apêndice 10- Creatinina sérica (mg/dl) - Grupo Histórico-1 Ano de Seguimento

	Pré	Mês 6	Mês 12
ABB	0.9	1.6	2.4
BAC	1.8	2.4	5.7
GCT	1.6	3.3	3.3
JVF	1.9	2.5	3.5
LJA	1.0	1.0	0.9
WNS	1.5	1.9	2.0
JBG	1.9	2.0	4.5
JCS	1.2	1.4	3.1
JFS	1.8	1.8	1.5
PCMC	1.5	1.9	3.8
RCM	1.2	3.1	7.1
WJS	1.9	2.4	2.7
WRQ	1.2	1.2	2.3
AMJS	1.0	0.9	1.0
EFJ	1.5	2.8	4.8
JBF	0.7	1.4	2.5
JLBN	0.9	1.3	3.1
JMC	1.0	1.3	1.4
CAS	1.3	1.8	2.1
RC	0.9	1.0	1.5
JS2	0.8	3.0	6.7
Média	1.3	1.9	3.1
DP	0.4	0.7	1.8
EP	0.1	0.2	0.4

Apêndice 11- Pressão Arterial Média (mmHg) - Grupo Histórico-1 Ano de Seguimento

	Pré	Mês 6	Mês 12
ABB	100.0	96.6	133.3
BAC	90.0	113.3	133.3
GCT	120.0	103.3	136.3
JVF	113.3	146.6	133.3
LJA	113.3	93.3	113.3
WNS	106.6	123.3	110.0
JBG	96.6	106.6	100.0
JCS	123.3	106.6	110.0
JFS	96.6	93.3	103.3
PCMC	103.3	110.0	163.3
RCM	103.3	146.6	120.0
WJS	103.3	96.6	106.6
WRQ	116.6	96.6	113.3
AMJS	93.3	93.3	96.6
EFJ	103.3	103.3	110.0
JBF	113.3	120.0	133.3
JLBN	120.0	116.6	133.3
JMC	110.0	103.3	106.6
CAS	110.0	110.0	96.6
RC	103.3	110.0	123.3
JS2	120.0	140.0	146.6
Média	107.6	110.9	120.1
DP	9.5	16.5	17.7
EP	2.1	3.6	3.9



Apêndice 12- Pressão Arterial Sistólica (mmHg) - Grupo Histórico

	Pré	Mês 6	Mês 12
ABB	140	130	200
BAC	150	160	170
GCT	160	140	170
JVF	150	200	180
LJA	130	120	150
WNS	140	170	150
JBG	130	140	140
JCS	190	140	140
JFS	130	120	130
PCMC	140	170	230
RCM	140	180	160
WJS	130	130	140
WRQ	140	130	160
AMJS	120	120	130
EFJ	140	140	150
JBF	160	170	160
JLBN	160	150	180
JMC	140	130	130
CAS	150	150	130
RC	140	150	150
JS2	160	180	200
Média	144.8	148.6	159.5
DP	15.4	22.7	26.7
EP	3.4	4.9	5.8

Apêndice 13- Pressão Arterial Diastólica (mmHg) - Grupo Histórico

	Pré	Mês 6	Mês 12
ABB	80	80	100
BAC	60	90	120
GCT	100	90	120
JVF	95	120	110
LJA	105	80	95
WNS	90	100	90
JBG	90	95	80
JCS	90	90	95
JFS	80	80	90
PCMC	90	80	130
RCM	90	130	100
WJS	90	80	90
WRQ	100	80	90
AMJS	80	80	80
EFJ	90	90	90
JBF	90	95	120
JLBN	100	100	110
JMC	95	90	95
CAS	90	90	90
RC	90	90	110
JS2	100	120	120
Média	90.2	92.9	101.2
DP	9.7	14.4	14.6
EP	2.1	3.2	3.2

