


Qualidade semelhante no acompanhamento multidisciplinar de doença renal crônica entre pacientes pré-dialíticos transplantados e não transplantados


Similar quality in chronic kidney disease multidisciplinary follow-up between kidney transplant and non-transplant pre-dialysis patients

Autores

Moisés Carminatti^{1,2} 

Natália Maria Silva Fernandes^{1,2} 

Fernando Antonio Basile

Colugnati^{1,2} 

Helady Sanders-Pinheiro^{1,2} 

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Universitário, Divisão de Nefrologia, unidade de Transplante Renal, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Data de submissão: 10/12/2019.

Data de aprovação: 12/10/2020.

Correspondência para:

Moisés Carminatti.

E-mail: moiscarminatti@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0239>

RESUMO

Introdução: Clínicas multidisciplinares são a melhor abordagem para pacientes com doença renal crônica (DRC) em fases pré-dialíticas. Os poucos estudos sobre receptores de transplante renal (RTR) comparam clínicas multidisciplinares e não multidisciplinares. **Métodos:** Neste estudo, comparamos a qualidade do atendimento multidisciplinar para DRC entre 101 RTR e 101 pacientes pré-dialíticos (PPD) não transplantados pareados com escore de propensão. A prevalência de pacientes sem tratamento específico em qualquer momento e a porcentagem de tempo sem tratamento específico para complicações de DRC foram nossos desfechos principais, e a sobrevida do paciente e da função renal, declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), prevalência de complicações relacionadas à DRC e porcentagem de tempo dentro dos objetivos terapêuticos foram os exploratórios. **Resultados:** O tempo no alvo para a maioria dos objetivos foi semelhante entre os grupos, exceto para a pressão arterial diastólica (83,4 vs. 77,3%, RR 0,92, IC 0,88-0,97, $p = 0,002$) e hipertrigliceridemia (67,7 vs. 58,2%, OR 0,85, IC 0,78-0,93, $p < 0,001$), melhor em PPD não transplantados, e para proteinúria (92,7 vs. 83,5%, RR 1,1, IC 1,05-1,16, $p < 0,001$), melhor em RTR. A sobrevida do paciente e o declínio da TFG foram semelhantes entre os grupos, embora PPD não transplantados tendessem a progredir mais cedo para a diálise (9,9% vs. 6,9%, HR 0,39, $p = 0,07$, IC 0,14-1,08). **Discussão:** Os resultados semelhantes entre PPD não transplantados e os RTR sugerem que a qualidade multidisciplinar boa e comparável é uma estratégia válida para promover a gestão clínica ideal de complicações relacionadas à DRC em RTR.

Descritores: Insuficiência Renal, Crônica; Transplante Renal; Equipe de Assistência ao Paciente; Pesquisa de Serviços de Saúde; Sobrevivência de Enxerto.

ABSTRACT

Introduction: Multidisciplinary clinics are the best approach towards Chronic Kidney Disease (CKD) patients in pre-dialysis phases. The few studies regarding kidney transplant recipients (KTR) compare multidisciplinary and non-multidisciplinary clinics. **Methods:** In this study, we compared the quality of multidisciplinary CKD care between 101 KTR and 101 propensity score-matched non-transplant pre-dialysis patients (PDP). Prevalence of patients without specific treatment at any time and percent time without specific treatment for CKD complications were the main outcomes and patient and kidney function survival, glomerular filtration rate (GFR) decline, prevalence of CKD-related complications, and percent time within therapeutic goals were the exploratory ones. **Results:** Time within most goals was similar between the groups, except for diastolic blood pressure (83.4 vs. 77.3%, RR 0.92, CI 0.88-0.97, $p = 0.002$) and hypertriglyceridemia (67.7 vs. 58.2%, OR 0.85, CI 0.78-0.93, $p < 0.001$), better in non-transplant PDP, and for proteinuria (92.7 vs. 83.5%, RR 1.1, CI 1.05-1.16, $p < 0.001$), better in KTR. Patient survival and GFR decline were similar between the groups, although non-transplant PDP tended to progress earlier to dialysis (9.9% vs. 6.9%, HR 0.39, $p = 0.07$, CI 0.14-1.08). **Discussion:** The similar findings between non-transplant PDP and KTR suggests that good and comparable quality of multidisciplinary is a valid strategy for promoting optimal clinical management of CKD-related complications in KTR.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Kidney Transplantation; Patient Care Team; Health Services Research; Graft Survival.



INTRODUÇÃO

O transplante renal é a melhor modalidade de terapia renal substitutiva (TRS) para pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio terminal, proporcionando menor taxa de mortalidade, melhor qualidade de vida e melhor controle de complicações e comorbidades relacionadas à DRC, tais como hipertensão, anemia, doença mineral óssea, acidose metabólica e hipervolemia.^{1,2}

Como declarado nas diretrizes sobre doença renal crônica (DRC) elaboradas pelo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), os receptores de transplante renal (RTR) são um subgrupo particular de pacientes com DRC. Estes pacientes, além de fenômenos aloimunes e efeitos colaterais potencialmente fatais de drogas imunossupressoras, podem também sofrer progressão da DRC e evoluir novamente para diálise. Durante este processo, RTR sofrem disfunção endotelial grave, com risco aumentado de desfechos cardiovasculares rígidos e progressão para DRC categoria 5, semelhante a pacientes pré-dialíticos não transplantados (PPD-NT).³⁻⁵

A sobrevivência de pacientes e enxertos a longo prazo melhorou ligeiramente nas últimas décadas.^{6,7} Riscos aloimunes, incluindo incompatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA), exposição a anticorpos específicos do doador, episódios de rejeição e função do enxerto 1 ano após o transplante são os principais determinantes da sobrevivência da função renal a longo prazo. Entretanto, há um interesse crescente também em fatores clínicos clássicos como hipertensão, proteinúria, anemia, diabetes, dislipidemia, distúrbios minerais ósseos e acidose metabólica que contribuem para a progressão da DRC, notadamente após o primeiro ano pós-transplante.⁸⁻¹⁰

