



UNICAMP



# EFEITO DO USO DE ESPIRONOLACTONA COMO TERAPIA ANTIPROTEINÚRICA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO UNICÊNTRICO

**Palavras-Chave:** transplante renal, disfunção crônica do enxerto, proteinúria, aldosterona, espironolactona.

**Autores(as):**

**João Antonio Pessoa de Freitas, FCM – UNICAMP**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marilda Mazzali (orientadora), FCM – UNICAMP**

**Dr. Marcos Vinicius de Sousa (coorientador), FCM - UNICAMP**

---

## INTRODUÇÃO:

Entre os marcadores clínicos clássicos que possibilitam avaliar função renal e identificar o risco de perda do enxerto no longo prazo, destacam-se a creatinina sérica, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e proteinúria. A monitorização de creatinina sérica permite identificar disfunção renal aguda precocemente e serve como parâmetro de medida da função renal e marcador de risco para perda do enxerto. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), obtida por meio de fórmulas como a CKD-EPI, permite identificar ocorrência de lesão renal e sua progressão, sendo parâmetro preditor de disfunção mais acurado que a creatinina sérica isolada [1], apesar de possuir limitações [2]. A proteinúria somada aos níveis de creatinina sérica e TFG, é considerada marcador clínico que expressa risco de perda do enxerto [3].

Indivíduos transplantados renais frequentemente apresentam valores de proteinúria acima do valor de normalidade [4], de modo que tais valores são preditores de lesão renal e considerados fator de risco de falência do enxerto, com redução da sobrevida do órgão transplantado e maior mortalidade [5]. Há um amplo espectro de causas de proteinúria pós-transplante, como glomerulonefrite, rejeição crônica, nefrosclerose, trombose de veia renal [5]. Portanto, a proteinúria atua como importante marcador clínico na identificação e manejo da insuficiência renal crônica.

Assim, a disfunção crônica do enxerto é caracterizada por perda progressiva da função renal associada a lesões histopatológicas de cronicidade, como vasculopatia do transplante, fibrose intersticial, atrofia tubular e esclerose glomerular, sendo a principal causa de perda da função renal em transplantados [6].

A aldosterona é um dos fatores que promovem lesão tecidual crônica do enxerto renal, levando ao desenvolvimento de fibrose renal e proteinúria, com redução da sobrevida e função do órgão. Diversos estudos apontam para o íntimo papel que a aldosterona possui sobre a disfunção crônica do enxerto [7]. Tal atuação se dá para além dos efeitos sobre o equilíbrio hidroeletrólítico que esse hormônio possui, destacando-se sua participação sobre o processo de fibrose renal, ao promover

aumento da produção de componentes de matriz extracelular, com consequente desconfiguração do parênquima renal, clinicamente manifestado por proteinúria e redução da taxa de filtração glomerular [8,9]. Concomitante ao desenvolvimento de fibrose renal, a aldosterona atua ainda nas fases iniciais do processo inflamatório, contribuindo para o aumento de proteínas pró-inflamatórias e apoptose de células tubulares proximais [10]. Por fim, destaca-se a atuação deste hormônio no desenvolvimento de vasculopatias, na medida em que ativa receptores de mineralocorticoides endoteliais, intensificando o estresse oxidativo e a inflamação, contribuindo para disfunção endotelial, além regular o tônus nas células musculares lisas dos vasos, resultando na oclusão do lúmen vascular [11].

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é o padrão ouro no manejo proteinúria em não transplantados renais [12], mas não há evidências suficientes para firmar como terapêutica em transplantados, embora haja indícios de que o bloqueio do SRAA induziria à menor perda do enxerto, principalmente nos pacientes com valores maiores de proteinúria [13,3]. A inibição da aldosterona parece ser eficaz no tratamento da disfunção crônica do enxerto, reduzindo a proteinúria e a esclerose glomerular. Portanto, o uso da espironolactona no estudo foi feito enquanto antagonista farmacológico da aldosterona e inibidor do SRAA, com a finalidade de reduzir proteinúria e glomerulosclerose, sendo, portanto, um potencial tratamento para disfunção crônica do enxerto, contribuindo para maior sobrevida do órgão.

Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito do tratamento com espironolactona, enquanto antagonista farmacológico da aldosterona e inibidor do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, sobre a proteinúria em receptores de transplante renal, considerando a terapêutica como potencial tratamento para disfunção crônica do enxerto e contribuindo para maior sobrevida do enxerto. Sendo assim, o estudo propõe as hipóteses: a terapia com espironolactona reduz proteinúria em transplantados renais, o uso de espironolactona é seguro em transplantados renais e tal terapêutica prolongaria a sobrevida do enxerto de transplantados renais.

## **METODOLOGIA:**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes receptores de transplantes renais de doadores falecidos ou vivos realizados no período de janeiro de 1991 a dezembro de 2015, em acompanhamento no Hospital de Clínicas da UNICAMP. Foram incluídos pacientes em acompanhamento ambulatorial regular, que receberam tratamento com espironolactona por proteinúria persistente  $\geq 0,5$  g/dia por período igual ou superior a seis meses, acompanhados por cinco anos após o início do tratamento, e que possuíam informações em prontuário disponíveis para análise. Foram excluídos do estudo pacientes transplantados renais que utilizaram a terapia com espironolactona por indicação diferente de proteinúria e os casos sem valores de proteinúria disponíveis no seguimento.

Foram utilizados prontuários médicos, os quais foram revisados e, a partir deles, coletadas informações registradas na plataforma REDCap® com as seguintes informações:

- Demográficas: data de nascimento e do transplante, idade ao ser transplantado, sexo;
- Relativas ao transplante: etiologia da doença renal crônica prévia ao transplante renal, imunossupressão inicial, (medicações imunossupressoras inibidoras de calcineurina e antiproliferativas), altura, peso, data do início da terapia, uso de medicações iECA/BRAs (inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores do receptor de aldosterona),
- Clínicas e laboratoriais do acompanhamento: pressão arterial, creatinina sérica, índice CKD-EPI, potássio, hemoglobina, hematócrito, glicemia, proteína sérica, ácido úrico, relação proteína/creatinina na urina, excreção urinária de alfa-1 microglobulina, inibidor de calcineurina, nível sanguíneo de tacrolimo ou ciclosporina.

- Relativas ao doador e ao rim doado: idade, se doador de critério expandido de acordo com os critérios do UNOS [14], reatividade contra painel (classe I, II e soro), KDPI, creatinina, diagnóstico de hipertensão, diagnóstico de diabetes, causa da morte, e presença de lesão renal aguda, tempo de isquemia fria.
- Histopatológicas: laudos dos exames de anatomopatológico de acordo com a classificação de Banff para enxertos renais, estratificados de acordo com a intensidade de acometimento agudo e crônico dos diferentes compartimentos renais.

Para análise, os pacientes foram agrupados de acordo com o valor de proteinúria no início da terapêutica, sendo baixa proteinúria uma relação proteína/creatinina <1, proteinúria moderada, entre 1 e 3, e proteinúria nefrótica >3. As análises contemplaram os 6 primeiros meses e posterior seguimento anual, totalizando 5 anos de seguimento. Para análise estatística, as variáveis numéricas foram avaliadas por meio de média e desvio padrão, e expressas por teste paramétrico (t student) ou não paramétrico (Kruskal-Wallis e Mann-Whitney), de acordo com a presença de distribuição normal. As variáveis não numéricas foram avaliadas por percentual. Valores de P<0,05 serão considerados significativos.

Quanto a avaliação de segurança, o tratamento foi interrompido por desenvolvimento de hipercalemia, hipotensão e ginecomastia.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

No período analisado, foram realizados 2.202 transplantes renais. Foram incluídos 167 pacientes, com idade média obtida de 41,2 anos, maioria do sexo masculino (73%), receptores de rins de doadores falecidos (60,6%). As principais etiologias da doença renal crônica pré-transplante foram causa indeterminada (22,7%), seguida de glomerulonefrite crônica (22,1%) e hipertensão arterial (19,8%).

A média de proteinúria no início do tratamento foi de  $1,32 \pm 1,93$ g/g, com redução significativa após 12 meses de tratamento ( $0,78 \pm 1,67$  g/g,  $p<0,01$ ), atingindo média de  $0,61 \pm 1$  ( $p<0,01$ ) em cinco anos de seguimento após início do tratamento.

A redução da proteinúria foi mais acentuada no grupo com proteinúria em valores nefróticos no início do tratamento, (média de 5,5 g/g), com redução significativa e persistente, atingindo valores não nefróticos (média de 1,37 g/g) ao final dos cinco anos. Nos demais grupos, houve estabilização dos valores de proteinúria, sugerindo um controle efetivo da droga na excreção de proteínas (Figura 1).

