UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE MEDICINA

Lucas de Moraes Soler

Níveis séricos de PTH pré-transplante como preditor da função renal ao fim de um ano

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2022

Lucas de Moraes Soler

Níveis séricos de PTH pré-transplante como preditor da função renal ao fim de um ano

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Soler, Lucas de Moraes.
Níveis séricos de PTH pré-transplante como preditor da função renal ao fim de um ano / Lucas de Moraes Soler. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luís Gustavo Modelli de Andrade
Capes: 40101002

1. Transplante de rins. 2. Hormônio paratireóideo. 3. Taxa de filtração glomerular.

Palavras-chave: PTH; Taxa de Filtração Glomerular; Transplante Renal.

À minha mãe

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu amor, Júlio, alma pensante e inquieta e que me incentiva a ser um homem melhor, te amo!

Agradeço aos meus irmãos, Caio e Pedro, a vida é divertida com vocês.

Agradeço aos meus tios, Chico e Marina, obrigado pela jornada.

Agradeço ao meu pai, William, por acreditar em mim.

Agradeço a minha amiga, Rhaissa, que me liga todo dia e isso é sinônimo de amizade verdadeira.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Gustavo, por ser inspiração e exemplo de médico.

Agradeço a toda equipe do transplante renal, por impactar de forma tão significativa a vida de centenas de pessoas.

Agradeço à disciplina de nefrologia da FMB pela minha formação e o contínuo aprendizado.

Agradeço à banca de qualificação e de defesa pelas contribuições inestimáveis a essa dissertação.

“Be fair to me, I may drift a while”

Beirut

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1.Introdução.....15

1.1 O Impacto socioeconômico da doença renal crônica.....15

1.2 O Hiperparatireoidismo Secundário como complicação da doença renal crônica.....16

1.3 Efeitos do Hiperparatireoidismo Secundário no transplante renal.....17

2. Hipótese.....19

3. Objetivos.....20

3.1 Objetivo geral.....20

3.2 Objetivos específicos.....20

4. Métodos.....21

4.1 Tipo de estudo.....21

4.2 Local do estudo.....21

4.3 Critérios de inclusão.....21

4.4 Critérios de exclusão.....21

4.5 Coleta de dados.....21

4.6 Análise estatística.....23

5. Resultados.....24

6. Discussão.....31

6.1 Limitações do estudo.....33

7. Conclusão.....34

8. Referências bibliográficas.....35

9. Parecer do Comitê de Ética.....39

LISTA DE ABREVIATURAS

CKD-EPI	*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
DCV	Doença cardiovascular
DGF	*Delayed Graft Function*
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
DVA	Droga vasoativa
GBD	*Global Burden of Disease*
GN	Glomerulonefrite
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário
IIQ	Intervalo interquartil
OMS	Organização Mundial da Saúde
KDPI	*Kidney Donor Profile Index*
PTH	Paratormônio
TCE	Traumatismo cranioencefálico
TRS	Terapia Renal Substitutiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes do estudo 24
Tabela 2 – Análise univariada e multivariada de preditores de função renal em um ano 28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxo de pacientes do estudo.....24
Figura 2 – Distribuição do PTH pré transplante 26
Figura 3 – Correlação entre PTH pré transplante e função renal 27
Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier demonstrando a análise de sobrevida durante o período de avaliação.....30

RESUMO

Soler, LM. *Níveis séricos de PTH pré-transplante como preditor da função renal ao fim de um ano* [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2022.

Introdução: Valores de PTH pré-transplante renal podem estar relacionados à hipercalcemia, calcificação túbulo-intersticial, vasoconstrição renal e, em última análise, à disfunção do enxerto. Por outro lado, a literatura tem demonstrado declínio do PTH durante o primeiro ano de transplante, de forma mais acelerada nos primeiros três meses. Assim, esse estudo objetiva analisar a associação entre o PTH pré-transplante e a função renal após um ano de pacientes submetidos a transplante renal.

Método: Trata-se de coorte retrospectiva realizada em hospital universitário público de perfil terciário que incluiu todos os pacientes submetidos a transplante renal no serviço entre maio de 2012 e setembro de 2020. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e submetidos a transplante com doador vivo. O desfecho principal foi função renal em um ano, analisada a partir da fórmula do CKD-EPI. Foram também realizadas análises uni e multivariada para determinar preditores de função do enxerto em um ano utilizando variáveis clínicas e laboratoriais do doador e do receptor. A análise de variáveis contínuas de distribuição não normal foi realizada utilizando o teste de Mann-Whitney. Os dados foram analisados utilizando o software R 3.4.2.

Resultados: Foram realizados 1128 transplantes renais no período do estudo, e foram obtidos dados de 382 pacientes de 6 centros de diálise. O PTH pré-transplante não apresentou associação com a função renal na análise uni ou multivariada ($p = 0,968$ e $p = 0,616$, respectivamente). Na análise multivariada, idade do receptor (Coeficiente: -0.41, IC -0.63 a -0.20, $p<0.001$) e KDPI (Coeficiente: -0.44, IC: -0.54 a -0.33, $p<0.001$) foram associados a função do enxerto em um ano.

Conclusão: Níveis séricos de PTH pré-transplante renal não tem associação com a função renal de pacientes transplantados ao final de um ano. Por outro lado, idade do receptor e KDPI tiveram associação estatisticamente significante com a função do enxerto.

Palavras-chave: Transplante Renal; PTH; Taxa de Filtração Glomerular.

ABSTRACT

Soler, LM. *Pre-transplant PTH serum levels as a predictor of renal function at one year* [dissertation]. Botucatu: Faculty of Medicine of Botucatu, Estate University of São Paulo; 2022.

Introduction: Pre-renal transplant PTH values may be related to hypercalcemia, tubulointerstitial calcification, renal vasoconstriction and, ultimately, graft dysfunction. On the other hand, the literature has shown a decline in PTH during the first year of transplantation, more rapidly in the first three months. Thus, this study aims to analyze the association between pre-transplant PTH and renal function after one year of patients undergoing renal transplantation.

Method: This is a retrospective cohort study carried out in a public university hospital with a tertiary profile that included all patients who underwent to kidney transplantation between May 2012 and September 2020. Patients under 18 years of age and had a transplantation with a living donor were excluded. The main outcome was renal function at one year, analyzed by using the CKD-EPI formula. Univariate and multivariate analyzes were also performed to determine predictors of graft function at one year using donor and recipient clinical and laboratory variables. The analysis of non-normally distributed continuous variables was performed using the Mann-Whitney test. Data were analyzed using R 3.4.2 software.

