




Virúria por JCV se associa a recuperação subótima da função renal três anos após doação renal de doador vivo

JCV viruria associates with suboptimal recovery of kidney function three years after living kidney donation

Autores

Sara Querido¹ 

Carolina Ormonde² 

Teresa Adragão¹ 

André Weigert¹ 

¹Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de Santa Cruz, Unidade de Transplantação Renal, Serviço de Nefrologia, Carnaxide, Portugal.

²Hospital do Divino Espírito Santo, Serviço de Nefrologia, Ponta Delgada, Portugal.

RESUMO

Introdução: Poucos estudos investigaram fatores anteriores à doação que poderiam afetar a recuperação renal após doação renal de doador vivo (LKD, do inglês *Living Kidney Donation*). Investigamos retrospectivamente o papel da infecção pelo vírus John Cunningham (JCV) e outros fatores de risco pré-doação na magnitude do declínio da função renal após LKD. **Métodos:** Cargas virais de JCV na urina, taxa de filtração glomerular e pressão arterial foram avaliadas consecutivamente em 60 doadores renais vivos antes da doação. Hipertrofia compensatória subótima foi definida como uma TFGe <60% da TFGe pré-doação. **Resultados:** LKD (40% infectados pelo JCV) foram acompanhados por 3,2±1,6 anos. Não foi encontrada nenhuma associação entre idade, sexo e hipertensão basal com a TFGe pós-doação no 1º, 2º, 3º e 4º anos <60% da TFGe pré-doação. A recuperação média da TFGe no 3º ano após a doação foi menor em doadores infectados pelo JCV vs doadores não infectados (61,8% vs 71,0%, p=0,006). **Conclusão:** Levantamos a hipótese de que o JCV pode levar os glomérulos a um estado de hiperfiltração antes da nefrectomia, modulando a magnitude da hipertrofia compensatória após a doação. Por outro lado, o JCV pode limitar a capacidade do rim remanescente de promover a hiperfiltração. É necessário um acompanhamento mais longo para determinar se a virúria por JCV leva, em última instância, a uma menor TFGe ao longo do tempo ou se é um fator de proteção para o rim remanescente.

Descritores: Vírus BK; Vírus JC; Doadores Vivos; Rim; Polyomavirus.

ABSTRACT

Introduction: Few studies have investigated pre-donation factors that could affect renal recovery after living kidney donation (LKD). We retrospectively investigated the role of John Cunningham virus (JCV) infection and other pre-donation factors on the magnitude of kidney function decline after LKD. **Methods:** Urine JCV viral loads, glomerular filtration rate, and blood pressure were evaluated in 60 consecutive LK donors before donation. Suboptimal compensatory hypertrophy was defined as an eGFR <60% of the pre-donation eGFR. **Results:** LKD (40% JCV infected) were followed for 3.2±1.6 years. No association was found between age, gender, and baseline hypertension with 1st, 2nd, 3rd, and 4th years post-donation eGFR <60% of the pre-donation eGFR. Mean eGFR recovery at the 3rd year after donation was lower in JCV infected donors vs non-infected donors (61.8% vs 71.0%, p=0.006). **Conclusion:** We hypothesized that JCV could shift glomeruli into a hyperfiltration state before nephrectomy, modulating the magnitude of compensatory hypertrophy after donation. Conversely, JCV might curtail the ability of the remaining kidney to promote hyperfiltration. Longer follow up is needed to determine whether JCV viruria ultimately leads to lower eGFR over time or if it is a protective factor for the remaining kidney.

Keywords: BK Virus; JC Virus; Living Donors; Kidney; Polyomavirus.

Data de submissão: 04/06/2021.

Data de aprovação: 10/11/2021.

Publicado em: 31/01/2022.

Correspondência para:

Sara Querido.