As clínicas multidisciplinares são o melhor modelo para o gerenciamento clínico de PPD-NT, mas pouca atenção é direcionada às complicações clássicas relacionadas à DRC em RTR, os quais são todos classificados como pacientes pré-dialíticos (PPD).⁵ Poucos estudos descrevem o impacto da abordagem multidisciplinar no tratamento da DRC em RTR, a maioria por meio de comparações entre clínicas multidisciplinares e não multidisciplinares.¹¹⁻¹⁴ O presente estudo compara a qualidade do tratamento das complicações relacionadas à DRC entre RTR e PPD-NT e explora a progressão da DRC quando ambas as coortes são acompanhadas em clínicas multidisciplinares.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo que incluiu pacientes acompanhados na unidade de Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil, entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2014. Nesta clínica de DRC, uma equipe multidisciplinar de nefrologistas, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais e psicólogos assistem rotineiramente a todos os PPD-NT e RTR. Em cada visita ao consultório, toda a equipe multidisciplinar avaliou todos os pacientes agendados, seguindo um programa de cuidados detalhado, definido com base em diretrizes publicadas, adaptadas após conversa com os administradores das instalações locais.^{5,15} Os intervalos de visita foram individualizados e planejados para não ultrapassarem mais de três meses. Os critérios de inclusão foram: PPD nas categorias 1 a 5, idade 18-70 anos (limite superior para TR), acompanhamento >1 ano pós-transplante para RTR, e >1 ano de acompanhamento clínico para PPD-NT. Os critérios de exclusão foram falta da data de nascimento, peso, altura, data do transplante para RTR, ou pelo menos duas medidas de creatinina sérica mais duas medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no primeiro ano de acompanhamento. De 876 PPD-NT e 158 RTR, 447 PPD-NT e 101 RTR preencheram critérios de inclusão e foram selecionados para o estudo. Além disso, 101 dos 447 PPD-NT foram selecionados por meio de um modelo de pareamento de escore de propensão (PSM) “vizinho mais próximo” (considerando idade, sexo, raça, índice de massa corporal (IMC), obesidade, categoria de DRC, hipertensão, diabetes, doença arterial coronária, doença cerebrovascular, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca congestiva), resultando em uma amostra de estudo de 101 PPD-NT e 101 RTR (Figura 1).¹⁶

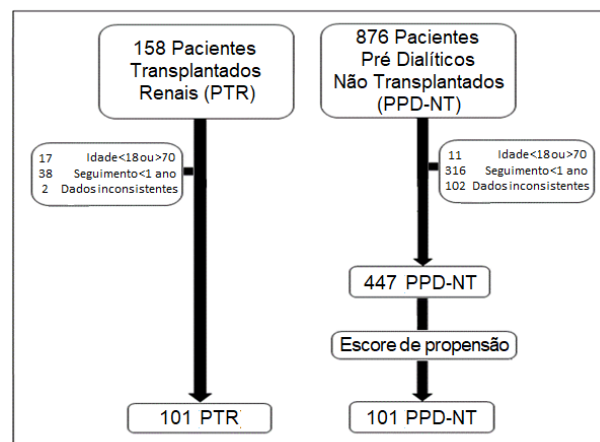


Figura 1. Composição da amostra. Seleção de pacientes de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

Os dados demográficos incluíram idade, sexo, raça, etiologia da DRC, comorbidades (hipertensão, diabetes, obesidade, doença cardiovascular e tabagismo) e características específicas de RTR (duração da diálise, tipo de doador, HLA compatível, e drogas imunossupressoras). A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada pela fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).¹⁷

As complicações relacionadas à DRC foram definidas como: hipertensão sistólica (> 140 mmHg, ou > 130 mmHg em pacientes diabéticos com proteinúria > 300 mg/24h, ou uso de anti-hipertensivos), hipertensão diastólica (> 90 mmHg, ou > 80 mmHg em pacientes diabéticos com proteinúria > 300 mg/24h, ou uso de anti-hipertensivos), proteinúria clinicamente significativa (> 1 g/24h), anemia (hemoglobina < 11 g/dL até 31 de Dezembro de 2013, ou < 10 g/dL após 1º de Janeiro de 2014, ou uso de eritropoietina), hipocalcemia (cálcio < 8,5 mg/dL), hiperfosfatemia (fosfato > 4,5 mg/dL para pacientes nas categorias de DRC 1-4, ou > 5,5 mg/dL para pacientes na categoria 5 de DRC, ou queilação de fosfato), hiperparatireoidismo (PTH > 450 pg/mL, ou uso de 1,25-OH vitamina D), hipovitaminose D (vitamina 25-OH D < 30 ng/mL, ou uso de 25-OH vitamina D), hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dL, ou uso de estatinas), LDL elevado (> 100 mg/dL, ou uso de estatinas), HDL baixo (< 50 mg/dL para mulheres e < 55 mg/dL para homens), hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL), hiperuricemia (> 8,0 mg/dL, ou uso de alopurinol), e acidose metabólica (bicarbonato < 22 mEq/L, ou uso de bicarbonato de sódio), de acordo com as diretrizes brasileiras e internacionais para o controle de DRC.^{5,15}

Comparamos a porcentagem de pacientes RTR e PPD-NT com complicações relacionadas à DRC, tanto no início quanto durante todo o acompanhamento. Em seguida, avaliamos o percentual de visitas de acompanhamento em que os pacientes RTR e PPD-NT receberam tratamentos específicos para essas complicações, a fim de medir a qualidade do tratamento. Comparamos a porcentagem de visitas de acompanhamento em que os pacientes RTR e PPD-NT estavam dentro dos objetivos terapêuticos, para medir o desempenho do tratamento.

A análise estatística consistiu em uma descrição comparativa das características clínicas e laboratoriais entre as coortes, por meio de médias (\pm desvio padrão) ou medianas (e intervalo), após analisar a normalidade da amostra usando os testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, e as variáveis categóricas por frequência. Como desfecho principal para avaliar a qualidade de

atendimento da DRC entre os dois grupos, consideramos o percentual de visitas de acompanhamento em que os pacientes RTR e PPD-NT receberam tratamentos específicos. Além disso, como resultados exploratórios do desempenho de tratamento, contabilizamos a porcentagem de consultas em que os pacientes RTR e PPD-NT estavam dentro dos objetivos terapêuticos, e a sobrevida do paciente e da função renal livre de diálise. Para cada complicação clínica e complicação não tratada, avaliamos frequências, odds ratios (índices de probabilidade), ou riscos relativos, intervalos de confiança (IC) de 95% e valores de p. Para cada subconjunto de variáveis foram usados testes Qui-quadrado ou testes t. A análise de Kaplan-Meier foi aplicada para avaliar a sobrevida do paciente e da função renal livre de diálise, comparada por teste de log-rank. Um modelo linear misto permitiu uma análise comparativa da queda da TFG entre as duas coortes. Foram utilizados para as análises o SPSS 20.0 (IBM, Chicago, Illinois, EUA), Stata 13.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, EUA) e MedCalc (MedCalc Software, B-8400, Ostende, Bélgica).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (aprovação número 275/2011, 15 de dezembro de 2011), e foi conduzido de acordo com os padrões éticos da Declaração de Helsinki de 1975 e emendas posteriores ou padrões comparáveis. O consentimento livre e esclarecido foi dispensado pelo comitê de ética local.