Results: 1128 kidney transplants were performed during the study period, and data were obtained from 382 patients from 6 dialysis centers. Pre-transplant PTH was not associated with renal function in univariate or multivariate analysis ($p = 0.968$ and $p = 0.616$, respectively). In the multivariate analysis, receptor age (Coefficient: -0.41, CI -0.63 to -0.20, $p<0.001$) and KDPI (Coefficient: -0.44, CI: -0.54 to -0.33, $p<0.001$) were associated with graft function in a year.

Conclusion: Serum levels of intact PTH pre-kidney transplantation have no association with renal function in transplant patients at the end of one year. On the other hand, receptor age and KDPI had a statistically significant association with graft function.

Keywords: Kidney Transplantation; PTH; Glomerular Filtration Rate.

1. Introdução

1.1. O impacto socioeconômico da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é a doença crônica mais negligenciada do mundo. (1) Os fatores de risco para o seu desenvolvimento ocorrem em todo o espectro socioeconômico mundial, da pobreza à riqueza, da desnutrição à obesidade, em ambientes agrários ou pós-industriais, e ao longo da vida, desde recém-nascidos a idosos. (1)

A prevalência da DRC pode aumentar rapidamente nas próximas décadas, impulsionada pelo envelhecimento da população e pelo aumento da prevalência de diabetes e de hipertensão. (2) As causas, as consequências e os custos da DRC têm implicações para as políticas de saúde pública de todos os países. (1) O estudo *Global Burden of Disease* estimou que, em 2019, 1,5 milhões de pessoas morreram de insuficiência renal. (3) No entanto, a falta de conscientização sobre a DRC, a necessidade de exames laboratoriais para o estabelecimento diagnostico e a limitação de dados epidemiológicos provavelmente subestimam a verdadeira carga imposta pela doença, e estima-se que 5 a 10 milhões de pessoas morrem anualmente de doença renal. (1)

Além disso, a DRC frequentemente é uma doença assintomática em fases iniciais, e oligossintomática mesmo em fases avançadas, o que explica a identificação de pacientes em estágios avançados da doença, quando já necessitam de terapia renal substitutiva (TRS). (2) A TRS, seja por diálise, seja por transplante renal, é o tratamento para pacientes portadores de DRC em estágio terminal. (2)

A Sociedade Brasileira de Nefrologia estima em cerca de 145.000 o número de pacientes em TRS no Brasil, com taxa de mortalidade anual de 24,5%. (4) Dentre os pacientes em diálise no país, 33.239 (23%) aguardavam um transplante renal em 2020 (4). Em 2019, foram realizados 6.293 transplantes renais no Brasil. (5)

O transplante renal é o tratamento de escolha para os pacientes com DRC em estágio terminal, já que é capaz de reverter várias complicações da doença renal, reduzir a morbidade e aumentar a sobrevida do paciente. (6) Nos últimos

anos, com o avanço dos esquemas imunossupressores, a sobrevivência do enxerto renal ao final do décimo ano após o transplante é maior do que 50%. (7,8)

1.2. O Hiperparatireoidismo Secundário como complicação da doença renal crônica

A DRC está associada a diversas complicações, geralmente mais prevalentes e mais graves conforme o avanço da doença renal. (9) Algumas dessas complicações podem ser objetivamente mesuradas (doença cardiovascular, hipertensão, anemia, distúrbio mineral ósseo, sobrecarga volêmica, e anormalidades eletrolíticas e acidobásicas) e exigem abordagens diagnóstica e de manejo específicas. (9–12) Outras complicações, como anorexia, fadiga, caquexia, prurido, náusea e disfunção sexual também podem se manifestar como sintomas complexos e frequentemente associados à DRC. (9)

A doença mineral e óssea (DMO) nos pacientes com DRC é um distúrbio sistêmico que envolve alterações bioquímicas (envolvendo cálcio, fósforo, paratormônio [PTH] e vitamina D), anormalidades no *turnover* ósseo e calcificação extra esquelética. (13,14)

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) refere-se, sobretudo, às anormalidades bioquímicas que caracterizam a DMO na DRC, e é caracterizado por uma patogênese complexa que inclui deficiência de vitamina D, aumento dos níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23, hipocalcemia e hiperfosfatemia, e que pode levar a anormalidades significativas na mineralização e *turnover* ósseo. (14)

Com a queda progressiva dos níveis séricos de vitamina D, associada à perda de função renal, o PTH se eleva na tentativa de manter a homeostase do cálcio e do fósforo. Com a progressão da DRC, a estimulação contínua do tecido da paratireoide pode levar a hiperplasia e a formação de adenomas na glândula, além de alterações na expressão dos receptores de vitamina D sensíveis ao

cálcio, resultando na perda da regulação da liberação do PTH, levando a elevação persistente do hormônio. (15)

O PTH elevado é um dos responsáveis pela doença mineral óssea da DRC e por aumentar a morbimortalidade cardiovascular através da rápida progressão da aterosclerose e de calcificações vasculares. (13)

1.3. Efeitos do Hiperparatireoidismo Secundário no transplante renal

O transplante renal pode reverter o HPTS. (16) A queda dos níveis de PTH ocorre até o final do primeiro ano após o transplante, sendo a queda maior nos três primeiros meses.

Contudo, 20-50% dos pacientes, mesmo com a normalização da função renal, podem apresentar HPTS no final do primeiro ano, devido à hiperplasia irreversível da paratireoide. (17–19)

A fisiopatologia do hiperparatireoidismo persistente está relacionada à hiperplasia das glândulas paratireoides que não respondem aos mecanismos de feedback inibitório pela vitamina D e cálcio. Dessa forma, são necessários níveis maiores de calcemia para bloquear a produção de PTH. (20,21) Não se espera regressão do tamanho da glândula paratireoide em pacientes transplantados que já possuíam hiperplasia.