E-mail: sconde@chlo.min-saude.pt

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0148>



INTRODUÇÃO

Doadores renais vivos têm menor taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), uma vez que a nefrectomia unilateral leva inevitavelmente à redução de massa e função renais¹. Esta redução da TFGe tem sido associada a um aumento na pressão arterial, maior proteinúria^{2,3}, e alteração na massa ventricular esquerda⁴. No entanto, as consequências da perda da TFGe após a doação permanecem pouco claras. Os dados disponíveis sobre os riscos a longo prazo da doação de doador vivo (LKD) são conflitantes e dependem do grupo controle selecionado. Alguns estudos revelam um melhor desfecho vital após a LKD quando comparado com controles pareados, enquanto outros estudos mostram um risco maior de desfechos desfavoráveis, tais como a doença renal em estágio terminal⁵. Normalmente, a função renal após a nefrectomia recupera até 60-70% da função basal através de um mecanismo de hipertrofia compensatória⁶. No entanto, ainda não está claro porque o grau de hipertrofia compensatória é variável entre doadores. Um possível mecanismo é a presença de síndromes metabólicas sutis ou doenças renais pré-clínicas antes da doação⁷, o que poderia reduzir potencialmente a capacidade de recuperação renal após a doação.

O poliomavírus JC (JCV) é um poliomavírus humano que causa uma infecção assintomática na infância e persiste em vários locais, incluindo o trato urinário⁸ e o sistema nervoso central⁹. Cerca de 80% dos adultos são soropositivos para JCV¹⁰ e aproximadamente 30% da população adulta elimina JCV na urina a qualquer momento¹¹. Com exceção da imunossupressão, os fatores que controlam o equilíbrio entre latência e reativação dos poliomavírus são desconhecidos. Alguns estudos revelaram um papel protetor do JCV contra a progressão da doença renal crônica em populações selecionadas^{12,13,14,15}. A virúria por poliomavírus não é rotineiramente avaliada antes da doação renal e, segundo nosso conhecimento, o papel potencial da virúria por JCV no desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular *de novo*, na magnitude do declínio da função renal, ou no aparecimento de novas doenças renais na LKD é desconhecido.

Poucos estudos investigaram fatores de pré-doação que possam afetar o potencial de recuperação da função renal após a doação. Além disso, poucos estudos avaliaram o desempenho longitudinal

da função renal na LKD, o que é preferível a uma estimativa pontual.

Assim, realizamos um estudo retrospectivo longitudinal para investigar o papel da virúria por JCV e outros fatores de pré-doação sobre o declínio da função renal após a LKD.

MÉTODOS

DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Neste estudo retrospectivo longitudinal de centro único inscrevemos 60 LKD consecutivos (com idade de ≥ 18 anos), acompanhados em uma Unidade de Transplante Renal em Portugal, com pelo menos um ano de acompanhamento após a doação.

De Maio de 2014 a Fevereiro de 2020, todos os 60 doadores coletaram soro e urina antes da doação para avaliar o estado da carga viral sérica e urinária do JCV. As cargas virais de JCV na urina e no plasma foram medidas por reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativa comercial (qPCR). Sempre que a triagem para virúria por poliomavírus foi positiva, a persistência da eliminação viral era confirmada por meio de outra medição qPCR, pelo menos 3 meses após a primeira determinação, para avaliar a consistência da virúria, evitar resultados falso-positivos e avaliar variações na carga viral ao longo do tempo.

O protocolo de estudo atendeu à Declaração de Helsinque e obteve aprovação total do comitê de ética em pesquisa clínica local.

COLETA DE DADOS E MEDIÇÕES LABORATORIAIS

Os dados demográficos de LKD (idade, sexo e etnia) foram registrados no início do estudo.

Antes da doação, a TFG foi medida por meio de renografia por radioisótopo e pela medição clássica de creatinina, e foi estimada através da equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)¹⁶. A proteinúria de 24 horas foi medida no início do estudo em amostras de urina coletadas com técnica estéril colhidas pela manhã. Candidatos a LKD com proteinúria ≥ 200 mg/24 horas foram excluídos como doadores.

Antes da doação, a pressão arterial (PA) foi avaliada em todos os LKD através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. A hipertensão foi definida como PA sistólica média >130 mg, PA diastólica >80 mmHg, ou uma PA controlada com pelo menos um medicamento

anti-hipertensivo. Doadores com hipertensão foram aceitos em nosso centro se os seguintes critérios fossem preenchidos: nenhuma lesão de órgão-alvo (hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria, fundoscopia anormal) e níveis médios de PA de 130/80 mmHg na MAPA abaixo de 2, ou menos medicamentos anti-hipertensivos. Após a doação, a PA foi avaliada por um médico nas visitas de acompanhamento como o valor médio de 3 medições.

