



**UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Luís Alberto Batista Peres

**ANÁLISE DA SOBREVIDA DE ENXERTOS E RECEPTORES DE 188
TRANSPLANTES RENAIIS**

**LONDRINA
2002**

Luís Alberto Batista Peres

**ANÁLISE DA SOBREVIDA DE ENXERTOS E RECEPTORES DE 188
TRANSPLANTES RENAIIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius D. A. Delfino

**LONDRINA
2002**

**Catálogo na publicação elaborada pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca
Central da Universidade Estadual de Londrina.**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P437a Peres, Luis Alberto Batista
Análise da sobrevida de enxertos e receptores de 188
transplantes renais / Luis Alberto Batista Peres.
Londrina, 2002.
xii, 86f. : quad.

Orientador: Vinicius D. A. Delfino.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de
Londrina. Programa de Pós-graduação em Medicina e
Ciências da Saúde.
Bibliografia: f.72-81.

1. Transplante renal - Sobrevidas de pacientes – Teses.
2. Nefrologia – Teses. 3. Rins – Teses. I. Delfino, Vinicius
D. A. II. Universidade Estadual de Londrina. III. Título.

CDU 616.61

LUIS ALBERTO BATISTA PERES

**ANÁLISE DA SOBREVIDA DE ENXERTOS E RECEPTORES DE 188
TRANSPLANTES RENAI.**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Vinicius D. A. Delfino (Presidente)

Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueredo (Membro)

Prof. Dr. Marco Aurélio de F. Rodrigues (Membro)

Londrina, 18 de dezembro de 2002.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Odete Batista Peres (*in memoriam*), que me ensinou a perseguir os sonhos, e fazer deles a razão da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Vinicius D. A. Delfino pela sua paciência e determinação na orientação desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Altair Jacob Mocelin pelo exemplo de pesquisador e pioneirismo no transplante renal no Paraná.

À Prof. Dra Tiemi Matsuo pelos ensinamentos e orientações na análise estatística.

Aos Profs. Drs Maria Júlia Giannasi, Ana Maria Bonametti, Waldir Eduardo Garcia, Isaias Dichi, Jane Bandeira Dichi, Lucilene Rosa e Silva e Nádia Aparecida de Souza pelos ensinamentos e princípios transmitidos durante o Curso de Mestrado.

Aos nefrologistas José Cícero Guilhen, Ivan de Mello Araújo, Roberto Guzzardi e Maurício Braz Zanolli, responsáveis pela minha formação em nefrologia.

Aos nefrologistas e colegas de trabalho Hi Kyung Ann, Maurício T. A Camargo, Noris R. S. Rohde e Vanessa F. M. Uscocovich, que muitas vezes assumiram as minhas responsabilidades nesta jornada, e pela ajuda no levantamento dos dados.

Ao meu pai Sebastião Perez e minha madrastra Nair Maria França pelo carinho e apoio.

Ao meu irmão Sebastião Humberto Batista Peres (in memoriam) que sempre acreditou na minha capacidade.

À minha esposa Celeide Pinto Aguiar Peres e minhas filhas Luisa Aguiar Peres e Marina Aguiar Peres que são a razão de todos os meus esforços e se privaram da minha companhia nesta jornada.

Aos docentes e acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná pela interação e convivência harmoniosa no cotidiano, na busca do fortalecimento da Instituição.

Aos membros dos Serviços de Transplante Renal dos Hospitais Policlínica Cascavel e Nossa Senhora da Salette que tornaram este procedimento possível na região Oeste do Paraná e motivaram a realização deste trabalho.

Aos funcionários e equipe de enfermagem dos Serviços de Hemodiálise do Hospital Policlínica Cascavel e da Renalclin que certamente contribuíram de alguma maneira para o sucesso do transplante renal.

Peres LAB. Análise da sobrevida de enxertos e receptores de 188 transplantes renais. [dissertação]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2002.