Foram identificados alguns fatores de risco para o hiperparatireoidismo persistente, dentre eles: maior tempo em diálise, maior gravidade do HPTS pré-transplante, produto cálcio fósforo elevado (maior que 55), uso prévio de cinacalcete, deficiência de vitamina D, esquema imunossupressor e disfunção do enxerto renal. (22–24)

O DMO no paciente no pós-transplante renal ocorre devido ao PTH elevado exercendo seus efeitos sobre um rim enxertado. (25) O PTH leva a hipercalcemia por aumento da reabsorção tubular e intestinal de cálcio e aumento na reabsorção óssea. Ao mesmo tempo, diminui a reabsorção de fósforo no túbulo proximal, resultando em hipofosfatemia. Consequentemente, o aumento persistente do PTH leva à hipercalcemia, hipofosfatemia, calcificação e disfunção do enxerto por microcalcificação intersticial. Além disso gera perda

de massa óssea do paciente, com risco aumentado para fraturas, calcificações vasculares e aumento no risco de eventos cardiovasculares. Pacientes não tratados terão pior prognóstico. (25)

A hipercalcemia sustentada após o transplante renal está associada à calcificação vascular ectópica, calcificação das artérias coronárias e aumento da mortalidade por causa cardiovascular. (26)

Além disso, a hipercalcemia persistente é também fator de risco independente para perda do enxerto. (27) Provavelmente devido à calcificação túbulo-intersticial e vasoconstrição da artéria renal. (28–30).

Em resumo, o HPTS sem resolução espontânea e sem tratamento adequado leva ao aumento da mortalidade cardiovascular por progressão da calcificação vascular, piora da função renal por vasoconstrição e calcificação túbulo-intersticial e pior sobrevida do enxerto renal e do paciente. (31–33)

2. Hipótese

Valores séricos aumentados de PTH intacto pré-transplante estão associados a pior função renal do paciente ao final de um ano.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

Avaliar a associação entre o PTH pré-transplante e a função renal em um ano após transplante de pacientes submetidos a transplante renal.

3.2. Objetivos específicos

Avaliar a associação entre o PTH intacto pré-transplante e o CKD-EPI um ano após o transplante de pacientes submetidos ao transplante renal no HCFMB.

Avaliar a perda do enxerto e óbito no período do estudo estratificado pelo valor mediano de PTH.

Avaliar a associação entre variáveis relacionadas ao receptor (idade, sexo, doença de base, tempo em diálise e painel) e função renal um ano após o transplante.

Avaliar a associação entre variáveis relacionadas ao doador (idade, comorbidades, causa do óbito, número de *mismatches*, creatinina final e KDPI) e a função renal após um ano de transplante.

4. Métodos

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo.

4.2. Local de estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB, um centro de nível terciário de assistência.

4.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos submetidos ao transplante renal no HCFMB entre maio de 2012 a setembro de 2020.

4.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes submetidos a transplante renal doador vivo e menores de 18 anos.

4.5. Coleta de dados

Foram inicialmente acessados todos os prontuários de pacientes submetidos a transplante renal no HCFMB no período estipulado para o estudo de onde se extraíram: nome do paciente, data de nascimento e centro de diálise prévio. Foram realizados contatos telefônicos ou por endereço eletrônico com todas as unidades de diálise descritas.

Os dados clínicos e laboratoriais solicitados para as clínicas de diálise foram: raça, sexo, doença de base, método dialítico, tempo de terapia renal substitutiva (TRS), KtV *single-pool*, cálcio, fósforo, hemoglobina e PTH intacto.

Os dados laboratoriais correspondem à última rotina de exames mais próxima da data do transplante ou, no máximo, 6 meses antes do mesmo.

O KtV é uma forma de calcular a dose de diálise através do cálculo da redução fracional da ureia que ocorre durante a hemodiálise e foi obtido pela fórmula aprovado pelo KDOQI. A equação de Daugirdas pode ser utilizada para calcular o Kt/V: spKt/V = - ln(R – 0,008 x t) + (4 – 3,5 x R) 0,55 x UF/V. (34) Em que: R é pré-ureia/pós-ureia, t é a duração da sessão em horas, - ln é o logaritmo natural negativo, UF é a perda de peso em quilogramas e V é o volume de distribuição de ureia antropométrico em litros, que pode ser calculado utilizando a equação de Watson ou simplesmente estimando como 0,55 x peso pós-diálise.

Os dados relacionados ao transplante e ao doador foram coletados através do sistema de dados (DataTx) do serviço de transplante renal do HCFMB.

Os dados coletados através desse sistema foram: painel, número de mismatches, causa morte do doador, comorbidades do doador, uso de droga vasoativa no doador, tipo de droga usada na indução, imunossupressão inicial, tempo de isquemia fria, presença de função tardia do enxerto *(“delayed graft function”),* KDPI e creatinina ao fim de um ano para cálculo do CKD-EPI.

O *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) é uma escala normalizada de 0-100 pontos e reflete a qualidade do órgão do doador. Doadores de maior KDPI tem menor sobrevida do enxerto. (35) O KDPI é calculado segundo a fórmula disponível em https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/.

A estimativa da função renal de cada paciente, ao final de um ano após o transplante, foi calculada pela fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* CKD-EPI (36), levando-se em conta as seguintes variáveis: creatinina sérica, idade, gênero e raça. Foi utilizada a fórmula atualizada em 2021, que não considera a raça do paciente. (37)

Os dados obtidos foram organizados em uma planilha utilizando o Microsoft Excel 2018 (Redmond, Washington, US).

4.6. Análise Estatística

O desfecho primário do estudo foi a função renal do paciente em um ano, avaliada pela fórmula do CKD-EPI.

As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e porcentagens e analisadas utilizando o teste de qui-quadrado de Pearson. As variáveis contínuas foram analisadas quanto à normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk, e aquelas com distribuição não normal foram expressas em medianas e intervalos interquartis e analisadas utilizando o teste de Mann-Whitney. Aquelas com distribuição normal foram expressas em médias e desvios-padrão e analisadas utilizando o teste T de Student.

Realizamos ainda uma análise de regressão linear univariada para analisar a associação entre as variáveis pré-transplante e variáveis relacionadas ao transplante e ao doador como preditores e a da taxa de filtração glomerular do paciente (utilizando a fórmula do CKD-EPI) após 1 ano como variável dependente. Os pacientes com perda do enxerto ou óbito a taxa de filtração glomerular com um ano foi imputada como zero. O PTH foi incluído como escala logarítmica natural (logn).