Os candidatos a LKD com diabetes mellitus tipo 2 ou intolerância à glicose foram excluídos da doação.

A presença de fatores de risco cardiovasculares (dislipidemia e hipertensão), relação proteína/creatinina urinária, creatinina sérica e TFGe foram coletadas no início e em visitas de acompanhamento pós-doação, que ocorreram pelo menos uma vez por ano.

Após a doação, a hipertrofia compensatória ideal foi definida como uma TFGe $\geq 60\%$ da TFGe pré-doação, enquanto o grupo de hipertrofia compensatória subótima incluiu todos os doadores com menos de 60% da TFGe pré-doação. Comparamos ambos os grupos para os seguintes desfechos: desenvolvimento de hipertensão pós-nefrectomia, diabetes mellitus tipo 2, intolerância à glicose, dislipidemia, proteinúria e magnitude do declínio da função renal.

ANÁLISE DO JCV

Uma técnica comercial de PCR em tempo real (Kit JCV ELITE MGB) foi utilizada para a determinação da carga viral de JCV. Duas reações de amplificação foram realizadas a partir do DNA extraído. Foram utilizados um primer específico para a região do antígeno T maior do gene JCV e um primer específico para uma sequência artificial de DNA (controle interno). A sonda específica JCV com tecnologia ELITE MGB®, identificada com fluoróforo FAM, é ativada quando hibridiza com o produto específico da reação de amplificação do JCV. A carga viral é obtida por meio de uma curva de calibração.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas ou relativas. As variáveis contínuas foram descritas como média \pm desvio padrão (DP) para variáveis normalmente distribuídas e valores de mediana e intervalo interquartil para variáveis não distribuídas normalmente. As proporções foram comparadas usando o teste

qui-quadrado. As diferenças entre os dados clínicos foram avaliadas pelo teste t de Student para amostras não pareadas para variáveis normais e pelo teste de Wilcoxon para dados contínuos com distribuição não normal. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de P de $<0,05$. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Foram inscritos neste estudo um total de 60 LKD com uma média de idade de $50,9 \pm 12,0$ anos, acompanhados durante $3,2 \pm 1,6$ anos após a doação.

Os dados clínicos e demográficos basais estão detalhados na Tabela 1. Todos os doadores apresentaram proteinúria de 24 horas <200 mg antes da doação. A prevalência geral de virúria por JCV antes da doação foi de 40,0% (n=24) e a viremia por JCV foi ausente em todos os LKD. A virúria por JCV foi reavaliada antes da doação em todos os 24 LKD. A virúria por JCV foi consistente em ambas as avaliações em todos os pacientes.

Após a doação, o tempo médio de internação hospitalar foi de $7,3 \pm 1,7$ dias. Na alta, a TFGe média foi de $62,1 \pm 14,9\%$ da TFGe basal.

COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS BASAIS ENTRE LKD VIRÚRICOS POR JCV E NÃO-VIRÚRICOS

A virúria por JCV não foi associada à idade (p=0,261), hipertensão basal (p=0,321), TFG medida (p=0,38), ou qualquer parâmetro clínico ou demográfico basal (Tabela 1).

DESFECHOS CLÍNICOS APÓS A DOAÇÃO

Os desfechos clínicos após a doação estão descritos na Tabela 2. A hipertensão *de novo* foi diagnosticada em 5 pacientes (8,3%). Apenas um paciente desenvolveu proteinúria evidente (>200 mg/g) após a doação. A dislipidemia foi diagnosticada em 9 (15%) pacientes e a intolerância à glicose ou diabetes mellitus tipo 2 em 8 (13,3%) pacientes.

ASSOCIAÇÃO DE HIPERTENSÃO, SEXO E IDADE COM A MAGNITUDE DO DECLÍNIO DA FUNÇÃO RENAL APÓS A LKD

Não foi encontrada nenhuma associação entre idade, sexo e hipertensão basal com a TFGe pós-doação inferior a 60% da função basal pré-doação no 1°, 2°, 3° e 4° ano após a doação (Tabela 3).