RESUMO

Fundamentos: O transplante renal é considerado o melhor tratamento para a maioria dos renais crônicos, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes, devolvendo-os ao setor produtivo, sendo, além disto, menos oneroso que os métodos dialíticos. **Objetivos:** Analisar as sobrevidas de enxertos e de receptores, bem como a influência das variáveis tipos de doador, idade do receptor, tipo de imunossupressão, tempo em diálise, presença ou não de rejeição aguda (RA) e de necrose tubular aguda (NTA) nestas sobrevidas. **Métodos:** Foram estudados os casos clínicos de 188 pacientes submetidos a transplantes renais realizados na cidade de Cascavel-PR, no período de setembro de 1985 a março de 2001, nos dois Serviços de transplante renal existentes na cidade: Hospital Policlínica Cascavel e Hospital Nossa Senhora da Salette. Calculou-se as sobrevidas de pacientes e de enxertos 1, 3 e 5 anos após o transplante, utilizando-se a Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier, considerando-se todas as perdas ou censurando-se óbito com rim funcionante (ORF) na análise das sobrevidas dos enxertos. Os receptores foram divididos em três grupos, de acordo com o tipo de doador: doador vivo idêntico (DVI); doador vivo não-idêntico (DVNI) e doador cadáver (DC). Quanto à idade, os receptores foram divididos em dois grupos: idade igual ou inferior a 40 anos e superior a 40 anos. O esquema medicamentoso imunossupressor utilizado foi o duplo (azatioprina + prednisona) ou o triplice (azatioprina + prednisona + ciclosporina). Quanto ao tempo em diálise, os pacientes foram classificados em dois grupos: tempo em diálise igual ou inferior a um ano e superior a um ano. Quanto à presença ou não de RA, os pacientes foram divididos em dois grupos: com pelo menos um episódio de RA e sem RA. Quanto à presença ou não de NTA, os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem NTA. Foi realizada análise multivariada de sobrevida utilizando-se a Curva de Kaplan-Meier e o Modelo de Regressão de Cox para as variáveis citadas acima. **Resultados:** As sobrevidas dos enxertos, incluindo-se todas as perdas, em 1, 3, e 5 anos foram, respectivamente, de 83,6%, 75,7% e 75,7% para o grupo de DVI, 85%, 75,1% e 56,3% para o grupo de DVNI e 58,7%, 52% e 44,2% para o grupo de DC. As sobrevidas dos enxertos, censurando-se ORF, em 1, 3, e 5 anos foram, respectivamente, de 87,3%, 82,8% e 82,8% para o grupo de DVI, 89,5%, 84,3% e 72,5% para o grupo de DVNI e 75,2%, 75,2% e 71,3% para o grupo de DC. As sobrevidas dos pacientes em 1, 3 e 5 anos foram, respectivamente, 94%, 89,6% e 89,6% para o grupo de DVI, 92,8%, 87% e 72% para o grupo de DVNI e 65%, 57,6% e 51,6% para o grupo de DC. As variáveis que tiveram influência negativa nas sobrevidas dos enxertos, incluindo-se todas as perdas, foram idade do receptor > que 40 anos, presença de NTA e presença de RA. As variáveis que tiveram influência negativa nas sobrevidas dos enxertos, censurando-se óbito com rim funcionante, foram a presença de NTA e a presença de RA. As variáveis que tiveram influência negativa nas sobrevidas dos pacientes foram menor compatibilidade entre doador e receptor, idade maior que 40 anos e presença de NTA. **Discussão:** As sobrevidas de pacientes e enxertos renais transplantados em Cascavel e a influência das variáveis estudadas estão em concordância com os

dados da literatura. Nossos dados sugerem que melhorias nestas sobrevidas podem vir a ser obtidas, na fase inicial dos transplantes, pela disponibilidade de novas drogas imunossupressoras, promovendo-se redução na incidência de rejeições agudas e, subseqüentemente, reduzindo-se a mortalidade por infecções secundárias à utilização de pulsoterapia esteróide para tratamento das mesmas. A longo prazo, o pronto reconhecimento e o combate dos fatores de risco de doença cardiovascular poderão acarretar melhores sobrevidas para os receptores e seus enxertos renais.

Conclusão: As sobrevidas de pacientes e enxertos renais transplantados em Cascavel foram satisfatórias para a realidade regional e a disponibilidade de recursos à época dos transplantes.

Peres LAB. Analyses of grafts and patients survivals of 188 renal transplants. [dissertation]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2002.