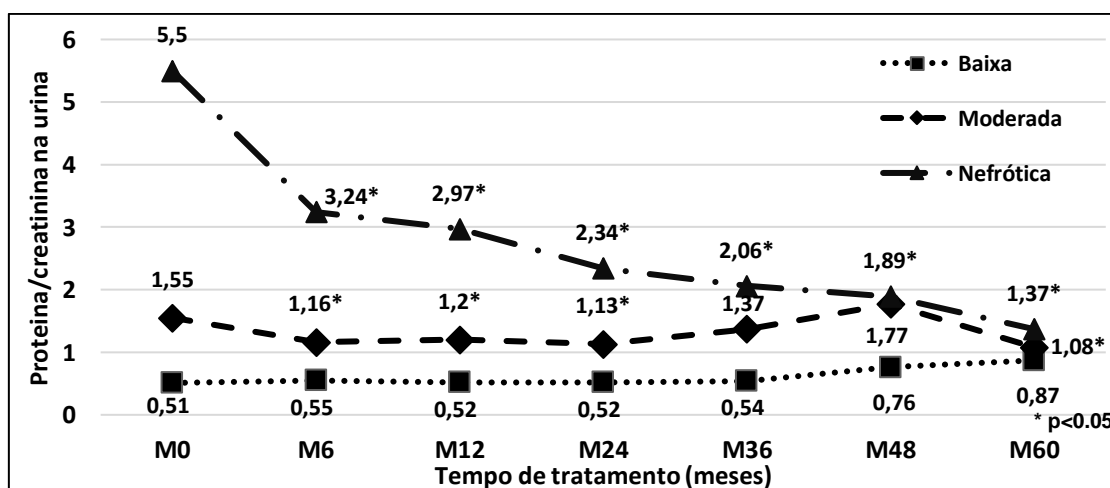


Figura 1: Progressão de proteinúria

Em todos os grupos analisados, não houve comprometimento significativo da função renal, apresentando inclusive elevação da média da taxa de filtração glomerular no grupo de proteinúria nefrótica ao final do seguimento (Figura 2).

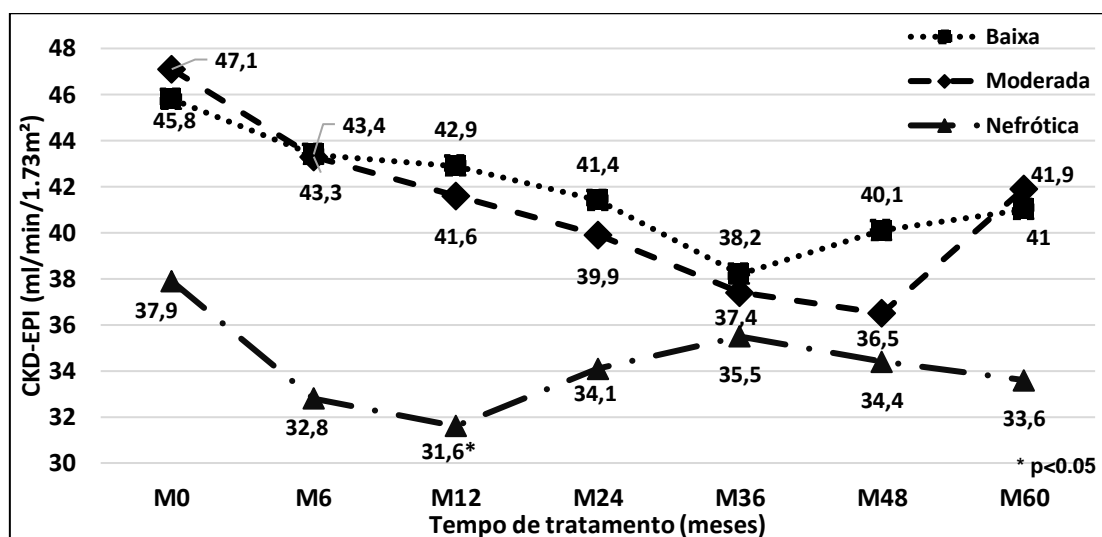


Figura 2: Filtração glomerular

Suspensão da medicação por evento adverso foi necessária em apenas dois pacientes, ambos por ginecomastia.