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS DE LKD NO INÍCIO DO ESTUDO

Características	Todos os doadores (n=60)	Doadores virúricos por JCV (n=24)	Doadores não-virúricos por JCV (n=36)	Valor de p
Idade – média ± DP, anos	50,9 ± 12,0	53,7 ± 13,1	49,1 ± 11,1	0,261
Sexo masculino – n (%)	17 (28,3)	10 (41,7)	7 (19,4)	0,082
Caucasiano – n (%)	57 (95)	24 (100)	33 (91,7)	0,268
Hipertensão - n (%)	11 (18,3)	6 (25,0)	5 (13,9)	0,321
Creatinina sérica - média ± DP, anos	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,094
Tabagismo – n (%)	10 (16,7)	3 (12,5)	7 (19,4)	0,725
Dislipidemia – n (%)	17 (28,3)	7 (29,2)	10 (27,8)	0,794
TFG (renografia por radioisótopo) - média ± DP, mL/min	93,5 ± 18,1	94,2 ± 20,2	93,1 ± 16,9	0,381
TFGe (CKD-EPI) – média ± DP, mL/min	96,1 ± 16,7	91,8 ± 15,1	98,9 ± 17,3	0,595

LKD: doadores renais vivos; DP: desvio padrão; TFG: taxa de filtração glomerular; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

TABELA 2 DESFECHOS CLÍNICOS APÓS A DOAÇÃO

	Pré-doação (n=60)	1º ano após a doação (n=56)	2º ano após a doação (n=45)	3º ano após a doação (n=36)	4º ano após a doação (n=23)
TFGe (CKD-EPI) – média ± DP, mL/min	96,1 ± 16,7	63,3 ± 14,7	63,1 ± 13,7	64,3 ± 14,3	64,9 ± 15,1
Recuperação da função renal após doação - média ± DP, %		66,1 ± 10,6	65,3 ± 11,4	66,9 ± 10,2	67,9 ± 13,2
Proteinúria >200 mg/g – n (%) (cumulativo)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Hipertensão <i>de novo</i> - n (%) (cumulativo)		3 (5,4)	4 (6,7)	5 (8,3)	5 (8,3)

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; DP: desvio padrão.

TABELA 3 ASSOCIAÇÕES ENTRE IDADE, SEXO E HIPERTENSÃO BASAL COM A TFGe PÓS-DOAÇÃO 1, 2, 3, E 4 ANOS APÓS O PROCEDIMENTO

	TFGe pós doação <60% da função basal pré doação	TFGe pós doação >60% da função basal pré doação	Valor de p
Idade média ± DP, anos			
1º ano após a doação	50,6±12,1	51,7±12,6	0,779
2º ano após a doação	52,4±14,5	50,3±11,8	0,600
3º ano após a doação	53,7±11,6	51,7±12,6	0,687
4º ano após a doação	51,2±14,4	54,1±12,1	0,620
Sexo masculino – n (%)			
1º ano após a doação	5 (31,3)	11 (68,8)	1,000
2º ano após a doação	4 (25,0)	12 (75,0)	0,738
3º ano após a doação	4 (33,3)	8 (66,7)	0,443
4º ano após a doação	3 (30,0)	7 (70,0)	1,000
Hipertensão basal – n (%)			
1º ano após a doação	4 (36,4)	7 (63,6)	0,712
2º ano após a doação	3 (33,3)	6 (66,7)	1,000
3º ano após a doação	2 (28,6)	5 (71,4)	1,000
4º ano após a doação	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000

DP: desvio padrão

ASSOCIAÇÃO DA VIRÚRIA POR JCV COM O DESENVOLVIMENTO DE HIPERTENSÃO E MAGNITUDE DO DECLÍNIO DA FUNÇÃO RENAL APÓS A LKD

Não foi encontrada diferença na recuperação média da TFGe na alta hospitalar e em 1 e 2 anos após a doação entre doadores virúricos por JCV e não-virúricos (Figura 1). No entanto, a recuperação média da TFGe 3 anos após a doação foi menor em doadores virúricos por JCV em comparação com doadores não virúricos (61,8 vs 71,0%, $p=0,006$). No 4º ano após a doação, a recuperação da TFGe também foi menor em doadores virúricos por JCV (63,2 vs 71,5%, $p=0,141$), embora esta diferença não tenha alcançado significância estatística.