ABSTRACT

Background: Kidney transplantation is considered to be the best treatment for the majority of patients with end-stage renal disease. Renal transplantation improves quality of life and enables the recipients to go back to work, and it's less expensive than dialysis. **Objective:** To determine graft and patient survivals. We studied the influence of HLA-matching, recipient's age, immunosuppressive regimen, time on dialysis, acute rejection episodes and delayed graft function. **Methods:** We studied 188 kidney transplants performed from September 1985 to March 2001 in Cascavel-PR at "Hospital Policlínica Cascavel" and "Hospital Nossa Senhora da Salete". Kaplan-Meier curves were used to estimate patient and graft survival at 1, 3 and 5 years considering all graft losses and also censoring death with functioning graft. The recipients were divided into three groups: identical living donor (DVI); non-identical living donor (DVNI) and cadaveric donor (DC). Age of patients were stratified into two groups: ≤ 40 years and > 40 years of age. Immunosuppressive protocols used were azathioprine plus prednisone or azathioprine plus prednisone and cyclosporine. Time on dialysis was divided into ≤ 1 or > 1 year. Rejection episodes were used to divide the patients into two groups: with or without acute rejection. Delayed graft function was used to stratify the patients into two groups: with or without delayed graft function. Multivariate analysis of survival was performed using Kaplan-Meier and Cox Regression Models. **Results:** Graft survival, all graft losses included, at 1, 3 and 5 years, was 83,6, 75,7 and 75,7% in the group of DVI, 85, 75,7 and 56,3% in the group of DVNI and 58,7, 52 and 44,2% in the group of DC. Graft survival censoring death with graft function at 1, 3, and 5 years, was 87,3, 82,8 and 82,8% in group DVI, 89,5, 84,3 and 72,5% in group DVNI and 75,2, 75,2 and 71,3% in group DC. Patient survival at 1, 3 and 5 years, was 94,0, 89,6 and 89,6% in group DVI, 92,8, 87 and 72% in group DVNI and 65, 57,6 and 51,6% in group DC. Variables who had a negative influence on graft survival, considering all graft losses, were: recipients'age > 40 years, presence of delayed graft function and acute rejection. Variables who had a negative influence on graft survival censoring death with graft function, were: presence of delayed graft function, and acute rejection. Variables who had a negative influence on patient survival, were the level of compatibility between donor and recipient, recipient age > 40 , and presence of delayed graft function. **Discussion:** Graft and patient survivals of kidney transplants performed in Cascavel as well as the variables that had influence in these results are in agreement with the pertinent literature. Our data suggest that increase in these survivals could be obtained with greater availability of immunosuppressive drugs, reducing the incidence of acute rejections and, subsequently, reducing infective mortality secondary to the use of steroid pulses for treatment of these rejections. In the long run, early recognition and combat of cardiovascular risk factors could bring better survival to recipients and their renal grafts. **Conclusion:** Graft and patient survivals of kidney transplants performed in Cascavel were considered to be satisfactory for the local reality at the time of the transplants.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALG - Globulina anti-linfocítica
ATG - Globulina anti-timocítica
CV – Cardiovascular
DC - Doador Cadáver
DM - Diabete Melito
DPAC - Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DV - Doador Vivo
DVI - Doador Vivo Idêntico
DVNI - Doador Vivo Não-Idêntico
GESF - Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GNC - Glomerulonefrite Crônica
HA - Hipertensão Arterial
HD – Hemodiálise
HDA - Hemorragia Digestiva Alta
HEP – Hepatopatia
HLA - Antígenos Leucocitários Humanos
IL-1 - Interleucina 1
IL-2 - Interleucina 2
IND – Indeterminada
IRC - Insuficiência Renal Crônica
NEO – Neoplasia
NFPE - Não Função Primária do Enxerto
NTA - Necrose Tubular Aguda
OKT3 - Anticorpo monoclonal contra a molécula CD3 dos linfócitos T
ORF - Óbito com Rim Funcionante
PNC - Pielonefrite Crônica
RA - Rejeição Aguda
RC - Rejeição Crônica
SEPSE – Septicemia

SHU - Síndrome Hemolítico-Urêmica

TA - Trombose Arterial

TCE - Traumatismo crânioencefálico

UNOS - "United Network for Organ Sharing"

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Características demográficas e dados relativos aos 188 casos de transplante renal realizados em Cascavel-pr entre 1985 e 2001	49
TABELA 2	Dados relativos à idade e ao sexo dos doadores	51
TABELA 3	Frequência dos transplantes renais por ano e tipo de doador	58
TABELA 4	Dados relativos aos receptores de rins e doadores cadáveres, de acordo com o tempo de isquemia.....	59
TABELA 5	Dados relativos aos receptores que utilizaram esquema tríplice de imunossupressão.....	61
TABELA 6	Dados relativos aos receptores, de acordo com a idade	63
TABELA 7	Dados relativos aos receptores, de acordo com o tempo em diálise	65
TABELA 8	Dados relativos aos receptores que apresentaram necrose tubular aguda.....	67
TABELA 9	Dados relativos aos receptores que apresentaram rejeição aguda ...	70
TABELA 10	Dados relativos aos receptores que apresentaram rejeição aguda e necrose tubular aguda	72
TABELA 11	Análise univariada para o tempo de sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas	74
TABELA 12	Regressão de cox: análise multivariada para o tempo de sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas.....	75
TABELA 13	Análise univariada para o tempo de sobrevida do aciente	76
TABELA 14	Regressão de cox: análise multivariada do tempo de sobrevida do paciente	77
TABELA 15	Causas de óbito pós-transplante renal divididas em precoces (< 1 ano) e tardias (> 1 ano)	87