Vinte e três pacientes (13,8%) foram submetidos a biópsia renal, sendo 14 (60,8%) do grupo com proteinúria inicial moderada e 9 (39,2%) do grupo com proteinúria nefrótica. No grupo que apresentou proteinúria inicial moderada, a biópsia renal foi realizada com uma mediana de tempo de seguimento pós-transplante de 100,3 (14,9-305,7) meses e com uma mediana de tratamento com espironolactona de 46,9 (1,4-181) meses. Nesse grupo, verificou-se esclerose glomerular média de  $31,2 \pm 23,8\%$ , e a maioria dessas biópsias apresentava poucas lesões agudas como tubulite, glomerulite, arterite intimal e capilarite peritubular. Entretanto, mais de 70% dessas biópsias apresentavam marcadores de lesões crônicas, principalmente fibrose intersticial e atrofia tubular. Com relação às biópsias renais do grupo de proteinúria nefrótica inicial, a mediana de tempo pós-transplante para realização da biópsia foi de 101,9 (4,9-250,6) meses e a mediana de tempo de tratamento com espironolactona foi de 23,8 (0,4-93,2) meses. Nessas biópsias, a presença de atrofia tubular e fibrose intersticial moderada a intensa foi de 88,9%. Não houve caso submetido à biópsia no grupo com proteinúria inicial baixa. Os achados histológicos revelaram uma elevada incidência de lesões crônicas e irreversíveis. Entretanto, é possível que o tratamento com espironolactona tenha contribuído para evitar a progressão dessas lesões, mantendo o enxerto funcionando durante o período de seguimento.

A sobrevivência do enxerto foi semelhante entre os grupos durante o seguimento de cinco anos de tratamento.

A evolução dos pacientes incluídos sugere que o controle da proteinúria prolonga a sobrevivência dos pacientes transplantados renais, tendo sido o uso de espironolactona uma terapêutica efetiva também neste aspecto.

## CONCLUSÕES:

Desta forma, a partir dos resultados apresentados, foi possível concluir que o uso de espironolactona em pacientes transplantados renais:

- Reduziu a proteinúria em 12 meses;
- Manteve a redução no acompanhamento de 5 anos;
- Não alterou de forma significativa a taxa de filtração glomerular;
- Contribuiu para a manutenção da sobrevida do enxerto em cinco anos, que foi semelhante entre os grupos e
- Foi seguro em transplantados renais.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID *et al.* A new accurate equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-612.
2. NANKIVELL BJ, KUYPERS DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *The Lancet* 2011; 378:1428-1437.
3. DE SOUSA MV, GUIDA JP, DO VALLE CF, CAMARGO LF, RIVELLI GG, MAZZALI M. Spironolactone in Post-Transplant Proteinuria: A Safe Alternative Therapy. *Transplant Proc* 2017; 49(4):813-816.
4. SHAMSEDDIN MK, KNOLL GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1786-1793.
5. FERNANDEZ-FRESNEDO G, PLAZA JJ, SÁNCHEZ-PLUMED J *et al.* Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:47.
6. WAANDERS F, RIENSTRA H, BOER MW *et al.* Spironolactone ameliorates transplant vasculopathy in renal chronic transplant dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1072-F1079.
7. HIRSCH JS, DREXLER Y, BOMBACK AS. Aldosterone blockade in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014; 34(3):307-22.
8. REMUZZI G, CATTANEO D, PERICO N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1459-1462.
9. BREM AS, MORRIS DJ, GONG R. Aldosterone-induced fibrosis in the kidney: questions and controversies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(3):471-479.
10. BROWN NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nature Reviews Nephrology* 2013; 9:459-469.
11. ERRAEZ S, LÓPEZ-MESA M, GÓMEZ-FERNANDEZ P. Bloqueantes del receptor mineralocorticoide en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2021; 41:258-275.
12. RICO-MESA JS, WHITE A, AHMADIAN-TEHRANI A, ANDERSON AS. Mineralocorticoid Receptor Antagonists: A Comprehensive Review of Finerenone. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(11):140.
13. SHIN JI, PALTA M, DJAMALI A, KAUFMAN DB, ASTOR BC. The association between renin-angiotensin system blockade and long-term outcomes in renal transplant recipients: The Winsconsin allograft recipient database (WisARD). *Transplantation* 2016; 100(7):1541-9.
14. UNOS Policy 3.5.I. Expanded criteria donor definition and point system. Richmond, Va: United Network for Organ Sharing; 2002.
15. Quencer KB, Anand K. Kidney Tissue Biopsy. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2021 Dec;24(4):100775.