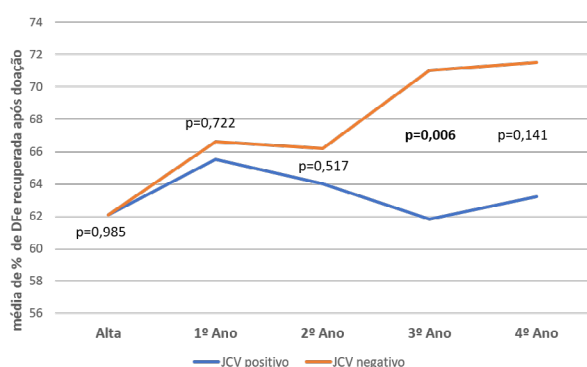


Figura 1. Comparação da % média de recuperação da TFGe após a doação entre doadores virúricos por JCV e não-virúricos.

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

A virúria por JCV não foi associada à hipertensão *de novo* após a LKD (40 vs 60%, $p=0,787$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos o papel da virúria por JCV na magnitude do declínio da função renal após a LKD por pelo menos um ano após o procedimento. Além disso, avaliamos a associação de outros fatores de pré-doação com a recuperação da função renal medida após a doação.

O risco de disfunção renal após a LKD é uma grande preocupação e, portanto, é crucial otimizar a seleção do doador para alcançar os melhores desfechos após a doação¹⁷. No entanto, tal risco é difícil de definir, uma vez que a perda da TFG é fisiologicamente observada com a idade. Portanto, a principal questão é se a doação renal acelera o declínio da perda fisiológica da TFG, além da redução na massa e função renais relacionada à nefrectomia, o que é muito difícil de demonstrar. No presente estudo, nem a idade, o

sexo ou a hipertensão basal foram associados à obtenção de uma TFGe pós-doação inferior a 60% da função basal pré-doação 1, 2, 3 e 4 anos após a doação. Denic et al. investigaram as relações entre fatores de risco renais e revelaram que hipertensão leve e envelhecimento foram fatores de risco para anormalidades subjacentes, tais como nefrosclerose e hipertrofia de néfrons em doadores¹⁸. Entretanto, van Londen et al. mostraram que a inclinação da TFG não estava associada à hipertensão, o que pode ser explicado pela prática de aceitar apenas candidatos a doadores com baixo risco de hipertensão¹⁹.

Okumura et al. acompanharam 133 LKD durante um ano e concluíram que idade, sexo e hipertensão foram preditores pré-operatórios significativos para pacientes que perderam >40% de sua TFGe 1 ano após a LKD²⁰. Além disso, Young et al. realizaram uma meta-análise de 3 estudos que avaliaram a alteração pós-doação na TFGe em 23 doadores mais velhos e 541 mais jovens²¹. A meta-análise constatou que doadores mais velhos tiveram um declínio menor na TFGe em comparação com doadores mais jovens (-6,38 mL/min; IC95%: -2,56 a -10,21). Portanto, foi demonstrado que doadores mais velhos não apresentam uma deterioração da função renal a longo prazo, o que está em conformidade com nossos resultados.

Embora não tenhamos encontrado uma associação entre sexo e função renal após a doação, vários estudos revelaram que o sexo masculino é um fator de risco independente para a deterioração da função renal após a doação^{22,23}. O pequeno número de pacientes com hipertensão basal ($n=11$) e do sexo masculino ($n=17$) pode contribuir para a falta de associação estatística.

A hipertensão *de novo* foi diagnosticada em 5 pacientes (8,3%) após a doação. A literatura sobre a incidência e prevalência de hipertensão após a LKD é inconsistente no desenho e desfechos do estudo². Além disso, a prevalência de hipertensão também aumenta com a idade na população em geral. Ainda não está claro se existe ou não um risco significativo de hipertensão em doadores quando comparado com a população em geral. No entanto, a hipertensão é um fenômeno heterogêneo, afetando os doadores em diferentes graus e pode ser influenciada por vários fatores²⁴.

Londen et al. descobriram que apenas 2% dos doadores desenvolveram proteinúria >0,5 g/dia¹⁹

cinco anos após a doação. Da mesma forma, em nosso estudo, apenas um paciente desenvolveu proteinúria evidente após a doação.