Apêndice 14- Hematócrito (%) - Grupo Histórico

	Pré	Mês 6	Mês 12
ABB	45.3	44.5	34.5
BAC	21.6	51.0	46.8
GCT	46.7	35.8	42.0
JVF	42.0	37.0	33.1
LJA	37.8	55.0	55.4
WNS	28.7	34.4	36
JBG	49.5	42.4	26.7
JCS	32.0	37.0	42.5
JFS	45.1	36.4	39.5
PCMC	40.8	44.1	21.5
RCM	29.8	36.1	22.6
WJS	34.4	36.1	26.7
WRQ	41.7	45.8	33.0
AMJS	54.0	39.8	51.0
EFJ	35.4	30.5	17.0
JBF	46.4	47.9	38.0
JLBN	32.0	37.9	34.0
JMC	48.0	38.8	43.2
CAS	44.9	37.0	37.0
RC	46.2	44.8	44.6
JS2	47.2	47.0	41.1
Média	40.5	40.9	36.5
DP	8.3	6.1	9.8
EP	1.8	1.3	2.1

Apêndice 15- Proteinúria de 24 horas (gramas/dia) – Seguimento de 4 anos

	Pré	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Interrupção
ARS	12.2	2.95					Nefropatia crônica
MEM	6.9	3.9					Anemia
MJBS	5.3	4.7					Nefropatia crônica
NSV	13.6	2.6					Óbito
AA	19.5	21.1	12.6				Recidiva GESF
JMSF	6.4	3.1	Zero				Nefropatia crônica
MCO	8.4	Zero	Zero				Rejeição aguda
RTM	4.0	1.12	0.64				Conversão MMF
VLS	2.91	0.36	0.34				Conversão MMF
GLZ	6.0	1.25	0.8	0.5			Conversão MMF
ANMM	7.7	5.8	2.77	1.74	1.39		
MA	15.5	5.1	0.8	2.1	1.69		
MJSB	3.7	1.08	0.12	0.31	0.6		Gravidez
NRS	3.7	2.4	1.9	1.12	0.6		
SLC	6.3	1.61	1.47	1.4	1.8	1.2	
CRBL	7.3	1.4	1.8	2.4	2.6	0.3	
ECC	3.8	2.0	1.8	2.3	0.9	2.0	Anemia 6 anos
EF	5.1	Zero	2.2	1.2	0.4	1.0	
HRP	4.9	0.6	0.3	0.2	0.2	0.9	
MAS	3.0	0.6	0.24	0.47	0.96	1.4	
MN	3.2	1.9	1.9	1.9	1.9	1	
MRAB	6.6	4.9	0.11	Zero	Zero	Zero	
RAC	8.5	Zero	Zero	Zero	0.6	1.6	
Média	7.4	2.9	1.57	1.15	1.09	1.02	
DP	4.3	4.3	2.8	0.9	0.77	0.67	
EP	0.9	0.2	0.6	0.2	0.20	0.21	

Apêndice 16- Creatinina Sérica (mg/dl) – Grupo Tratamento - 4 anos de acompanhamento

	Pré	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Interrupção
ARS	0.9	1.9					Nefropatia crônica
MEM	0.8	0.8					Anemia
MJBS	1.6	1.9					Nefropatia crônica
NSV	0.9	1.3					Óbito
AA	1.35	2.0	3.3				Recidiva GESF
JMSF	1.8	1.8	1.9				Nefropatia crônica
MCO	1.1	1.0	1.0				Rejeição aguda
RTM	0.8	0.8	0.8				Conversão MMF
VLS	1.17	1.12	0.97				Conversão MMF
GLZ	1.3	1.4	1.4	1.5			Conversão MMF
ANMM	1.3	1.6	2	2.5	2.6		
MA	1.1	1.0	1.2	1.4	1.1		
MJSB	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0		Gravidez
NRS	1.24	1.25	1.15	1.06	1.56		
SLC	1.4	1.4	1.3	1.4	1.6	1.5	
CRBL	1.2	1.2	0.9	1.1	1	0.9	
ECC	2.0	1.9	1.7	1.9	2.0	3.0	Anemia 6 anos
EF	1.4	1.1	1.3	1.3	1.6	2.7	
HRP	1.6	1.6	1.3	1.3	1.4	1.7	
MAS	1.8	1.9	1.8	1.6	1.9	2.0	
MN	0.9	0.9	0.8	0.9	1.0	1.5	
MRAB	1.4	1.4	1.3	1.4	1.6	1.5	
RAC	1.7	1.6	2.0	1.7	1.4	1.6	
Média	1.3	1.36	1.47	1.40	1.55	1.8	
DP	0.3	0.4	0.6	0.5	0.5	0.7	
EP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	