O próximo passo foi realizado uma análise de regressão linear multivariada utilizando as variáveis incluídas na análise univariada com $p<0.15$ e o PTH pré transplante (independentemente do valor de p na análise univariada) para analisar sua associação com a função renal após 1 ano.

Por fim, foi realizada uma análise de sobrevida onde consideramos a perda do enxerto e óbito somados em todo tempo de avaliação. Foi construída uma curva de Kaplan-Meier em análise univariada considerando a mediana do PTH pré transplante.

As análises foram realizadas utilizando R software, versão 3.3.2. (R Project for Statistical Computing). Foram consideradas estatisticamente significativas as associações com $p<0.05$ bicaudal.

5. Resultados

No período do estudo foram realizados 1128 transplantes no HCFMB. Seis centros de diálise disponibilizaram os dados pré-transplante, e 51 pacientes foram excluídos (Figura 1). Os dados dos 382 pacientes que compõe esse estudo estão descritos na Tabela 1.

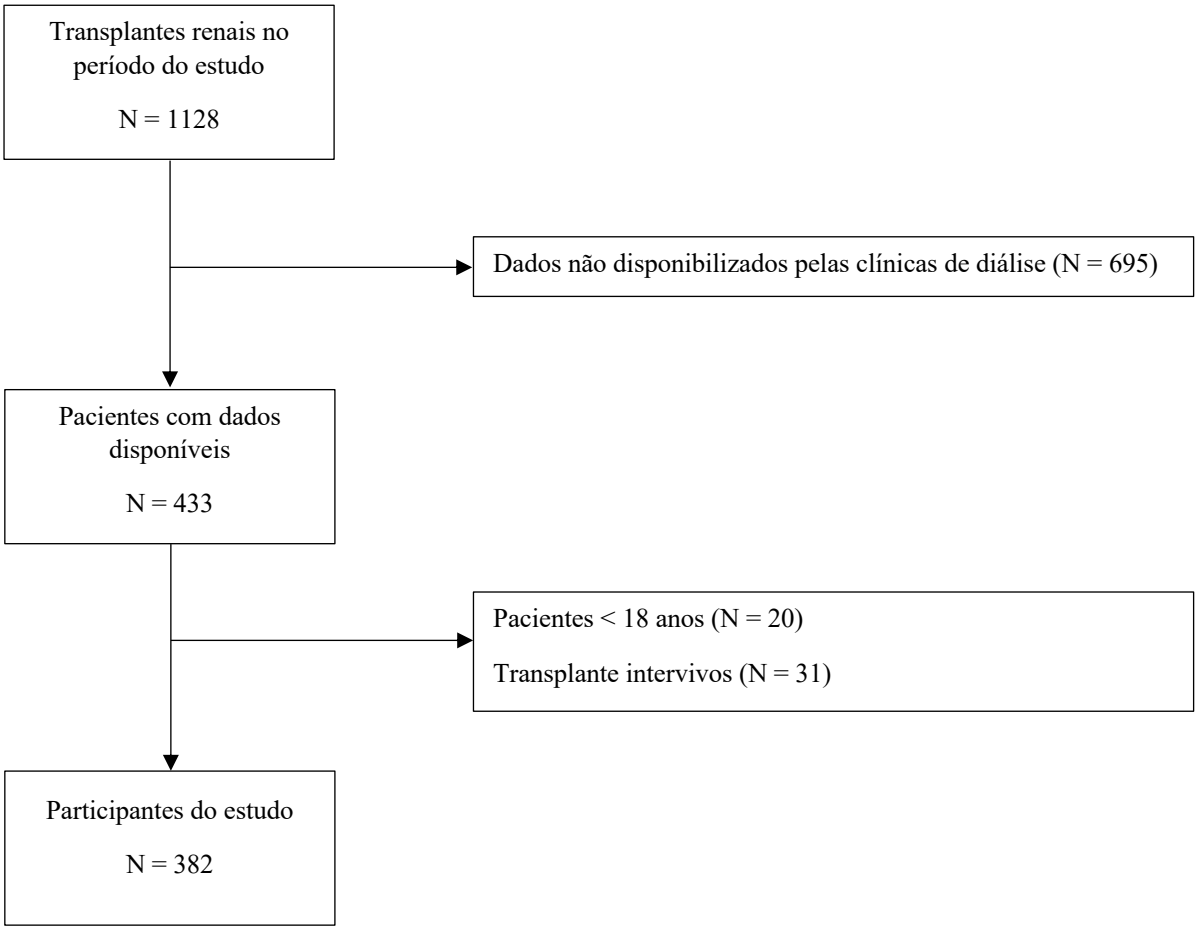


Figura 1. Fluxo de pacientes no estudo

Tabela 1. Características dos pacientes

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	N = 382
Características do Receptor	
Idade, mediana (IIQ), anos	52 (40, 60)
Sexo Feminino, N (%)	166 (43%)
Raça, N (%)	
Branca	265 (69%)
Negra	48 (13%)

Parda	67 (18%)
Amarela	2 (0.5%)
Tempo em diálise, mediana, (IIQ) meses	33 (20, 54)
Doença de base, N (%)	
Diabetes mellitus	93 (24%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	83 (22%)
Glomerulonefrite	69 (18%)
Indeterminado	86 (23%)
Outros (causas urológicas, doença renal policística etc.)	51 (13,3%)
Método de Diálise, N (%)	
Hemodiálise	357 (93,5%)
Peritoneal	25 (6,5%)
PTH Pré Transplante, mediana (IIQ)	306 (169, 564)
Cálcio Pré Transplante, mediana (IIQ)	8.80 (8.30, 9.38)
Fósforo Pré Transplante, mediana (IIQ)	4.90 (4.20, 6.07)
Hemoglobina Pré Transplante, mediana (IIQ)	11.40 (10.40, 12.40)
Kt/V Pré Transplante, mediana (IIQ)	1.27 (1.10, 1.52)
Painel, mediana (IIQ)	0 (0, 23)
Características do Doador	
Idade, mediana (IIQ), anos	44 (32, 51)
Causa Morte, N (%)	
Doença Cerebrovascular	198 (52%)
Traumatismo Cranioencefálico	151 (40%)
Outros	33 (8.6%)
Doença de Base, N (%)	
Hipertensão Arterial Sistêmica	121 (32%)
Diabetes mellitus	15 (3.9%)
Uso de droga vasoativa, N (%)	240 (63%)
Creatinina, mediana (IIQ)	1.20 (0.88, 1.70)
KDPI, mediana (IIQ)	46 (25, 70)
Características do Receptor Relacionadas ao Transplante	
Mismatches, mediana (IIQ)	3 (2, 3)
Medicação para indução, N (%)	
Basiliximabe	114 (30%)
Timoglobulina	261 (70%)
Drogas imunossupressoras, N (%)	
Tacrolimo	363 (95%)
Micofenolato	211 (55%)
Azatioprina	11 (2.9%)
Inibidor mTOR	121 (32%)
Tempo de isquemia fria, mediana (IIQ)	22 (20, 24)
DGF, N (%)	
Não	143 (37%)
Sim	221 (58%)
Dias de internação, mediana (IIQ)	14 (10, 21)
Taxa de filtração glomerular em 12 meses, mediana (IIQ)	54 (34, 74)