Após a doação, a dislipidemia foi diagnosticada em 9 (15%) pacientes e a intolerância à glicose ou diabetes mellitus tipo 2 em 8 (13,3%) pacientes. Faltam dados sobre o desenvolvimento de dislipidemia após a LKD. Entretanto, de acordo com Holscher et al., o desenvolvimento de diabetes após a LKD é um fenômeno raro²⁵. Os autores acompanharam 41.260 LKD e mostraram que aos 6 meses, 1 ano e 2 anos após a doação, houve 2, 6, e 15 casos de diabetes por 10.000 doadores, respectivamente. Como nossa amostra foi pequena, tornou-se impossível chegar a uma conclusão definitiva.

O JCV parece estabelecer uma infecção latente benigna no epitélio reno-urinário com reativação periódica e excreção viral na urina¹¹. No entanto, a eliminação assintomática do JCV por via urinária tem mostrado resultados conflitantes. Em um estudo brasileiro²⁶, a prevalência de virúria por JCV em um grupo controle saudável foi de 20,1%. Além disso, Rodrigues et al.²⁷ observaram uma excreção urinária de 23,9% de JCV na população em geral em Portugal. No entanto, em um grupo de 120 indivíduos afro-americanos não nefropatas¹³, a prevalência de JCV variou entre 40% para o grupo genótipo de risco renal da APOL1 e 48,8% para o grupo genótipo de não risco da APOL1. Nossos resultados estão em consonância com o estudo anterior, considerando a maior incidência de virúria por JCV (40%).

O nosso objetivo foi confirmar a persistência da eliminação do vírus antes da doação. A virúria por JCV foi consistente entre as 2 medições em todos os 24 doadores virúricos por JCV. Portanto, uma amostra positiva isolada é suficiente para definir o estado do portador urinário do JCV.

Alguns relatórios recentes descreveram uma potencial associação protetora entre a virúria por JCV e a doença renal. Divers et al.¹² testaram se a infecção por JCV e BKV modulou a associação entre APOL1 e o desenvolvimento de nefropatia. Eles descobriram que a presença de virúria por JCV em pacientes com risco aumentado de nefropatia associada à APOL1 foi negativamente associada à albuminúria e à DRC (TFGe <60 mL/min/1,73 m²). Os autores postularam que o JCV pode interagir com os genótipos da APOL1 para modular o risco de doença renal¹².

Em uma análise subsequente¹³ de indivíduos afro-americanos com DRC leve a grave, a virúria por JCV esteve presente em 45,8% dos controles sem nefropatia e em 8,75% dos casos de DRC, independentemente do status do genótipo de risco renal APOL1. Os autores postularam que o JCV teve um forte efeito protetor contra a DRC [OR (IC 95%) 0,15 (0,06-0,42)]. Estes resultados foram também estendidos a afro-americanos com doença renal diabética¹⁴ e aos negros sul-africanos com DRC atribuída à hipertensão¹⁵.

Nosso estudo mostrou resultados conflitantes. A virúria por JCV não foi associada a nenhum parâmetro basal de LKD, incluindo a TFG medida ou a TFG_e. Este fato foi provavelmente devido à ausência de pacientes com função renal reduzida.

A função renal pós-doação é de aproximadamente 60% da função basal devido à hiperfiltração adaptativa e à hipertrofia do rim remanescente⁶. Inesperadamente, descobrimos que a recuperação média da TFG_e 3 anos após a doação foi menor em doadores virúricos por JCV em comparação com doadores não-virúricos (61,8 vs 71,0%, p = 0,006). Quatro anos após a doação, a recuperação da TFG_e também foi menor em doadores virúricos por JCV (63,2 vs 71,5%, p=0,141), embora esta diferença não tenha alcançado significância estatística, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes na análise (n=23). A razão pela qual a virúria por JCV se associa à recuperação embotada da função renal 3 anos após a doação permanece indeterminada.