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Sobrevida dos enxertos, incluindo-se todas as perdas de acordo com o tipo de doador.....	79
GRÁFICO 2 – Sobrevida dos enxertos, censurando-se óbitos com rim funcionando, de acordo com o tipo de doador	80
GRÁFICO 3 – Causas de perda do enxerto no grupo de doador vivo idêntico.....	81
GRÁFICO 4 – Causas de perda do enxerto no grupo de doador vivo não idêntico.....	81
GRÁFICO 5 – Causas de perda do enxerto no grupo de doador cadáver	82
GRÁFICO 6 – Sobrevida dos pacientes, de acordo com o tipo de doador	83
GRÁFICO 7 – Causas de óbito no grupo de doador vivo idêntico	84
GRÁFICO 8 – Causas de óbito no grupo de doador vivo não idêntico	85
GRÁFICO 9 – Causas de óbito no grupo de doador cadáver	85
GRÁFICO 10 – Causas de óbito considerando dois períodos <1 ano e > 1 ano	85

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 HISTÓRICO DA TRANSPLANTAÇÃO RENAL.....	17
2.2 TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL	56
2.3 SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES E ENXERTOS	27
2.4 FATORES QUE INFLUENCIAM A SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO	30
2.4.1 Compatibilidade HLA.....	30
2.4.2 Tempo de isquemia fria.....	32
2.4.3 Rejeição aguda	32
2.4.4 Disfunção crônica do enxerto	34
2.4.5 Raça	34
2.4.6 Necrose tubular aguda	35
2.4.7 Idade do doador	36
2.4.8 Idade do receptor	37
2.4.9 Modalidade dialítica.....	38
2.4.10 Tempo de permanência em diálise.....	39
2.5 OBJETIVOS.....	39
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
3.1 IMUNOSSUPRESSÃO	40
3.2 SELEÇÃO DO DOADOR VIVO.....	41
3.3 SELEÇÃO DOS RECEPTORES DE DOADOR CADÁVER	41
3.3.1 Diagnóstico de morte encefálica	42
3.4 ATO CIRÚRGICO	42
3.5 MODALIDADE DE TRATAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE DA INSUFICIÊNCIA RENAL NOS RECEPTORES	43
3.6 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL	43
3.7 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES	43
3.7.1 Diagnóstico da rejeição aguda	44
3.7.2 Tratamento da rejeição aguda.....	44
3.7.3 Diagnóstico da nefrotoxicidade pela ciclosporina	44
3.7.4 Tratamento de nefrotoxicidade pela ciclosporina	45

3.8 MEDICAÇÕES PROFILÁTICAS	45
3.9 DATA DA PERDA DO ENXERTO.....	45
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
4 RESULTADOS	48
4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS 188 TRANSPLANTADOS RENAI.....	48
4.2 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS DOADORES.....	50
4.3 FREQUÊNCIA DOS TRANSPLANTES POR ANO E TIPO DE DOADOR.....	52
4.4 VARIÁVEIS INCLUÍDAS NOS MODELOS DE ANÁLISE UNI E MULTIVARIADA DA SOBREVIDA DOS ENXERTOS E PACIENTES.	51
4.4.1 Origem do Rim Transplantado (Tipo de Doador)	52
4.4.1.1 Dados relativos aos receptores de rins de doadores vivos idênticos	53
4.4.1.2 Dados relativos aos receptores de rins de doadores vivos não idênticos.....	53
4.4.1.3 Dados relativos aos receptores de rins de doadores cadáveres	55
4.4.2 Tempo de Isquemia pré-transplante para receptores de doadores cadáveres	56
4.4.3 Características dos pacientes que receberam esquema tríplice de imunossupressão.....	60
4.4.4 Idade dos Receptores de Rim ao Transplante	62
4.4.5 Tempo em diálise pré-transplante	64
4.4.6 Presença de necrose tubular aguda.....	66
4.4.7 Presença de rejeição aguda.....	68
4.4.8 Presença de necrose tubular aguda e rejeição aguda	71
4.5 ANÁLISE UNIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO ENXERTO	73
4.6 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO ENXERTO.....	74
4.7 ANÁLISE UNIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO PACIENTE.....	76
4.8 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO PACIENTE	77
4.9 CURVAS DE SOBREVIDA E CAUSAS DE PERDAS DOS ENXERTOS.....	78
4.9.1 Sobrevida dos Enxertos Incluindo-se Todas as Perdas.	78
4.9.2 Sobrevida dos Enxertos Censurando-se Óbito com Rim Funcionante.....	79
4.9.3 Causas de Perdas dos Enxertos	80
4.10 SOBREVIDA E CAUSAS DE ÓBITO DOS PACIENTES.....	82
4.10.1 Sobrevida dos Pacientes.....	82
4.10.2 Causas de óbito	83