RESULTADOS

O estudo incluiu 101 PPD-NT e 101 RTR (Figura 1). Após a seleção de PSM dos PPD-NT, características de base como TFG, comorbidades cardiovasculares e distribuição da categoria de DRC foram combinadas. RTR eram mais jovens que PPD-NT (43,4 \pm 12,5 vs. 50,2 \pm 13,5 anos), com IMC mais baixo (24,7 \pm 4,4 vs. 26,1 \pm 4,4), e acompanhamento mais longo (55,7 \pm 12,1 vs. 31,6 \pm 11,5 meses). Entre PPD-NT, a causa predominante de DRC foi nefrose hipertensiva, enquanto em RTR foi glomerulonefrite crônica (Tabela 1).

A maioria dos RTR teve doadores vivos (84,2%), e 3 HLA idênticos (54,5%). O tempo médio gasto em diálise foi de 20 meses (0-112 meses), e 12 transplantes foram pré-emptivos. A rejeição aguda foi observada em 9,9%, e o diabetes de início recente em 17,8%. A imunossupressão incluiu mais frequentemente prednisona (89,1%), micofenolato (73,2%), e tacrolimus (56,4%). A maioria dos RTR estava em terapia tripla (89,1%), e 79,1% receberam

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PPD-NT E RTR

	PPD-NT (N = 101)	RTR (N = 101)	p
Dados demográficos			
Idade (anos)	50.2 ± 13.5	43.4 ± 12.5	< 0.001
Sexo feminino (%)	37.6	31.7	0.46
Raça caucasiana (%)	54.4	74.2	0.003
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26.18	24.78	0.025
Acompanhamento (meses)	31.61	55.77	< 0.001
Função renal			
Creatinina (mg/dL)	1.62 ± 0.61	1.59 ± 0.53	0.735
TFGe (mL/min/1.73m ²)	51.69 ± 20.18	53.27 ± 16.88	0.548
Categoria de DRC basal (%)			0.509
1	2.9	2.9	
2	24.8	29.7	
3a	40.6	36.6	
3b	22.8	24.8	
4	8.9	5.9	
5	0	0	
Causa principal de DRC (%)			0.397
Hipertenso	43.6	20.8	
Glomerulonefrite	12.9	40.6	
Diabetes	4.0	2.0	
Doença renal policística em adultos	11.9	5.0	
Outros	6.9	5.9	
Indeterminado	20.8	25.7	
Comorbidades basais (%)			
Hipertensão	92.1	86.1	0.175
Diabetes	4.95	2.97	0.251
Obesidade	20.8	11.9	0.088
Doença arterial coronária	6.93	6.93	1.0
Doença arterial periférica	2.97	0.99	0.315
Doença cerebrovascular	4.95	1.98	0.251
Insuficiência cardíaca congestiva	5.94	3.96	0.519
Tabagismo	9.9	8.9	0.808
Características clínicas basais			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	137.6 ± 25.3	125.1 ± 13.1	< 0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	85.5 ± 13.9	80.0 ± 11.0	0.002
Hemoglobina (g/dL)	13.5 ± 1.5	12.7 ± 1.67	< 0.001
Proteinúria (mg/24h)	169(10-5650)	184(15-1500)	0.071
Colesterol total (mg/dL)	189.8 ± 43.4	186.6 ± 37.8	0.598
Colesterol LDL (mg/dL)	115.0 ± 35.8	109.7 ± 28.3	0.291
Colesterol HDL (mg/dL)	50.4 ± 14.7	46.4 ± 13.5	0.056
Triglicérides (mg/dL)	138.1 ± 78.1	151.4 ± 96.8	0.33
Cálcio (mg/dL)	9.4 ± 0.7	9.7 ± 0.7	0.033
Fósforo (mg/dL)	3.6 ± 0.7	3.4 ± 0.8	0.124
PTH (pg/mL)	63 (7.6-784)	76.7 (19-530)	0.886

TABELA 1. CONTINUAÇÃO.

Colecalciferol (ng/mL)	23.5 (2-42)	24.4 (16.7-38)	0.872
Albumina (g/dL)	4.0 ± 0.5	4.2 ± 0.5	0.144
Bicarbonato (mEq/L)	24.6 ± 3.6	23.3 ± 2.6	0.113
Ácido úrico (mg/dL)	6.6 ± 1.6	6.3 ± 1.5	0.246
Uso geral de medicamentos essenciais (%)			
Anti-hipertensivos	94.0	90.1	0.298
IECA ou BRAs	87.1	78.2	0.127
Betabloqueadores	45.5	38.6	0.32
AAS	17.8	15.8	0.707
Estatinas	49.5	61.3	0.092
Quelante de fósforo	5.94	4.95	0.757
1,25 OH Vitamina D	4.95	2.97	0.476
Colecalciferol	48.5	2.97	< 0.001
Eritropoietina	3.96	28.7	< 0.001
Bicarbonato	14.8	19.8	0.355
Alopurinol	16.8	10.9	0.227

¹Os dados são mostrados como porcentagens, média ± desvio padrão, ou medianas. As variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t ou o teste U de Mann-Whitney, e frequências foram comparadas usando o teste Qui-quadrado ou o teste Fisher. ² PPD-NT: pacientes pré-dialíticos não transplantados; RTR: receptores de transplante renal; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada, de acordo com a fórmula de CKD-EPI; DRC: doença renal crônica; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRAs: bloqueadores dos receptores da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PTH: paratormônio.

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS DOS RTR

Tipo de doador (%)	
Doador vivo com parentesco	84.2
Doador vivo sem parentesco	11.9
Falecido	3.9
Combinações de HLA (%)	
0-2	26.7
3	54.5
6	18.8
Tempo médio em diálise (meses)	20 (0 - 112, 12 transplantes preventivos)
Complicações durante acompanhamento (%)	
Função retardada do enxerto	5.94
Rejeição aguda	9.9
Diabetes Pós-transplante	17.8
Imunossupressão (%)	
Prednisona	89.1
Tacrolimus	56.4
Ciclosporina	23.7
Micofenolato	73.2
Azatioprina	26.7
Rapamicina	32.6
Everolimus	8.9
Medicação tripla	89.1
Inibidor de calcineurina	79.1

¹Os dados são mostrados como porcentagem ou como média ± desvio padrão.