Após a nefrectomia, o rim remanescente desenvolve uma adaptação funcional por meio de um aumento na filtração renal dos néfrons devido ao aumento do fluxo plasmático renal, que é acompanhado por um aumento da pressão intraglomerular²⁸. A hiperfiltração renal e o aumento na pressão intraglomerular podem eventualmente levar a um efeito deletério na função renal com o tempo. Além disso, a razão pela qual a adaptação compensatória difere entre doadores não é clara. Estudos anteriores postularam que doenças renais pré-clínicas podem afetar a recuperação renal após a doação⁷. Levantamos a hipótese de que o JCV poderia levar os glomérulos a um estado de hiperfiltração antes da nefrectomia, modulando a magnitude da hipertrofia compensatória após a doação renal; assim, em médio prazo, o potencial de aumento adaptativo da TFG nesses pacientes pode ser menor do que em pacientes

que não eliminaram o JCV. Por outro lado, o JCV pode limitar a capacidade do rim remanescente de promover a hiperfiltração, o que pode na verdade ser um mecanismo de proteção, já que a hiperfiltração de longo prazo pode ser deletéria. Várias abordagens para proteção contra a deterioração da função renal visam a hiperfiltração, incluindo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁹ ou inibição do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2)³⁰. É necessário um acompanhamento mais longo para avaliar os efeitos de longo prazo sobre a função renal.

Nosso estudo tem várias limitações: é um estudo de uma única instituição com um pequeno tamanho de amostra. O acompanhamento de até 4 anos após a doação é relativamente curto para avaliar os efeitos dos parâmetros basais nos desfechos pós-doação e no desenvolvimento de comorbidades *de novo*. Além disso, sua natureza retrospectiva não permite estabelecer causalidade. Devido à baixa incidência de adaptação compensatória subótima no rim remanescente, não foi possível uma análise estatística mais sofisticada, incluindo análises multivariadas. Além disso, utilizamos a TFG estimada para analisar a magnitude do declínio da função renal após a doação, o que poderia superestimar o declínio¹⁹. No entanto, o uso da TFG é comum na maioria dos centros de transplante³¹ e está de acordo com as diretrizes recentes³².

Um dos pontos fortes principais de nosso estudo é a avaliação longitudinal da função renal, ao contrário da maioria dos estudos que examinam apenas um único período de tempo após a doação. Além disso, segundo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a examinar o papel da virúria por JCV pré-doação nos desfechos pós-LKD. É necessário um acompanhamento mais longo para determinar se a virúria por JCV acaba levando à redução da TFG ao longo do tempo ou se é um fator de proteção para o rim remanescente.

Em conclusão, embora estejamos cientes de que estes dados não podem estabelecer uma relação de causa e efeito, acreditamos que este seja um artigo gerador de hipóteses sobre uma associação até então desconhecida entre o JCV e a recuperação embotada da função renal após a doação de rins. Portanto, estes achados podem chamar a atenção para esta possível associação, que pode ser esclarecida em estudos prospectivos mais abrangentes no futuro. Além disso, duas explicações potenciais para o papel da infecção

por JCV na hiperfiltração glomerular são sugeridas para avaliação futura.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

SQ Conceito/desenho, coleta de dados, análise de dados e redação do artigo. CO análise e coleta de dados. TA análise estatística e revisão crítica do artigo. AW revisão crítica do artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009;360(5):459-469. doi:10.1056/NEJMoa0804883
2. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med*. 2006;145(3):185-196. doi:10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00006
3. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int*. 2006;70(10):1801-1810. doi:10.1038/sj.ki.5001819
4. Moody WE, Ferro CJ, Edwards NC, et al. Cardiovascular Effects of Unilateral Nephrectomy in Living Kidney Donors. *Hypertension*. 2016;67(2):368-377. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06608
5. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*. 2014;311(6):579-586. doi:10.1001/jama.2013.285141
6. Lenihan CR, Busque S, Derby G, Blouch K, Myers BD, Tan JC. Longitudinal study of living kidney donor glomerular dynamics after nephrectomy. *J Clin Invest*. 2015;125(3):1311-1318. doi:10.1172/JCI78885
7. Ohashi Y, Thomas G, Nurko S, et al. Association of metabolic syndrome with kidney function and histology in living kidney donors. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2342-2351. doi:10.1111/ajt.12369
8. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2000-2005. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01403.x
9. Elsner C, Dörries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. *Virology*. 1992;191(1):72-80. doi:10.1016/0042-6822(92)90167-n
10. Andrews CA, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis*. 1988;158(1):176-181. doi:10.1093/infdis/158.1.176
11. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199(6):837-846. doi:10.1086/597126
12. Divers J, Núñez M, High KP, et al. JC polyoma virus interacts with APOL1 in African Americans with nondiabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2013;84(6):1207-1213. doi:10.1038/ki.2013.173
13. Freedman BI, Kistler AL, Skewes-Cox P, et al. JC polyoma viruria associates with protection from chronic kidney disease independently from apolipoprotein L1 genotype in African Americans. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):1960-1967. doi:10.1093/ndt/gfx368