5 DISCUSSÃO	88
5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	88
5.2 SOBREVIVIDAS DOS ENXERTOS	92
5.3 SOBREVIVIDAS DOS PACIENTES	95
5.4 FATORES QUE INFLUENCIARAM AS SOBREVIVIDAS DE PACIENTES E ENXERTOS	98
5.5 INFLUÊNCIA DA IDADE	98
5.6 INFLUÊNCIA DO TEMPO EM DIÁLISE	100
5.7 INFLUÊNCIA DA NECROSE TUBULAR AGUDA.....	100
5.8 INFLUÊNCIA DA REJEIÇÃO AGUDA.....	101
5.9 INFLUÊNCIA DO PROTOCOLO IMUNOSSUPRESSOR	102
6 CONCLUSÕES	103
REFERÊNCIAS	104
ANEXOS	119
ANEXO 1 - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA	120
ANEXO 2 - CRITÉRIOS DE DISTRIBUIÇÃO DE RINS PARA TRANSPLANTES NO PARANÁ SEGUNDO A CENTRAL DE TRANSPLANTES DO PARANÁ (CET-PR)	121
ANEXO 3 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIVIDA DO ENXERTO, CENSURANDO-SE ÓBITO COM RIM FUNCIONANTE	124
ANEXO 4 - REGRESSÃO DE COX: ANÁLISE MULTIVARIADA DO TEMPO DE SOBREVIVIDA DO ENXERTO, CENSURANDO-SE ÓBITO COM RIM FUNCIONANTE	125

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é considerado o melhor tratamento para portadores de doenças renais crônicas aptos a recebê-lo, por melhorar a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes, permitindo que retornem ao setor produtivo, além de ser menos oneroso que os métodos dialíticos (Salvatierra et al., 1979; Sesso et al., 1987; Wolfe et al., 2001).

A partir de 1950, após décadas de procedimentos experimentais, o transplante renal começou a ser realizado com sucesso em seres humanos. A partir da introdução de drogas imunossupressoras, este procedimento passou a ser realizado em grande escala. No Brasil, iniciou-se efetivamente em 1965, na cidade de São Paulo, e a partir da década de 70, passou a ser também realizado no Paraná (Ferreira et al, 1993).

Em 1985, os transplantes renais passaram a ser realizados na cidade de Cascavel-PR, no Hospital Nossa Senhora da Salete, e em 1986 no Hospital Policlínica Cascavel, perfazendo até o presente estudo 188 transplantes renais com doadores vivos e cadáveres que formam a base desta dissertação.

É importante conhecer as sobrevidas dos pacientes e dos enxertos renais na cidade de Cascavel, para que se possa determinar os fatores relevantes na evolução dos mesmos. Estas análises podem propiciar adequações nos protocolos de manejo local, e servirem de fundamentação para a atuação dos profissionais que exerçam atividades em serviços que tenham realidades semelhantes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A seguir, faremos uma revisão de literatura abordando o histórico da transplantação renal no Brasil e no mundo, drogas imunossupressoras, sobrevidas de pacientes e enxertos renais e fatores que influenciam estas sobrevidas.

2.1 HISTÓRICO DA TRANSPLANTAÇÃO RENAL

Em seres humanos, os primeiros transplantes renais tecnicamente bem sucedidos datam do início do século XX. A primeira tentativa de tratamento da uremia pelo transplante renal é atribuída a Jaboulay (1906), o qual implantou um rim de porco nos vasos do braço de um paciente com insuficiência renal crônica (IRC) (Jaboulay apud Morris, 1988a). Carrel e colaboradores estabeleceram as bases da técnica de sutura vascular utilizada até os dias de hoje (Carrel apud Morris, 1988a).

O primeiro alotransplante renal foi realizado por Voronoy (1933), utilizando rim de DC, sabidamente ABO incompatível, nos vasos femorais de um paciente com insuficiência renal aguda, porém, sem sucesso (Voronoy apud Morris, 1988a). Em 1946, em Boston foi realizado o implante de um rim de cadáver no braço de um paciente com insuficiência renal aguda, observando-se funcionamento do órgão o suficiente para preservar a vida do mesmo até a recuperação de seus rins nativos (Moore apud Morris, 1988a). A partir de 1951, as bases técnicas do implante renal usando-se os vasos ilíacos para as anastomoses vasculares e ureterocistostomia para drenagem urinária foram estabelecidas por Kuss e colaboradores (1951), sendo utilizadas até hoje (Kuss et.al., apud Morris, 1988a).