Óbito em 12 meses, N (%)	
Não	284 (74%)
Sim	98 (26%)

IIQ: Intervalo interquartil; KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; DGF: *Delayded graft function*

A distribuição do PTH intacto pré transplante seguiu uma distribuição não normal (Figura 2) e não demonstrou correlação linear com a função renal em um ano (Figura 3).

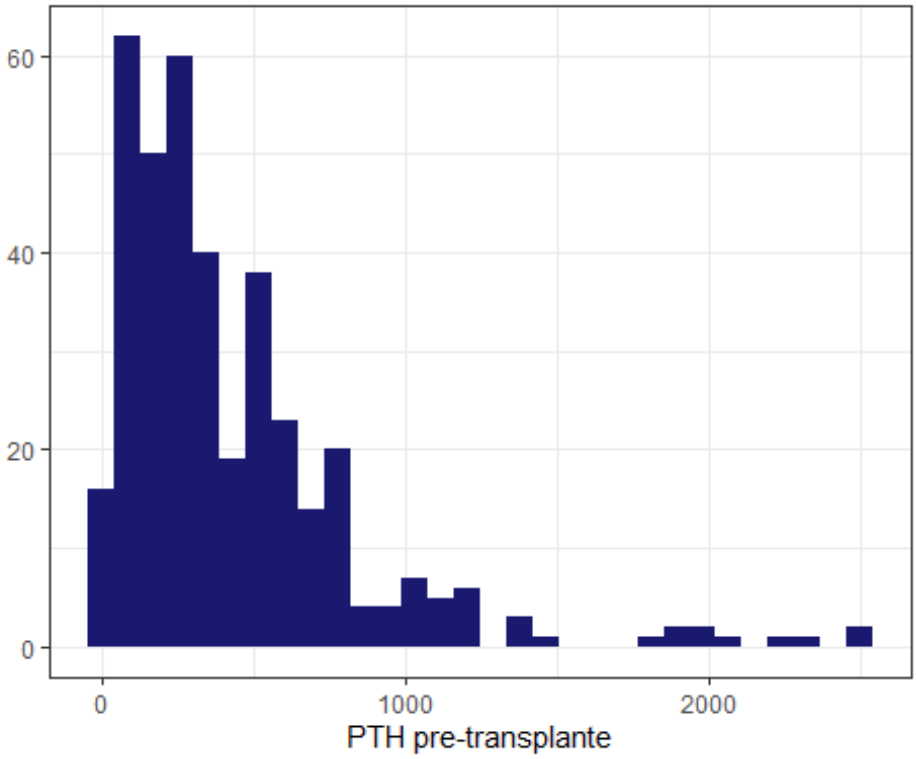


Figura 2. Distribuição do PTH pré transplante

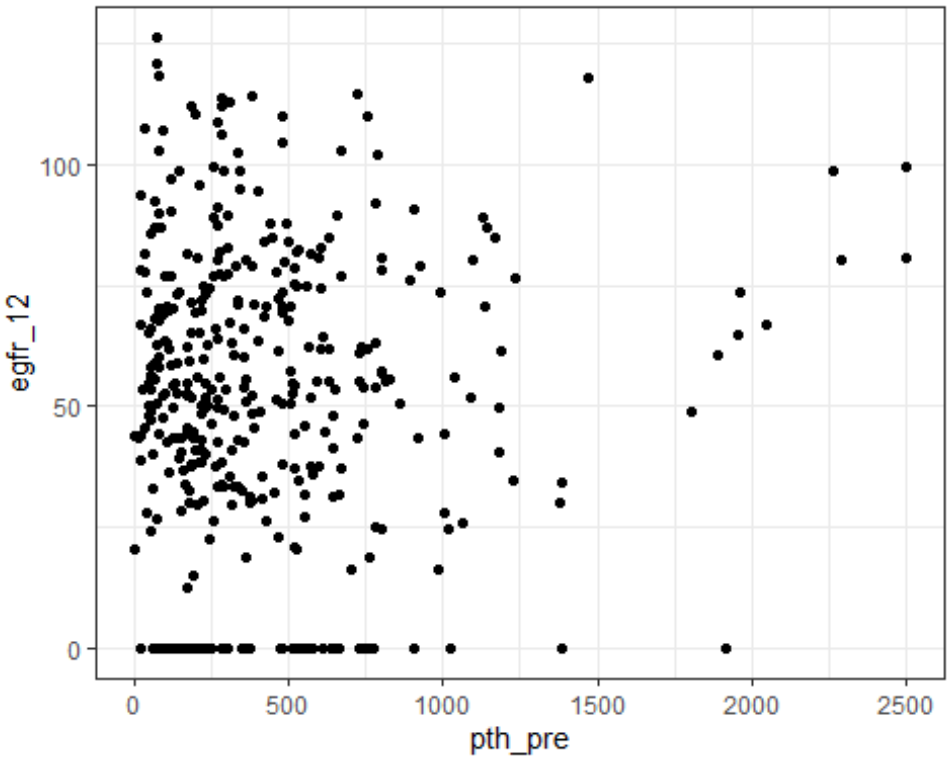


Figura 3. Correlação entre PTH pré transplante e função renal em 12 meses

O PTH pré transplante não demonstrou correlação estatisticamente significante com a função renal em um ano nas análises uni ou multivariada (Tabela 2). Por outro lado, idade do receptor, número de mismatches e KDPI se correlacionaram com função renal em um ano.