14. Kruzal-Davila E, Divers J, Russell GB, et al. JC Viruria Is Associated With Reduced Risk of Diabetic Kidney Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2286-2294. doi:10.1210/nc.2018-02482
15. Ngebelele NU, Dickens C, Dix-Peek T, Duarte R, Naicker S. JC Virus and APOL1 Risk Alleles in Black South Africans With Hypertension-Attributed CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(7):939-945. Published 2019 May 17. doi:10.1016/j.ekir.2019.05.006
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
17. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA.* 2010;303(10):959-966. doi:10.1001/jama.2010.237
18. Denic A, Alexander MP, Kaushik V, et al. Detection and Clinical Patterns of Nephron Hypertrophy and Nephrosclerosis Among Apparently Healthy Adults. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):58-67. doi:10.1053/j.ajkd.2015.12.029
19. van Londen M, Wijninga AB, de Vries J, et al. Estimated glomerular filtration rate for longitudinal follow-up of living kidney donors. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(6):1054-1064. doi:10.1093/ndt/gfx370
20. Okumura K, Yamanaga S, Tanaka K, et al. Prediction model of compensation for contralateral kidney after living-donor donation. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):283. Published 2019 Jul 26. doi:10.1186/s12882-019-1464-1
21. Young A, Storsley L, Garg AX, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *Am J Transplant.* 2008;8(9):1878-1890. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02339.x
22. Gibney EM, Parikh CR, Garg AX. Age, gender, race, and associations with kidney failure following living kidney donation. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1337-1340. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.104
23. Bello RC, Bello VA, Rosa TT, Junqueira LF Jr, Freitas E, Veiga JP. Male Gender and Body Mass Index Are Associated With Hypertension and Reduced Kidney Function 5 or More Years After Living Kidney Donation. *Transplant Proc.* 2015;47(10):2816-2821. doi:10.1016/j.transproceed.2015.10.041
24. Deoraj S, Moutzouris DA, Bellini MI. Prevalence, Mechanisms, Treatment, and Complications of Hypertension Postliving Kidney Donation. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5460672. Published 2021 Feb 4. doi:10.1155/2021/5460672
25. Holscher CM, Bae S, Thomas AG, et al. Early Hypertension and Diabetes After Living Kidney Donation: A National Cohort Study. *Transplantation.* 2019;103(6):1216-1223. doi:10.1097/TP.0000000000002411
26. Pires EP, Bernardino-Vallinoto CV, Alves DM, et al. Prevalence of infection by JC and BK polyomaviruses in kidney transplant recipients and patients with chronic renal disease. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):633-637. doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00614.x
27. Rodrigues C, Pinto D, Medeiros R. Molecular epidemiology characterization of the urinary excretion of polyomavirus in healthy individuals from Portugal--a Southern European population. *J Med Virol.* 2007;79(8):1194-1198. doi:10.1002/jmv.20907
28. Choi KH, Lee SR, Hong YK, Park DS. Compensatory Structural and Functional Adaptation After Nephrectomy in Obese Patients According to Waist Circumference. *Urology.* 2017;104:115-121. doi:10.1016/j.urology.2017.02.022
29. Burgess E. Slowing the progression of kidney disease in patients with diabetes. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(4 Suppl):S30-S37. doi:10.1016/j.jash.2008.03.007
30. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(12):1329-1339. Published 2018 Jun 28. doi:10.1042/CS20171298
31. Garg N, Lentine KL, Inker LA, et al. The kidney evaluation of living kidney donor candidates: US practices in 2017. *Am J Transplant.* 2020;20(12):3379-3389. doi:10.1111/ajt.15951
32. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* 2017;101(8):1783-1792. doi:10.1097/TP.0000000000001770