Foi realizado em Paris o primeiro transplante com rim de doador vivo relacionado (mãe), sem imunossupressão, sendo o enxerto perdido após 22 dias, por rejeição (Michon, Hamburger apud Morris, 1988a). Em 1954, foi realizado em Boston o primeiro transplante entre gêmeos univitelinos, obtendo-se sobrevida prolongada do enxerto renal (Murray et al., apud Morris, 1988a). Em 1959, foram realizados transplantes entre gêmeos dizigóticos, usando-se irradiação corporal total do receptor na tentativa de evitar a rejeição (Murray et al., apud Morris, 1988a).

Esses resultados sugeriram que o sucesso dos transplantes renais era resultado de uma boa compatibilidade entre os tecidos do doador e do receptor, e que, quando não ocorresse identidade total, seriam necessários procedimentos, ou utilização de drogas que inibissem a resposta imune, para que se evitasse o processo de rejeição do órgão (Murray et al., apud Morris, 1988a).

Em 1960, a 6-mercaptopurina foi usada com sucesso na imunossupressão dos transplantes renais (Schwartz, Dameshek apud Morris, 1988a). A partir de 1961, a azatioprina, um derivado menos tóxico da 6-mercaptopurina, passou a ser utilizada. Sua ação imunossupressora é decorrente da redução da síntese de ácidos nucleicos por bloqueio da produção de purinas, inibindo a proliferação celular (Amend et al., 1986; Walker, D'apice, 1988; Strom, 1984; Tilney, Strom, 1986). Desta forma a droga atua na prevenção de episódios de rejeição, não tendo efeito na rejeição estabelecida. Os efeitos colaterais mais importantes são mielo e hepatotoxicidade (Amend et al., 1986; Walker, 1988; D'apice, 1988).

A partir de 1962, os corticosteróides passaram a ser usados em associação com a azatioprina na profilaxia de rejeições, e em altas doses na reversão dos episódios de rejeição (Starzl et al., 1963). A prednisona exerce sua

principal ação imunossupressora pelo bloqueio, nos macrófagos, da transcrição do RNA mensageiro para a síntese de interleucina-1 (IL-1). A IL-1 é responsável pelo estímulo dos linfócitos T auxiliares para a liberação de interleucina-2 (IL-2), que é importante na manutenção e amplificação da ativação e proliferação dos linfócitos T citotóxicos, principais responsáveis pela rejeição ao enxerto (Strom, 1984; Tilney, Strom, 1986). Complicações advindas da corticoterapia são: obesidade, diabetes melito (DM), hipertensão arterial (HA), catarata, osteoporose, retardo de crescimento, distúrbios psiquiátricos e complicações gástricas (Walker, D'apice, 1988). A longo prazo, o uso de corticosteróides está associado à aumento do risco de doença cardiovascular, induzindo hiperlipidemia e doença aterosclerótica (Silkensen, 2000).

Em 1952 são descritas as primeiras reações de leucoaglutinação de origem imunológica (Dausset, apud Morris, 1988a). A obtenção de boa compatibilidade, como sugerido por Murray, tornou-se possível com a tipagem dos antígenos leucocitários humanos (HLA), também presentes em todas as células humanas (Terasaki et al., 1966) e a prova cruzada (Kissmeyer-Nielsen et al., 1966), que permitiram melhorar a compatibilidade entre doador e receptor e evitar a exposição do rim implantado à anticorpos citotóxicos anti-HLA pré-formados, contribuindo para melhores resultados dos transplantes .

Com o surgimento de técnicas mais precisas de tipagem tecidual e de maior sensibilidade das provas cruzadas pré-transplante renal, de novas e mais seguras drogas imunossupressoras, além de melhorias na qualidade da diálise crônica que possibilitaram preparar melhor o paciente para a cirurgia, houve um incremento no número de transplantes renais na década de 70. Reduzida disponibilidade de doadores vivos compatíveis, bem como eventuais receios destes

quanto à doação renal, fizeram com que este incremento no número de transplantes renais fosse principalmente devido ao uso de rins de doadores cadáveres, a despeito de uma sobrevida menor do enxerto nestes casos.

Em 1966, a globulina anti-linfocítica passou a ser utilizada com benefícios na imunossupressão no transplante renal (Starzl et al., 1967). Em 1973, reconheceu-se o efeito benéfico das transfusões sanguíneas pré-transplantes, na sobrevida dos enxertos (Opelz et al., 1973). Estas foram utilizadas até que novas drogas, como a ciclosporina, fossem capazes de tornar este procedimento desnecessário para obtenção de melhores sobrevidas renais (Kahan et al., 1985).

Os anticorpos monoclonais contra a molécula CD3 dos linfócitos T (OKT3[®]), mais específicos que as globulinas anti-linfocíticas, foram utilizados para o tratamento da rejeição aguda pela primeira vez por Cosimi e colaboradores em 1981. Vários grupos comprovaram posteriormente que o OKT3 pode reverter rejeições esteróide-resistentes (Ponticelli et. al., 1987; Kahana, Baxter, 1987; Winde et al., 1988; Oh et al., 1988). Limitações à sua utilização incluem o alto custo e a possibilidade de desenvolvimento de anticorpos anti-OKT3, os quais, se presentes, impedem a reutilização da droga.