Tabela 2 – Análise univariada e multivariada de preditores de função renal em um ano

ANÁLISE	UNIVARIADA, COEFICIENTE (IC 95%)	MULTIVARIADA, COEFICIENTE (IC 95%)
Idade do receptor	-0.43 (-0.66 a -0.19, p<0.001)	-0.41 (-0.63 a -0.20, p<0.001)
Sexo masculino	5.70 (-0.41 a 11.81, p=0.068)	6.36 (0.78 a 11.94, p=0.026)
Raça branca	-	-
Raça negra	2.12 (-7.21 a 11.46, p=0.655)	-
Raça parda	4.83 (-3.30 a 12.97, p=0.243)	-
Raça amarela	9.62 (-32.61 a 51.85, p=0.654)	-
Tempo em diálise	-0.07 (-0.15 a 0.00, p=0.065)	-0.04 (-0.11 a 0.03, p=0.292)
Doença de base DM	-	-
Doença de base GN	-3.60 (-13.03 a 5.84, p=0.454)	-
Doença de base HAS	-3.84 (-12.81 a 5.12, p=0.400)	-
Doença de base indeterminada	3.79 (-5.09 a 12.67, p=0.402)	-
Painel	-0.06 (-0.16 a 0.04, p=0.211)	-
Mismatches	-3.82 (-6.76 a -0.88, p=0.011)	-3.28 (-5.95 a -0.62, p=0.016)
Método de diálise hemodiálise	-	-
Método de diálise peritoneal	11.94 (-0.31 a 24.18, p=0.056)	8.56 (-2.59 a 19.71, p=0.132)
PTH pré Transplante (logn)	-0.06 (-3.03 a 2.91, p=0.968)	-0.69 (-3.38 a 2.00, p=0.616)
Cálcio pré Transplante	2.40 (-1.03 a 5.84, p=0.170)	-
Fósforo pré Transplante	0.92 (-1.06 a 2.90, p=0.361)	-
Hemoglobina pré Transplante	-1.19 (-3.06 a 0.68, p=0.212)	-
Kt/V pré Transplante	4.54 (-3.34 a 12.42, p=0.258)	-
Idade do doador	-0.80 (-1.02 a -0.58, p<0.001)	-
Causa morte doador - DCV	-	-
Causa morte doador - outros	13.92 (3.19 a 24.64, p=0.011)	-
Causa morte doador TCE	17.95 (11.79 a 24.12, p<0.001)	-
HAS Doador	-13.43 (-19.83 a -7.03, p<0.001)	-
DM Doador	-26.28 (-41.72 a -10.84, p=0.001)	-

Uso de DVA Doador	-1.18 (-7.48 a 5.11, p=0.712)	-
Creatinina Final Doador	-1.34 (-4.35 a 1.66, p=0.380)	-
KDPI	-0.46 (-0.57 a -0.35, p<0.001)	-0.44 (-0.54 a -0.33, p<0.001)
Indução com Timoglobulina	-2.37 (-9.05 to 4.31, p=0.486)	-
Tempo de isquemia fria	-0.30 (-1.04 to 0.44, p=0.421)	-

DM: Diabetes mellitus. GN: Glomerulonefrite. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. PTH: Paratormonio. DCV: Doença cardiovascular. DVA: Droga vasoativa. TCE: Traumatismo cranioencefálico. KDPI: *Kidney Donor Profile Index*

A análise de sobrevida considerou perda do enxerto e óbito somados em todo tempo de avaliação. A curva de Kaplan-Meier foi realizada pela análise univariada considerando a mediana do PTH pré-transplante, que foi de 300 (Figura 4).

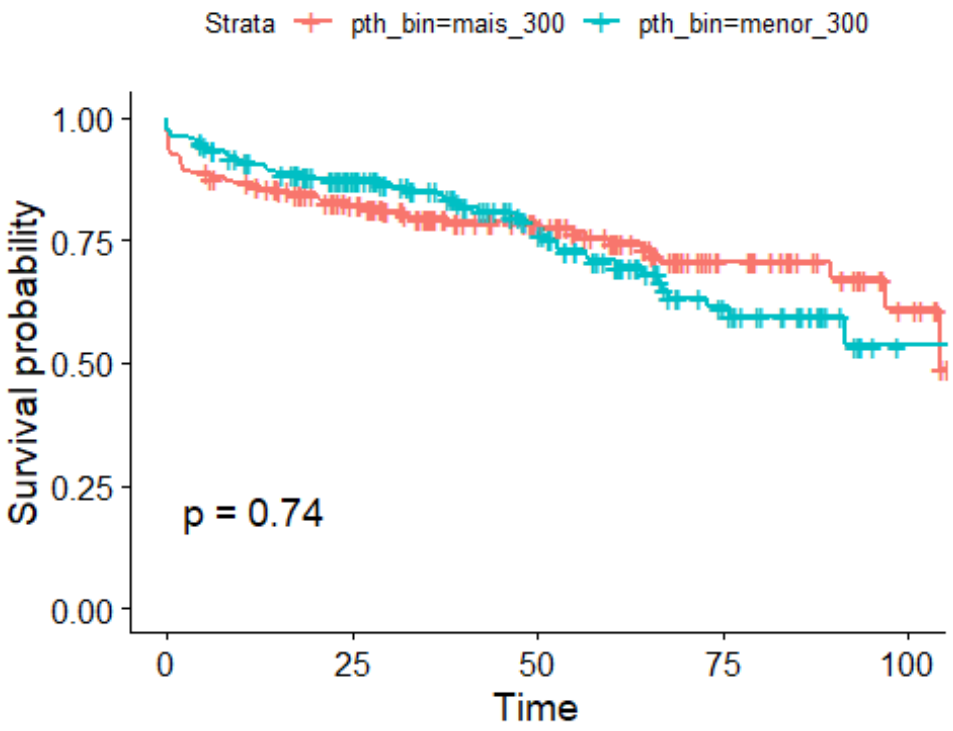


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a análise de sobrevida durante o período de avaliação.

6. Discussão

Esse estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 382 pacientes que realizaram transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu entre os anos de 2012 e 2020, não demonstrou associação entre o PTH pré-transplante e a função renal do paciente após um ano.

Nosso estudo é inédito na literatura pois correlaciona os valores de PTH com a função renal analisando-a como uma variável contínua utilizando o CKD-EPI.