²RTR: receptores de transplante renal; HLA: antígeno leucocitário humano.

inibidores de calcineurina (Tabela 2). A prescrição de medicamentos para complicações relacionadas à DRC foi semelhante entre os grupos, exceto para eritropoietina, mais comum em RTR (28,7% vs 3,96%, $p < 0,001$), e colecalciferol, mais comum em PPD-NT (48,5% vs. 2,97%, $p < 0,001$) (Tabela 1).

Nos dados basais, a PAS média (137,6±25,3 vs. 125,1±13,1 mmHg, $p < 0,001$) e a PAD (85,5±13,9 vs. 80,0±11,0 mmHg, $p = 0,002$) foram maiores em PPD-NT (Tabela 1). Houve uma tendência para uma maior prevalência de ambas as hipertensões, sistólica e diastólica, em PPD-NT no início do estudo, mas essas diferenças não foram observadas ao longo do acompanhamento (Tabela 3). O tempo percentual dentro da meta terapêutica da PAS foi semelhante entre os grupos, enquanto que a PAD estava mais frequentemente dentro da meta em PPD-NT (83,4 vs. 77,3%, RR 0,92, IC 0,88-0,97, $p = 0,002$).

A mediana da proteinúria basal (Tabela 1) e a prevalência de proteinúria significativa ao longo do acompanhamento foram semelhantes entre os grupos (Tabela 3). Uma tendência para períodos mais longos de proteinúria significativa não tratada foi observada em RTR (17,2 vs. 7,5%, RR 2,27, IC 0,76-6,73, $p = 0,137$), embora RTR estivessem mais frequentemente dentro da meta (92,7 vs. 83,5%, RR 1,1, IC 1,05-1,16, $p < 0,001$) (Tabela 3).

No início do estudo, a hemoglobina média foi significativamente maior em PPD-NT (13,5±1,5 vs. 12,7±1,6 g/dL, $p < 0,001$) (Tabela 1). A prevalência de anemia foi maior em RTR tanto nos dados basais (22,8 vs 6,9%, OR 3,95, IC 1,61-9,71, $p < 0,001$) quanto durante o restante do acompanhamento (38,6 vs 15,8%, RR 2,43, IC 1,46-4,06, $p < 0,001$); no entanto, o percentual geral de pacientes não tratados não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Por outro lado, o período de tempo com anemia não tratada foi muito menor para RTR do que em PPD-NT (11,3 vs 73,9%, OR 0,15, IC 0,1-0,23, $p < 0,001$) (Tabela 3). Ambas as coortes, entretanto, permaneceram dentro das metas desejadas de hemoglobina para mais de 92% dos acompanhamentos, sem nenhuma diferença entre eles (Tabela 3).

O HDL basal tendeu a ser maior em PPD-NT (50,4±14,7 vs. 46,4±13,5 mg/dL, $p = 0,056$), mas o colesterol total e o LDL foram semelhantes (Tabela 1). A prevalência de hipercolesterolemia e LDL elevado foi semelhante entre os grupos, tanto no início como durante o acompanhamento (Tabela 3).

PPD-NT permaneceram períodos mais longos sem tratamento de hipercolesterolemia (22,9 vs. 15,7%, OR 0,68, IC 0,52-0,89, $p = 0,005$), embora ambas as coortes estivessem dentro das metas especificadas de colesterol total ao longo do acompanhamento (Tabela 3). Os valores de LDL e LDL elevado não tratado não foram diferentes entre os grupos (Tabela 3). Por outro lado, entre os RTR, a hipertrigliceridemia que tende a ser mais comum no princípio, foi mais corrente ao longo do acompanhamento (78,2 vs. 51,0%, OR 1,53, IC 1,23-1,9, $p < 0,001$), e menos frequente dentro da meta (58,2 vs. 67,7%, OR 0,85, IC 0,78-0,93, $p < 0,001$) (Tabela 3).

Os níveis basais de cálcio foram estatisticamente, embora não clinicamente, diferentes entre grupos (9,4±0,7 em PPD-NT vs. 9,7±0,7 mg/dL em RTR, $p = 0,033$), e não houve diferenças no fósforo basal, PTH, e 25-OH-vitamina D entre os grupos (Tabela 1). A prevalência de hiperfosfatemia foi semelhante no início do estudo e, embora o tempo gasto com hiperfosfatemia não tratada tenha sido significativamente maior em RTR (56,1 vs. 30,0%, RR 1,86, IC 1,01-3,44, $p = 0,044$), ambas as coortes passaram aproximadamente 95% do tempo dentro da meta (Tabela 3).

O hiperparatireoidismo que requer tratamento clínico (> 450 pg/mL) era bastante incomum (5,7% em PPD-NT e 4,3% em RTR). Não foram observadas diferenças no tratamento, e ambos os grupos permaneceram dentro das metas de PTH durante mais de 95% do acompanhamento (Tabela 3). A deficiência de vitamina D costumava ser observada mais frequentemente em PPD-NT no início (76,1 vs. 59,2%, OR 0,45, IC 0,18-1,13, $p = 0,091$), o que não foi observado ao longo do acompanhamento. Embora o tempo com deficiência não tratada fosse similar entre os grupos, os RTR estavam mais frequentemente dentro da meta (49,4 vs. 39,2%, RR 1,25, IC 0,96-1,64, $p = 0,09$) (Tabela 3).