Apêndice 17- Pressão Arterial Média (mmHg) – Grupo Tratamento - 4 anos de Seguimento

	Pré	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Interrupção
ARS	120	106.6					Nefropatia crônica
MEM	93.3	110					Anemia
MJBS	143.3	130					Nefropatia crônica
NSV	120	126.6					Óbito
AA	103.3	130	96.6				Recidiva GESF
JMSF	123.3	106.6	96.6				Nefropatia crônica
MCO	120	96.6	106.6				Rejeição aguda
RTM	103.3	103.3	103.3				Conversão MMF
VLS	83.3	83.3	96.6				Conversão MMF
GLZ	106.6	110	103.3				Conversão MMF
ANMM	120	103.3	103.3	83.3			
MA	116.6	110	106.6	103.3			
MJSB	120	113.3	96.6	110			Gravidez
NRS	113.3	110	106.6	106.6			
SLC	96.6	106.6	116.6	113.3	106.6		
CRBL	96.6	113.3	106.6	123.3	103.3		
ECC	116.6	93.3	106.6	93.3	93.3		Anemia 6 anos
EF	93.3	96.6	93.3	103.3	106.6		
HRP	120	83.3	93.3	103.3	106.6		
MAS	146.6	126.6	143.3	113.3	110		
MN	113.3	123.3	103.3	120	123.3		
MRAB	100	96.6	106.6	96.6	103.3		
RAC	93.3	125	110	133.3	110		
Média	112.8	110.4	105.2	107.3	107.5		
DP	14.9	12.9	13.5	13.7	8.4		
EP	3.4	2.7	2.9	3.4	2.9		

Apêndice 18- Pressão Arterial Sistólica (mmHg) – Grupo Tratamento - 4 anos de Seguimento

	Pré	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Interrupção
ARS	160	130					Nefropatia crônica
MEM	120	130					Anemia
MJBS	180	180					Nefropatia crônica
NSV	170	160					Óbito
AA	130	160	130				Recidiva GESF
JMSF	170	130	130				Nefropatia crônica
MCO	160	120	120				Rejeição aguda
RTM	130	130	130				Conversão MMF
VLS	120	120	130				Conversão MMF
GLZ	140	130	130	130			Conversão MMF
ANMM	165	130	100	130	110		
MA	150	130	140	140	130		
MJSB	160	140	140	160	130		Gravidez
NRS	140	130	140	150	140		
SLC	130	140	150	140	140	140	
CRBL	130	160	135	140	170	190	
ECC	150	120	130	140	120	120	Anemia 6 anos
EF	120	130	120	130	130	130	
HRP	160	110	120	150	130	190	
MAS	200	180	190	130	130	140	
MN	160	150	130	160	160	170	
MRAB	140	130	140	120	130	130	
RAC	140	170	150	170	180	150	
Média	150.2	142.0	135.6	138.4	139.2	152.5	
DP	20.2	20.8	18.4	17.7	21.4	27.6	
EP	4.7	4.8	4.4	4.9	5.9	9.8	

Apêndice 19- Pressão Arterial Diastólica (mmHg) – Grupo Tratamento - 4 anos de acompanhamento