O esquema imunossupressor que utilizava azatioprina e prednisona apenas, proporcionava sobrevida do enxerto de 90% para receptores HLA-idênticos, 70% para parcialmente idênticos e de 50% para receptores de doadores distintos ou cadáveres, após um ano de seguimento pós-transplante. Por cerca de duas décadas este esquema foi utilizado como principal forma de imunossupressão para receptores de transplantes renais (Marchioro et al., 1964), até que se introduziu a ciclosporina (Calne et al., 1978) cuja ação imunossupressora decorre da inibição da produção de IL-2, pelos linfócitos T auxiliares ativados (Strom, 1984; Tilney, Strom,

1986; Morris, 1988b). A ciclosporina é um peptídeo de 11 aminoácidos produzido pelo fungo *Tricosderm Polysporum* (Borel et al, 1976), muito ativo em prevenir rejeições, porém com seu grande inconveniente de nefrotoxicidade, que pode ocorrer em 30 a 74% dos transplantes renais (Kahan et al., 1986).

O emprego da ciclosporina juntamente com a azatioprina e prednisona, no esquema denominado de tríplice, produziu melhora da sobrevida do enxerto a curto prazo, sem aumento da incidência de processos infecciosos, e com menor incidência de nefrotoxicidade, pela diminuição da dose de ciclosporina inicialmente utilizada (Slapak et al., 1985; Fries et al., 1985; Simmons et al., 1985; Ponticelli et al., 1988).

Existem três tipos de nefrotoxicidade pela ciclosporina: aguda, subaguda e crônica. A nefrotoxicidade aguda ocorre logo após o transplante e decorre da redução da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, podendo acarretar aumento na duração da NTA pós-transplante renal (The Canadian Multicentre Transplant Study Group, 1986). A nefrotoxicidade subaguda ocorre nos primeiros meses após o transplante, com elevação lenta e gradual da creatinina, sendo o diagnóstico diferencial de rejeição aguda muitas vezes estabelecido somente com biópsia renal (Morris, 1988b). A nefrotoxicidade crônica pode manifestar-se como deterioração progressiva da função renal, com quadro histológico de atrofia tubular, diminuição da luz dos vasos e fibrose intersticial (Kahan et al., 1986). Além da nefrotoxicidade, a ciclosporina pode causar microangiopatia trombótica, hepato e neurotoxicidade (Sommer et al., 1986; Van Buren et al., 1985).

Como já anteriormente comentado a associação da ciclosporina ao esquema duplo de corticóide e azatioprina originou o chamado esquema tríplice,

com ação sinérgica, inibitória, em diferentes etapas do processo de ativação imune. O esquema tríplice resultou numa sobrevida média do enxerto de 80%, no primeiro ano, para transplantes com doador cadáver, sem aumentar a incidência de infecções (Simmons et al., 1985). Utilizando este esquema de três drogas, foi possível a suspensão posterior de uma delas, individualizando a imunossupressão, sem risco maior de perda do enxerto (Hayry et al., 1988; Leichtman, Strom, 1988; Pacheco-Silva, 1989; Kahan, 1989). A incidência de rejeições agudas ficou em torno de 50%, no primeiro ano, em receptores de rins de cadáver, sob este esquema (Gulanikar et al., 1992; Johnson et al., 1997; Ponticelli et al., 1988).

A ciclosporina apresenta comportamento farmacocinético instável, levando a dificuldades no manejo do nível terapêutico. Assim, alguns pacientes podem receber imunossupressão insuficiente e outros excessiva, com maior risco de nefrotoxicidade (Tueveson et al., 1986; Myers et al., 1988). Recentemente foi desenvolvida uma nova formulação sob a forma de microemulsão pré-concentrada em veículo aquoso (Neoral[®]), que assegurou uma absorção mais uniforme da droga (Kovarik et al., 1994; Pirsch et al., 1996). A determinação do nível sérico da ciclosporina 12 horas após a última tomada (C_0 ou vale) é utilizada para a redução dos episódios de rejeição aguda e de nefrotoxicidade na fase aguda do transplante. A utilização do nível duas horas após a última tomada (C_2) foi mostrada recentemente e reduz significativamente os episódios de rejeição aguda sem aumentar a nefrotoxicidade (Tsunoda, Aweeka, 1996).