A uricemia basal foi semelhante entre os grupos. Embora a prevalência de hiperuricemia tenha sido maior em PPD-NT (30,3 vs. 14,0%, OR 0,37, IC 0,18-0,76, $p = 0,006$), esta diferença não foi observada durante o acompanhamento. RTR tinham hiperuricemia não tratada por mais tempo (60,4 vs. 35,4%, RR 1,7, IC 1,31-2,21, $p < 0,001$), e o tempo dentro da meta era similar entre os grupos (Tabela 3). A prevalência de acidose metabólica foi semelhante entre os grupos no início e durante o

TABELA 3 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À DRC, DISTRIBUIÇÃO DE TRATAMENTO E ALCANCE DE METAS TERAPÊUTICAS ESPECÍFICAS EM GRUPOS DE PPD-NT E RTR AO LONGO DO ACOMPANHAMENTO

	PPD-NT (%)	RTR (%)	RR/OR	IC	p
Hipertensão e controle da pressão arterial					
Hipertensão sistólica no início do seguimento	92.1	85.1	0.49*	0.19-1.22	0.126
Hipertensão sistólica no acompanhamento	94.1	92.1	0.97	0.9-1.05	0.579
PA sistólica dentro da meta	75.7	76.5	1.01	0.95-1.06	0.695
Hipertensão diastólica no início do seguimento	92.1	86.1	0.53*	0.21-1.33	0.18
Hipertensão diastólica no acompanhamento	94.1	93.1	0.98	0.92-1.06	0.774
PA diastólica dentro da meta	83.4	77.3	0.92	0.88-0.97	0.002
Proteinúria e anemia					
Proteinúria basal > 1g/dia	11.8	7.9	0.64*	0.24-1.67	0.36
Proteinúria > 1g/dia no acompanhamento	22.6	23.7	1.05	0.62-1.75	0.845
Pacientes com proteinúria não tratada	3.2	6.9	2.14	0.57-8.06	0.257
Tempo com proteinúria não tratada	7.5	17.2	2.27	0.76-6.73	0.137
Proteinúria dentro da meta	83.5	92.7	1.1	1.05-1.16	< 0.001
Anemia basal	6.9	22.8	3.95*	1.61-9.71	0.002
Anemia no acompanhamento	15.8	38.6	2.43	1.46-4.06	< 0.001
Pacientes com anemia não tratada	13.8	16.8	1.21	0.63-2.32	0.559
Tempo com anemia não tratada	73.9	11.3	0.15	0.1-0.23	< 0.001
Hemoglobina dentro da meta	92.0	92.8	1.008	0.97-1.03	0.614
Anormalidades lipídicas					
Hipercolesterolemia basal	61.4	59.4	0.92*	0.52-1.61	0.774
Hipercolesterolemia no acompanhamento	76.2	78.2	1.02	0.88-1.19	0.737
Pacientes com Hipercolesterolemia não tratada	40.6	38.6	0.95	0.67-1.33	0.773
Tempo com Hipercolesterolemia não tratada	22.9	15.7	0.68	0.52-0.89	0.005
Colesterol total dentro da meta	66.4	69.9	1.05	0.97-1.13	0.188
Colesterol LDL elevado basal	82.0	76.2	0.7*	0.35-1.39	0.316
Colesterol LDL elevado no acompanhamento	92.0	88.1	0.95	0.87-1.05	0.358
Pacientes com LDL elevado não tratado	60.6	51.5	0.83	0.65-1.06	0.15
Tempo com LDL elevado não tratado	35.6	31.0	0.87	0.73-1.03	0.117
Colesterol LDL dentro da meta	40.3	45.7	1.13	0.98-1.3	0.07
Hipertrigliceridemia basal	28.0	37.6	1.55*	0.85-2.8	0.147
Hipertrigliceridemia no acompanhamento	51.0	78.2	1.53	1.23-1.9	< 0.001
Trigliceridemia dentro da meta	67.7	58.2	0.85	0.78-0.93	< 0.001
Doença mineral óssea					
Hiperfosfatemia basal	5.5	4.9	0.89*	0.25-3.2	0.865
Hiperfosfatemia no acompanhamento	12.7	19.8	1.55	0.8-2.99	0.191
Pacientes c/ hiperfosfatemia não tratada	7.4	18.8	2.52	1.11-5.73	0.026
Tempo com hiperfosfatemia não tratada	30.0	56.1	1.86	1.01-3.44	0.044
Fosfatemia dentro da meta	94.9	95.5	1.006	0.97-1.03	0.654
Hiperparatireoidismo basal	1.4	2.9	2.05*	0.18-23.2	0.559
Hiperparatireoidismo no acompanhamento	5.7	4.3	0.76	0.17-3.27	0.713
Pacientes com hiperparatireoidismo não tratado	2.8	4.4	1.52	0.26-8.82	0.639

TABELA 3. CONTINUAÇÃO.

Tempo com hiperparatireoidismo não tratado	30.0	25.0	0.83	0.24-2.8	0.768
PTH dentro da meta	95.3	95.7	1.003	0.95-1.05	0.873
Hipovitaminose D basal	76.1	59.2	0.45*	0.18-1.13	0.091
Hipovitaminose D no acompanhamento	84.1	77.8	0.92	0.74-1.15	0.489
Pacientes c/ hipovitaminose D não tratada	53.4	66.6	1.24	0.89-1.73	0.188
Tempo com hipovitaminose D não tratada	28.3	33.3	1.17	0.82-1.68	0.368
25-OH Vitamina D dentro da meta	39.2	49.4	1.25	0.96-1.64	0.09
Outros parâmetros metabólicos					
Hiperuricemia basal	30.3	14.0	0.37*	0.18-0.76	0.006
Hiperuricemia no acompanhamento	40.4	39.0	0.96	0.68-1.35	0.839
Pacientes com hiperuricemia não tratada	28.3	34.0	1.2	0.79-1.82	0.385
Tempo com hiperuricemia não tratada	35.4	60.4	1.7	1.31-2.21	< 0.001
Uricemia dentro da meta	83.9	87.2	1.03	0.98-1.09	0.146
Acidose metabólica basal	17.5	19.4	1.13*	0.46-2.78	0.783
Acidose metabólica no acompanhamento	28.1	34.7	1.23	0.73-2.08	0.425
Pacientes com acidose metabólica não tratada	3.5	12.5	3.56	0.8-15.84	0.095
Tempo com acidose metabólica não tratada	2.6	8.5	3.3	0.74-14.7	0.116
Bicarbonato sérico dentro da meta	86.4	90.1	1.04	0.96-1.13	0.316

¹Os dados são mostrados como porcentagem. Frequências foram comparadas usando o teste Qui-quadrado ou o teste Fisher.

²PPD-NT: pacientes pré-dialíticos não-transplantados; RTR: receptores de transplante renal; OR: odds ratio; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; PA: pressão arterial. LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade. *OR (odds ratio).

acompanhamento. Embora a acidose metabólica não tratada tendesse a ser observada com mais frequência em RTR, o bicarbonato sérico estava igualmente dentro do alcance em ambos os grupos ao longo do acompanhamento (Tabela 3).