	Pré	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Interrupção
ARS	100	90					Nefropatia crônica
MEM	80	95					Anemia
MJBS	130	110					Nefropatia crônica
NSV	100	110					Óbito
AA	90	100	80				Recidiva GESF
JMSF	100	90	80				Nefropatia crônica
MCO	100	80	90				Rejeição aguda
RTM	90	84	80				Conversão MMF
VLS	70	70	80				Conversão MMF
GLZ	90	95	90	90			Conversão MMF
ANMM	100	90	60	80	80		
MA	100	100	85	80	100		
MJSB	100	100	80	105	90		Gravidez
NRS	100	95	90	100	90		
SLC	80	90	100	90	100	80	
CRBL	80	90	90	80	100	80	
ECC	100	80	90	100	80	80	Anemia 6 anos
EF	80	80	80	90	90	80	
HRP	100	70	80	100	90	90	
MAS	120	100	120	80	105	90	
MN	90	110	90	110	100	100	
MRAB	80	80	90	90	80	90	
RAC	70	105	90	120	110	90	
Média	94.7	9.39	87.8	91.6	92.2	87.5	
DP	14.3	122.2	11.4	14.1	11.9	7.0	
EP	3.3	3.1	2.6	3.9	3.3	2.5	

Apêndice 20- Hematócrito (%) – Grupo Tratamento - 4 anos de Seguimento

	Pré	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Interrupção
ARS	47	34.2					Nefropatia crônica
MEM	41.1	30.2					Anemia
MJBS	35.1	33.2					Nefropatia crônica
NSV	37.1	34.1					Óbito
AA	39.8	43.2	34				Recidiva GESF
JMSF	32.2	32.3	30.7				Nefropatia crônica
MCO	50.1	43.2	43.6				Rejeição aguda
RTM	51.4	46.9	39.9				Conversão MMF
VLS	44.8	34.4	34.3				Conversão MMF
GLZ	43.8	41.3	38.1	37.8			Conversão MMF
ANMM	57.7	55.2	44.5	42	39.3		
MA	56.6	48.9	44.1	42.9	43.3		
MJSB	39.9	32.9	31.88	30.3	30.8		Gravidez
NRS	47.8	47	48	45.8	42.4		
SLC	40	39.6	37	36.3	34	35.6	
CRBL	52.9	43	44.4	45.4	45.8	42.3	
ECC	45.5	46.9	37.7	38.5	33.9	30	Anemia 6 anos
EF	46.6	42.4	41.5	37.9	36.1	37.7	
HRP	53.8	45.2	47	45.7	49.1	48	
MAS	42.8	40.8	38.3	39.2	39.9	36.5	
MN	43.4	43.7	42.2	46.2	38.9	38.9	
MRAB	47.5	39.9	40.9	40.8	42	40	
RAC	40.1	43.6	32.7	40.2	38.2	37.6	
Média	45.1	40.9	39.5	40.6	39.1	38.9	
DP	6.6	6.3	5.1	4.5	4.9	5.2	
EP	1.4	1.3	1.2	1.2	1.3	1.8	

Apêndice 21- Potássio sérico (mEq/L) – Grupo Tratamento - 4 anos de Seguimento

	Pré	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Interrupção
ARS	2.8	3.2					Nefropatia crônica
MEM	4.0	3.9					Anemia
MJBS	4.3	5.3					Nefropatia crônica
NSV	3.2	3.3					Óbito
AA	4.2	3.8	4.2				Recidiva GESF
JMSF	4.2	4.1	4.9				Nefropatia crônica
MCO	3.6	3.7	3.8				Rejeição aguda
RTM	3.9	3.7	3.4				Conversão MMF
VLS	4.4	4.7	4.6				Conversão MMF
GLZ	4.0	3.5	3.6	4.0			Conversão MMF
ANMM	3.1	4.0	4.4	4.2	4.6		
MA	3.8	3.9	3.7	4.7	3.7		
MJSB	3.7	4.3	4.1	4.5	4.3		Gravidez
NRS	4.1	4.2	4.3	4.4	4.1		
SLC	4.4	5.4	5.4	5.8	5.5	5.2	
CRBL	4.1	4.4	4.2	4.5	4.0	4.4	
ECC	4.1	5.4	4.7	4.9	4.7	4.0	Anemia 6 anos
EF	3.7	3.8	4.8	3.8	4.1	3.8	
HRP	3.8	4.1	3.9	3.7	4.2	4.0	
MAS	3.5	3.9	3.8	4.3	4.2	3.9	
MN	3.6	3.6	4.0	3.9	4.6	4.5	
MRAB	5.1	4.8	4.8	4.9	4.3	4.3	
RAC	3.6	3.9	4.6	4.5	4.6	4.5	
Média	3.9	4.1	4.3	4.4	4.3	4.2	
DP	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5	0.3	
EP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	