Dosagens de PTH pré-transplante já foram associadas com perda do enxerto e retorno a terapia de substituição renal. (38) E, embora haja plausibilidade biológica, já que valores de PTH elevados pré-transplante poderiam estar relacionados à hipercalcemia, calcificação tubulointersticial, vasoconstrição renal e disfunção do enxerto (33,38–40), não encontramos associação dos níveis de PTH com o CKD-EPI em um ano, o que sugere que o nível de PTH pré transplante, isoladamente, não é um bom preditor para a função renal do enxerto ao fim de um ano.

Interessante ressaltar que o PTH persistentemente alto pós transplante parece estar associado ao tempo em diálise do receptor. (41) Embora não tenhamos reproduzido esse estudo, em nossa análise multivariada, o tempo em diálise não demonstrou associação com a função renal do receptor em um ano.

Da mesma forma, Sampaio et al demonstraram que a hiperfosfatemia prévia ao transplante renal também é fator de risco para manutenção do HPTS (24). Em nosso estudo, os níveis de fósforo, cálcio ou hemoglobina também não se correlacionaram com a função renal em um ano.

Interessante citar ainda que, embora não houvesse até o momento estudos contundentes sobre o assunto, Golligan e colaboradores publicaram em 2020 um estudo que demonstrou a ausência de consenso sobre o manejo de hiperparatireoidismo em pacientes candidatos a transplante renal. (42) Demonstraram ainda, através de uma pesquisa em 41 centros de diálise americanos, que 40% dos centros entrevistados acreditavam que a literatura médica apoiava o conceito de que um nível sérico de paratormônio superior a

800 pg/mL poderia colocar em risco a sobrevivência de um rim transplantado e, portanto, tornaria o transplante em um receptor nessas condições relativamente ou absolutamente contraindicado(42). Nosso estudo pode trazer novas perspectivas sobre esses dados.

Inúmeros fatores podem impactar na sobrevida do enxerto. Neste estudo foram analisadas variáveis, relacionadas ao receptor e ao doador, que poderiam ser preditor da função renal em um ano. (27)

Em nossa análise multivariada, o KDPI foi significativamente associado com a função do enxerto em um ano. O KDPI é uma pontuação numérica baseada em dez características do doador, expresso como uma medida percentual, em que valores mais altos estão associados a piores resultados. (35)

Essa pontuação foi descrita em 2009 por Rao e colaboradores e desde 2014 é utilizada pelo sistema de doação de rins dos Estados Unidos com o intuito de alocar órgãos para potenciais doadores. (35) Desde então, tem sido validada como preditor de função do enxerto em diversos países, incluindo Reino Unido e na Coréia do Sul. (43,44)

No Brasil, corroborando com nossos resultados, Prado e colaboradores já haviam demonstrado em estudo recente correlação estaticamente significativa entre o KDPI e a função renal de pacientes submetidos a transplante renal em 1 e em 5 anos. (45)

Por fim, nossa analise multivariada, demonstrou associação entre a função renal em um ano e a idade do receptor. Embora não seja um dado inédito na literatura, e já tenha sido demonstrado em estudos prévios, não há, até o momento, discussões contundentes sobre o assunto. (44) Acreditamos, no entanto, que por motivos de alocação, receptores mais jovens recebam rins de melhor qualidade.

6.1. Limitações do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, em que foram analisadas a associação de variáveis clínicas e laboratoriais com a função renal em um ano de pacientes transplantados em nosso serviço. Assim, pelo próprio desenho do estudo, não foi possível elencar eventos clínicos que poderiam levar a piora de função renal independente das variáveis selecionadas, como infecção e internação hospitalar por qualquer causa.

Além disso, e ainda por tratar-se de estudo de coorte e dada a não disponibilização de informações do PTH pré-transplante de 60% dos pacientes transplantados no serviço, poderíamos incorrer no risco de erro tipo 2. Vale ressaltar, no entanto, que nossa amostra é composta por quase 400 pacientes, casuística expressiva em estudo envolvendo pacientes transplantados, e que o tamanho do efeito do PTH na função renal em um ano, se houver, é provavelmente pequeno e clinicamente pouco relevante.

7. Conclusão

Níveis séricos de PTH intacto pré-transplante renal não tem associação com a função renal de pacientes transplantados ao final de um ano. Por outro lado, idade do receptor e KDPI tem associação estatisticamente significante com a função do enxerto.

8. Referências Bibliográficas

1. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. Bull World Health Organ. 2018;96(6):414-422C.

2. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. The Lancet. maio de 2015;385(9981):1975–82.

3. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. outubro de 2020;396(10258):1204–22.

4. Nerbass FB, Lima H do N, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. Braz J Nephrol [Internet]. fevereiro de 2022; Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002022005017401&tlng=en

5. Transplantes RBD. Ano XXVI Nº 1. Regist Bras Transpl. 2020;(1):1–20.

6. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 Years Later — Progress, Challenges, and Promises. N Engl J Med. 2004;351(26):2761–6.

7. Bunnapradist S, Kalantar-Zadeh K. Does the use of mTOR inhibitors increase long-term mortality in kidney recipients? Am J Transplant. 2012;12(2):277–8.

8. Nishikawa K, Terasaki PI. Annual trends and triple therapy–1991-2000. Clin Transpl. 2001;247–69.

9. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. Kidney Int Suppl. outubro de 2017;7(2):122–9.

10. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. The Lancet. novembro de 2012;380(9854):1662–73.

11. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension Awareness, Treatment, and Control in Adults With CKD: Results From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. março de 2010;55(3):441–51.

12. Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. Clin Exp Nephrol. março de 2017;21(S1):53–63.

13. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al.

Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 16 de março de 2011;305(11):1119–27.

14. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. julho de 2017;92(1):26–36.

15. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. J Am Soc Nephrol. 2011;22(2):216–24.

16. P. E. Recovery Versus Persistence of Disordered Mineral Metabolism in Kidney Transplant Recipients. Semin Nephrol. 2013;33(2):191–203.

17. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(5):1281–7.

18. Jeon HJ, Kim YJ, Kwon HY, Koo TY, Baek SH, Kim HJ, et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. Transpl Int. 2012;25(12):1248–56.

19. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Kidney Int. 1998;54(5):1704–13.

20. Tomida K, Hamano T, Ichimaru N, Fujii N, Matsui I, Nonomura N, et al. Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. Bone. 2012;51(4):729–36.

21. Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT, García S, Rufino M, Martín B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: Importance of pre-transplant PTH concentrations. Nephrol Dial Transplant. 1998;13(SUPPL. 3):94–7.

22. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(4):389–403.

23. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Incidence and Risk Factors of Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2017;49(1):53–6.

24. Sampaio MS, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, et al. Association of pretransplant serum phosphorus with posttransplant outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(11):2712–21.

25. Benavente D, Chue CD, Moore J, Addison C, Borrows R, Ferro CJ.

Serum phosphate measured at 6 and 12 months after successful kidney transplant is independently associated with subsequent graft loss. Exp Clin Transplant. 2012;10(2):119–24.

26. Mehls O, Rigden S, Ehrich JHH, Berthoux F, Jones EHP, Valderrábano F. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 the child-adult interface. Nephrol Dial Transplant. 1996;11(SUPPL. 1):22–36.

27. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März W, Abedini S, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. Transplantation. 2015;99(2):351–9.

28. David DS, Sakai S, Brennan BL, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data. N Engl J Med. 1973;289(8):398–401.

29. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: Causes and clinical implications. Am J Transplant. 2005;5(8):1934–41.

30. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. Clin Transplant. 2007;21(4):558–66.

31. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Kliger A, et al. Posttransplant bone disease: Evidence for a high bone resorption state. Transplantation. 2000;70(12):1722–8.

32. Heaf JG, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. Clin Transplant. 2003;17(3):268–74.

33. Özdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluoğullari C, Akçay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. Transplant Proc. 2006;38(2):480–2.

34. Daugirdas JT. Simplified Equations for Monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. Adv Ren Replace Ther. 1995;2(4):295–304.

35. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. Transplantation. 2009;88(2):231–6.

36. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.

37. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 4 de novembro de 2021;385(19):1737–49.

38. Roodnat JI, Van Gurp EAFJ, Mulder PGH, Van Gelder T, De Rijke YB,

De Herder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. Transplantation. 2006;82(3):362–7.

39. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. J Am Soc Nephrol. 2002;13(2):551–8.

40. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SA, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary “Hyper-Phosphatoninism”? Kidney Int. 2006;70(8):1486–94.

41. Bures C, Seika P, Skachko T, Dobrindt EM, Rayes N, Pratschke J, et al. Influence of Parathyroidectomy on Kidney Graft Function in Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. Transplant Proc. dezembro de 2020;52(10):3134–43.

42. Golingan H, Samuels SK, Camacho P, Dadhania DM, Pedraza-Taborda FE, Randolph G, et al. Management of Hyperparathyroidism in Kidney Transplantation Candidates: A Need for Consensus. Endocr Pract. março de 2020;26(3):299–304.

43. Watson CJE, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A Simplified Donor Risk Index for Predicting Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation. Transplantation. 15 de fevereiro de 2012;93(3):314–8.

44. Lee JH, Park WY, Kim YS, Choi BS, Park CW, Yang CW, et al. Clinical significance of the Kidney Donor Profile Index in deceased donors for prediction of post-transplant clinical outcomes: A multicenter cohort study. Reboldi G, organizador. PLOS ONE. 5 de outubro de 2018;13(10):e0205011.

45. Prado NP, Silva CK da, Meinerz G, Kist R, Garcia VD, Keitel E. Usefulness of Kidney Donor Profile Index (KDPI) to predict graft survival in a South Brazilian Cohort. Braz J Nephrol. junho de 2020;42(2):211–8.

9. Parecer do Comitê de Ética

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Níveis séricos de PTH pré-transplante como preditor da função renal ao fim de um ano. Um estudo ajustado com escore de propensão.

Pesquisador: Lucas de Moraes Soler

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 05762818.8.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.164.339

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa proposto Lucas de Moraes Soler orientado pelo Prof Dr Luis Gustavo Modelli de Andrade do Departamento de Clínica Médica.
Trata-se de um estudo retrospectivo que envolverá revisão de registros médicos de pacientes transplantados renais adultos entre 2012 e 2017. Os pacientes serão analisados quanto às variáveis laboratoriais e clínicas pré-transplante correlacionando-os com a evolução da função renal um ano após o transplante. Os dados serão coletados dos prontuários médicos e do banco de dados do programa de transplante renal. Também haverá busca ativa de exames prévios ao transplante renal dos pacientes que dialisavam em outras unidades.

Os pesquisadores relatam um n de 900 e, que serão coletados os dados: a. Demográficos: idade, sexo, raça, causa da doença crônica, tempo em TRS, tipo de doador, painel. b. Laboratoriais: PTH, cálcio e fósforo pré-transplante. Função renal (creatinina) um ano após transplante. c. Estimativa da função renal de cada paciente ao final de um ano após o transplante pela fórmula CKD-EPI, levando-se em conta as seguintes variáveis: creatinina sérica, idade, raça e gênero.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a evolução da função renal ao fim de um ano de transplante em dois grupos: hiperparatireoidismo secundário (HPTS) leve/moderado e HPTS grave e, Avaliar as características específicas relacionadas ao transplante renal que resultaram na recuperação ou não do HPTS pós- transplante. Identificar possíveis fatores preditores relacionados ao receptor para não resolução do HPTS pós-transplante renal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Embora os pesquisadores relatem que não exista risco sempre existe um risco mínimo no que se refere ao sigilo o que deve ser garantido pelos membros da equipe da pesquisa durante a coleta e análise dos dados. Quanto aos benefícios: Correlacionar HPTS leve/moderado e HPTS grave pré transplante com a função renal ao fim de um ano pós transplante e avaliar necessidade de intervenção no HPTS pré-transplante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa encontrava-se pendente para adequação da justificativa da dispensa do Termo e acertar informação da Plataforma Brasil.
O pesquisador apresentou as pendências apontadas pelo Colegiado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Segundo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde foram apresentados os documentos obrigatórios conforme segue: folha de rosto adequadamente preenchida e assinada pelo diretor da instituição proponente; anuência do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) em cumprimento ao fluxo institucional de projetos de pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu e Hospital das Clínicas da FMB, Anuência do Superintendente do HCFMB. Apresentou solicitação de dispensa do TCLE, agora adequadamente justificado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em reunião extraordinária, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 19 de FEVEREIRO de 2019, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.
No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o “Relatório Final de Atividades”, na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil. Atenciosamente,
Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 22 de Fevereiro de 2019

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA (Coordenador(a))