A análise de Kaplan-Meier revelou mortalidade comparável entre as coortes (3,9% em ambas as coortes, $p = 0,064$) (Figura 2). As infecções foram mais comuns em RTR (50,4 vs. 6,9%, $p < 0,001$), os eventos cardiovasculares foram incomuns em ambos (0,9% em RTR vs. 1,9% em PPD-NT, $p = 0,56$), assim como o câncer (5,9% em PPD-NT vs. 2,9% em RTR, $p = 0,306$). A queda da TFG foi baixa e não diferente entre os grupos (0,81 mL/min/ano em RTR vs. 1,07 mL/min/ano em PPD-NT, $p = 0,48$, IC 0,04-0,08) (Figura 2). PPD-NT progrediram mais frequentemente para diálise (9,9% vs. 6,9%, $p < 0,001$), e a sobrevivência para um desfecho combinado de morte e diálise tendeu a ser pior entre PPD-NT (13,9% vs. 10,9%, $p = 0,052$) (Figura 2). Os

pacientes de ambas as coortes que progrediram para a diálise eram mais jovens, com TFG basal mais baixa, e mais frequentemente tinham a glomerulonefrite como causa primária de DRC (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O trabalho em equipe multidisciplinar proporciona melhores resultados a longo prazo para pacientes com condições crônicas como a DRC.¹⁸ Os RTR são um subgrupo particular de pacientes em que complicações relacionadas à DRC e fatores de risco para a progressão da doença concorrem com as principais preocupações imunológicas e o uso de medicamentos imunossupressores.¹⁰ A importância da abordagem multidisciplinar em RTR tem sido sugerida por estudos comparando clínicas pós-transplante multidisciplinares e não multidisciplinares.¹⁴ Em nosso estudo retrospectivo, comparamos os grupos de RTR e PPD-NT após o PSM, ambos sob acompanhamento multidisciplinar. As coortes tinham TFGe, distribuição

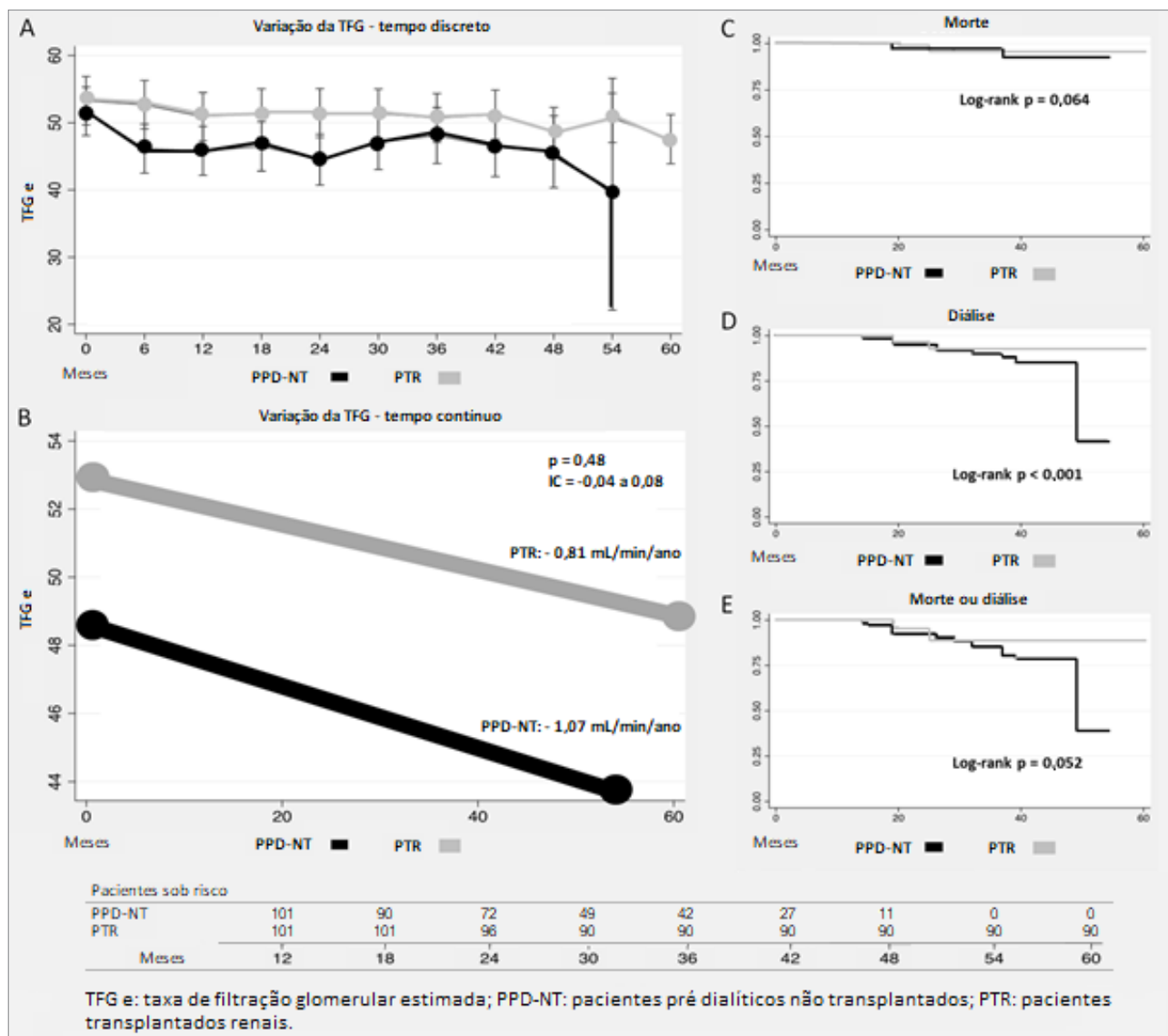


Figura 2. Variação da taxa de filtração glomerular com tempo discreto (A) e contínuo (B), e curvas Kaplan-Meier para morte (C), diálise (D), e morte ou diálise (E). TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; PPD NT: pacientes pré-dialíticos não transplantados; RTR: receptores de transplante renal.

de categoria de DRC, e prevalência de diabetes e comorbidades cardiovasculares semelhantes, mas os RTR eram mais jovens e tinham um acompanhamento mais longo. O tempo dentro da maioria dos objetivos terapêuticos foi semelhante entre os grupos, com exceção da PAD e trigliceridemia, controladas por mais tempo em PPD-NT, e da proteinúria, controlada por mais tempo em RTR. A sobrevivência dos pacientes e a queda da TFG foram semelhantes entre os grupos, embora PPD-NT tenham progredido mais cedo para a diálise.