Apêndice 22- Medicação anti hipertensiva – grupo tratado com enalapril, intervalo de 4 anos

	Basal	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4
ARS	MD 2.0G MINOX 20mg FURO 120mg	MD 2.0G MINOX 20mg FURO 120mg			
MEM	NIF 40mg	NIF 40mg			
MJBS	PROP 240mg NIF 60mg FURO 40mg	PROP 240mg NIF 60mg FURO 40mg			
NSV	NIF 60mg	NIF 60mg			
AA	NIF 60mg FURO 80mg	NIF 60mg FURO 120mg	NIF 60mg CLON 0.6mg FURO 120mg		
JMSF	PROP 160mg FURO 40mg	PROP 160mg FURO 80mg	PROP 160mg FURO 80mg		
MCO	MG 1.5g NIF 60mg FURO 40mg	MG 1.5g NIF 60mg FURO 40mg	MG 1.5g NIF 60mg FURO 40mg		
RTM	NIF 60mg	NIF 60mg	NIF 60mg		
VLS	HCTZ 50mg	ZERO	ZERO		
GLZ	FURO 40mg	FURO 40mg	FURO 40mg	FURO 40mg	
ANMM	FURO 40mg	ZERO	ZERO	ZERO	ZERO
MA	NIF 20mg	NIF 20mg	NIF 40mg	PROP 80mg	ATEN 25mg
MJSB	NIF 60 HCTZ 50mg	NIF 60 HCTZ 50mg	NIF 40	NIF 40	PROP 80mg
NRS	FELOD 10mg	FELOD 10mg	FELOD 10mg	NIF 40mg	NIF 40mg
SLC	PROP 160mg HCTZ 50mg	PROP 160mg HCTZ 50mg	PROP 160mg HCTZ 50mg	PROP 160mg FURO 40mg	PROP 160mg FURO 40mg
CRBL	ZERO	ZERO	ZERO	ZERO	ATEN 50mg
ECC	ATEN 25mg	ATEN 25mg	ATEN 25mg	ATEN 25mg	ATEN 50mg
EF	NIF 60mg	NIF 60mg	NIF 60mg	NIF 60mg	NIF 60mg
HRP	NIF 80mg	NIF 80mg	NIF 80mg	NIF 60mg	NIF 80mg
MAS	MD 1.5g PROP 240mg HCTZ 50mg	MD 1.5g PROP 240mg HCTZ 50mg	MD 1.5g PROP 240mg HCTZ 50mg	MD 1.5g PROP 240mg HCTZ 50mg	MD 1.5g PROP 240mg FURO 40mg
MN	PROP 80mg NIF 40mg	PROP 160mg NIF 40mg	PROP 160mg NIF 60mg	PROP 160mg NIF 60mg	PROP 160mg NIF 60mg
MRAB	NIF 40mg PROP 80mg	NIF 40mg PROP 80mg	NIF 40mg PROP 80mg	NIF 40mg PROP 80mg	NIF 40mg PROP 80mg
RAC	MD 1.5g PROP 160mg NIF 40mg FURO 40mg	PROP 240mg NIF 60mg FURO 40mg	PROP 240mg NIF 60mg FURO 40mg	PROP 240mg NIF 60mg FURO 40mg	PROP 240mg NIF 60mg FURO 40mg

LEGENDAS: ATEN= atenolol, CLON= clonidina, FELOD= felodipina, FURO= furosemide, HCTZ= hidroclorotiazida, MD= alfa metil dopa, MINOX= minoxidil, NIF= nifedipina, PROP= propranolol.