A anemia era mais comum e tratada com mais frequência em RTR, em parte porque a maioria dos RTR anêmicos já estava usando eritropoietina no início do estudo, enquanto a maioria dos PPD-NT era de pacientes incidentes. A porcentagem absoluta similar de pacientes de cada coorte com anemia não tratada

em qualquer momento (13,8% vs. 16,8%, $p = 0,559$) reforça essa observação. Akbari et al., em um estudo transversal, descreveram resultados piores, com 59% dos RTR sem cuidados multidisciplinares, e 21% dos PPD-NT com cuidados multidisciplinares, possuindo anemia não tratada.¹³

A constatação da proteinúria em RTR ser mais frequentemente controlada deve ser considerada com cautela, uma vez que a proteinúria em PPD-NT geralmente tem um significado diferente do que em RTR. Especialmente depois de 1 ano pós-transplante, a proteinúria poderia representar uma série de condições simultâneas implícitas no desarranjo tubulointersticial do enxerto, no contexto de nefropatia crônica multifatorial do aloenxerto, como resposta aloimune, glomerulonefrite recorrente ou *de novo*, ou efeitos adversos de medicamentos imunossupressores,

TABELA 4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E PROGRESSÃO PARA DIÁLISE

	PPD-NT que progrediram para diálise (N = 10)	PPD-NT que não progrediram para diálise (N = 91)	RTR que progrediram para diálise (N = 7)	RTR que não progrediram para diálise (N = 94)
Causa principal de DRC				
Glomerulonefrite	60.0	7.7	57.1	39.3
Hipertensão	20.0	46.1	0.0	22.3
Diabetes	10.0	3.3	14.3	1.1
Doença renal policística	0.0	13.2	0.0	5.3
Outros	10.0	6.6	14.3	5.3
Indeterminado	0.0	23.1	14.3	26.6
Função renal basal				
Creatinina (mg/dL)	2.58 ± 0.89	1.51 ± 0.47	2.24 ± 1.00	1.54 ± 0.45
TFGe (mL/min/1.73m ²)	33.4 ± 12.4	53.7 ± 19.9	37.23 ± 13.0	54.4 ± 16.6
Dados demográficos				
Sexo feminino (%)	30.0	38.5	57.1	29.8
Idade (anos)	36.6 ± 11.0	51.8 ± 12.9	36.3 ± 11.8	43.9 ± 12.5
Tipo de doador (%)				
Doador vivo com parentesco	-	-	85.7	85.1
Doador vivo sem parentesco	-	-	14.3	11.7
Falecido	-	-	0.0	3.2

¹Os dados são mostrados como porcentagem ou como média ± desvio padrão

²PPD-NT: pacientes pré-dialíticos não transplantados. RTR: receptores de transplante renal.

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada, de acordo com a fórmula de CKD-EPI.

DRC: doença renal crônica.

notadamente inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (m-TORi).^{19,20}

Curiosamente, observamos um declínio da TFGe no primeiro ano de acompanhamento em PPD-NT, seguido por uma curva menos acentuada, provavelmente refletindo a introdução e ajustes da dose de medicamentos anti-hipertensivos, particularmente inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), em pacientes incidentes que entram na coorte de PPD-NT. Esta observação é acompanhada pelo achado da PAS e da PAD média serem mais altas em PPD no início do estudo, mas que não foi persistente ao longo do estudo. No geral, ambas as coortes tiveram PAS e PAD controladas por mais de 75% do período de observação. Devido à natureza variável dos estudos disponíveis, não podem ser feitas comparações diretas entre resultados existentes e os nossos. Carpenter et al. descreveram PA controlada (< 130/80 mmHg) em 56% dos RTR, enquanto Bissonnette et al. encontraram 65% da PAS

e 88% da PAD a ser controlada em RTR com TFG < 30 mL/min/m² sob cuidados multidisciplinares. Akbari et al. relataram que 40% de RTR na categoria 5 de DRC tinham PA controlada sem cuidados multidisciplinares.^{13,14,21}

A maior prevalência e o menor controle da hipertrigliceridemia em RTR estavam provavelmente relacionados aos efeitos colaterais de medicamentos imunossupressores, tais como prednisona, inibidores de calcineurina, e inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (m-TORi).²² Embora a hipercolesterolemia não tratada tenha sido observada com menos frequência em RTR, preocupações quanto a prevenção da polifarmácia, interações medicamentosas potencialmente prejudiciais e efeitos adversos das drogas podem ter impedido o uso de fibratos em RTR. Resultados similares foram relatados por Akbari et al., que descreveram a hipertrigliceridemia em 67% dos RTR sem tratamento multidisciplinar e em 50% dos PPD-NT sob cuidados multidisciplinares. No presente estudo,

observamos hipertrigliceridemia em 67,7% dos RTR e em 58,2% dos PPD-NT, apesar do acompanhamento multidisciplinar em ambas as coortes.¹³

A prevenção da polifarmácia também poderia parcialmente explicar porque RTR tiveram hiperfosfatemia e hiperuricemia não tratadas por períodos mais longos. Entretanto, não foram observadas diferenças na porcentagem de visitas clínicas em que ambos, fosfato e ácido úrico, estavam dentro das metas para ambas as coortes. Novamente, como comparação, Akbari et al. descreveram a hiperfosfatemia não tratada em 71,4% da categoria 5 de RTR em um ambiente não multidisciplinar, e em 13,3% da categoria 5 de PPD-NT sob cuidados multidisciplinares.¹³ Bissonnette et al., mais tarde descreveram o uso de quelantes de fosfato em 73% dos RTR sob tratamento multidisciplinar, em oposição a 25% dos RTR em ambientes não multidisciplinares, apesar da facilidade em atingir alvos clínicos para hiperfosfatemia em ambas as coortes (90% e 85%, respectivamente, sem diferença estatística).¹⁴

A sobrevida dos pacientes foi semelhante entre os grupos. O declínio da TFG observado foi muito lento e semelhante em ambas as coortes, embora os PPD-NT tenham progredido para a diálise mais cedo.^{3,23} Considerando a natureza dos RTR que estudamos, os quais em sua maioria receberam enxertos de doadores vivos com parentesco, e cujas características levaram à coorte de PPD-NT selecionada através do PSM, os resultados que descrevemos devem ser cuidadosamente comparados aos de outros autores.^{7,13} Ainda assim, demonstramos que durante todo o acompanhamento, o percentual de tempo dentro da maioria dos objetivos terapêuticos foi semelhante entre grupos, indicando um resultado positivo baseado na hipótese de que o atendimento multidisciplinar poderia fornecer tratamento de alta qualidade para DRC em RTR, de forma semelhante aos PPD-NT, como sugerido anteriormente.^{13,18}

Algumas limitações importantes deste estudo incluem seu desenho ser baseado em um único centro, retrospectivo e não aleatório, e sua amostra relativamente pequena de RTR comparada à maioria das ocorrências de PPD-NT. Isto pode justificar os resultados encontrados para os desfechos duros no grupo de RTR e também limitar inferências sobre a progressão de DRC. Para corrigir as disparidades demográficas, empregamos o PSM “vizinho mais próximo”, obtendo a melhor amostra possível

de PPD-NT a partir de uma coorte maior para corresponder aos RTR.¹⁶ Apesar de não sermos capazes de igualar totalmente as coortes em termos de idade, IMC e tempo de acompanhamento, fomos capazes de igualar ambas as coortes em termos de TFG e estágio de DRC, a prevalência de diabetes e comorbidades cardiovasculares. Considerando que não há evidências fortes que sustentem o efeito benéfico da gestão de DRC em RTR, optamos por adotar, como sugere o KDIGO 2012, as atuais recomendações de tratamento da DRC para RTR e PPD-NT.⁵ Poucos estudos bem elaborados descreveram o impacto benéfico do tratamento multidisciplinar em comparação ao tratamento não multidisciplinar em RTR, e apenas um estudo transversal demonstrou a qualidade comparável do tratamento multidisciplinar de complicações relacionadas à DRC entre PPD-NT e RTR.^{13,14,24} O presente estudo é o primeiro a comparar a qualidade do tratamento das complicações relacionadas à DRC ao longo de um período de acompanhamento especificado, entre as coortes de RTR e PPD-NT, quando ambos estavam sob cuidados multidisciplinares. Além disso, este é um dos poucos estudos sobre o tratamento de DRC em uma população brasileira de RTR.

Em suma, a porcentagem de tempo gasto dentro da maioria dos objetivos terapêuticos foi semelhante entre as coortes. Apesar de ser baseado em uma pequena amostra, encontramos uma sobrevida de pacientes e taxa de declínio da TFG comparáveis, embora PPD-NT tenham progredido mais frequentemente para a diálise. Os resultados observados sugerem que as clínicas multidisciplinares poderiam contribuir para um acompanhamento de boa qualidade de RTR.

ABREVIÇÕES

IECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina

BRAs, bloqueadores dos receptores da angiotensina

AAS, ácido acetilsalicílico

IMC, índice de massa corporal

PA, pressão arterial

IC, intervalo de confiança

DRC, doença renal crônica

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

PAD, pressão arterial diastólica

TFGe, taxa de filtração glomerular estimada

TFG, taxa de filtração glomerular

HDL, lipoproteína de alta densidade
 HLA, antígeno leucocitário humano
 KDIGO, Kidney Disease Improving Global

Outcomes

RTR, receptores de transplante renal
 LDL, lipoproteína de baixa densidade
 m-TORi, inibidores da proteína alvo da rapamicina

em mamíferos

PPD-NT, pacientes pré-dialíticos não transplantados

PPD, pacientes pré-dialíticos
 PSM, pareamento de escore de propensão
 PTH, hormônio da paratireóide
 RR, risco relativo
 TSR, tratamento de substituição renal
 PAS, pressão arterial sistólica

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Bárbara Bruna Abreu de Castro pela colaboração com a edição gráfica.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR

Cada autor participou da concepção do estudo, coleta de dados, análise e interpretação, elaboração e edição do artigo, assim como da aprovação final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec;341(23):1725-30.
2. Djamali A, Samaniego M, Muth B, Muehrer R, Hofmann RM, Pirsch J, et al. Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;1(4):623-40.
3. Djamali A, Kendzioriski C, Brazy PC, Becker BN. Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation. *Kidney Int.* 2003 Nov;64(5):1800-7.
4. Pesavento TE. Kidney transplantation in the context of renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Dec;4(12):2035-9.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl).* 2013;3(1):S1-150.

6. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004 Mar;4(3):378-83.
7. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation.* 2013 Jan;95(2):267-74.
8. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet.* 2011 Oct;378(9800):1428-37.
9. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011 Mar;11(3):450-62.
10. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transplant Int.* 2014 Jan;27(1):19-27.
11. Thanamayooran S, Rose C, Hirsch DJ. Effectiveness of a multidisciplinary kidney disease clinic in achieving treatment guideline targets. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2385-93.
12. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Walsh M, et al. Association between multidisciplinary care and survival for elderly patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar;18(3):993-9.
13. Akbari A, Hussain N, Karpinski J, Knoll GA. Chronic kidney disease management: comparison between renal transplant recipients and nontransplant patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2007;107(1):c7-13.
14. Bissonnette J, Woodend K, Davies B, Stacey D, Knoll GA. Evaluation of a collaborative chronic care approach to improve outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2013 Mar/Apr;27(2):232-8.
15. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Diretrizes brasileiras de doença renal crônica. *Braz J Nephrol [Internet].* 2004; [cited 2016 May 17]; 26(3 Suppl 1):S1-49. Available from: <http://www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/irc.htm>
16. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med.* 1997 Oct;127(8 Pt 2):757-63.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May;150(9):604-12.
18. Curtis BM, Ravani P, Malberti F, Kennett F, Taylor PA, Djurdjev O, et al. The short- and long-term impact of multi-disciplinary clinics in addition to standard nephrology care on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jan;20(1):147-54.
19. Ponticelli C, Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. *Transplant Int.* 2012 Sep;25(9):909-17.
20. Halimi JM. Low-grade proteinuria and microalbuminuria in renal transplantation. *Transplantation.* 2013 Jul;96(2):121-30.
21. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation – evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant.* 2012 Jul/Aug;26(4):E438-46.
22. Halloran P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004 Dec;351(26):2715-29.
23. Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker BN, et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb;23(2):693-700.
24. Carminatti M, Fernandes NMS, Colugnati FAB, Sanders-Pinheiro H. Are kidney transplant patients receiving chronic kidney disease treatment? A comparative study to predialysis patients in a multidisciplinary setting. *Exp Clin Transplant.* 2016 Oct;14(5):491-6.