Quanto à utilidade da monitorização dos níveis séricos de ciclosporina na fase crônica dos transplantes renais a literatura não é conclusiva (Mahalati, Kahan, 2000), porém, sugere-se que os mesmos sejam medidos após modificações na dose ou utilização de drogas que podem interferir com o metabolismo da

ciclosporina (Tsunoda, Aweeka, 1996). Em análise recente dos dados de 1985-1998 do “Collaborative Transplant Study”, sem incluir na análise os níveis séricos de ciclosporina, conclui-se que, ao final de 10 anos, doses entre 3-6 mg/Kg/dia de ciclosporina estiveram associadas à maiores sobrevidas, enquanto que doses menores que 2 mg/Kg/dia associaram-se à menores sobrevidas dos enxertos renais (Opelz, Döhler, 2001).

Com o objetivo de evitar nefrotoxicidade da ciclosporina, e por medidas econômicas, surgem trabalhos mostrando a possibilidade de segura suspensão da ciclosporina, de alguns meses até dois anos após o transplante renal (Morris et al., 1987). Todavia, outros estudos mostraram um aumento da incidência de rejeição aguda após a sua retirada, com risco de perda do enxerto (Keitel et al., 1992; Jha et al., 2001). Um estudo concluiu que a incidência de rejeição aguda aumenta após a retirada da ciclosporina do esquema tríplice, mas a sobrevida de enxertos e de pacientes não é alterada (Kasiske et al., 1993). Há estudos mostrando que pacientes brancos toleram melhor a retirada da ciclosporina do que pacientes negros (Issacs et al., 1999; Sanders et al., 1993). No estudo de Sanders e colaboradores (1993), ocorreram rejeições agudas em 59% dos pacientes da raça negra e 5% dos da raça branca, após a retirada da ciclosporina.

Como tentativa para se evitar a nefrotoxicidade aguda da ciclosporina no contexto de isquemia e reperfusão que ocorre no pós-operatório imediato dos transplantes renais, especialmente de rins de DC, alguns serviços passaram a utilizar anticorpos policlonais, globulinas anti-timocíticas (ATG) ou globulinas anti-linfocíticas (ALG), ou anticorpos monoclonais (OKT3) como terapia de indução, associados ao esquema duplo de azatioprina e prednisona, introduzindo-se a ciclosporina após 1-2 semanas, quando os níveis de creatinina já se encontram mais

reduzidos. Com este procedimento, a incidência de NTA diminuiu, e o primeiro episódio de rejeição aguda passou a ocorrer mais tardiamente (Kupin et al., 1985).

A associação de quatro drogas (esquema quádruplo), azatioprina, prednisona, ciclosporina e anticorpos policlonais ou monoclonais, é um protocolo potente geralmente utilizado em pacientes de alto risco imunológico, como hipersensibilizados e retransplantados. Apresenta, no entanto, inconveniente de a curto prazo aumentar o risco de infecções, e a longo prazo o risco de neoplasias (Silkensen, 2000).

Fatores de risco que tinham um grande impacto no número e severidade dos episódios de rejeição aguda e conseqüentemente na sobrevivência do enxerto, como compatibilidade HLA, retransplante, transfusões prévias, idades extremas, passaram a ser menos importantes, pela utilização dos esquemas quádruplos. (Opelz, 1988; Thiel et al., 1983; Kahan et al., 1985).

Atualmente, outras drogas estão disponíveis em nosso meio para a imunossupressão dos transplantes renais, como por exemplo, o tacrolimus, a rapamicina, o micofenolato mofetil e os anticorpos anti-CD25 (basiliximab e daclizumab).

O tacrolimus (FK506) é um antibiótico macrolídeo com potente ação imunossupressora, com estrutura diferente da ciclosporina, mas com efeito similar, podendo ser usado em seu lugar. Age inibindo a síntese de IL-2 e de outras citocinas responsáveis pela proliferação e diferenciação linfocitária (Vella, Sayegh, 1997). Efeitos colaterais associados ao seu uso incluem diabetes, neuro e nefrotoxicidade, principalmente quando níveis séricos de vale elevados. Uma vantagem do uso do tacrolimus em relação à ciclosporina é a menor incidência de hipertensão arterial e hiperlipidemia (Shapiro, 2000). Quando se considera

interconversão de ciclosporina para FK506 como falha terapêutica, tal droga promove aumento significativo na sobrevida dos rins de doadores cadáveres após 5 anos de seguimento (Vincenti et al., 2002).

A rapamicina é um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo *Streptomyces hygroscopicus*, com estrutura muito semelhante à do FK506. Não impede a síntese de citocinas, mas bloqueia os sinais de transdução gerados pelos receptores destas, impedindo a progressão do ciclo celular na fase G1 (Sigal, Dumont, 1992). O seu uso em substituição à azatioprina em regimes com ciclosporina tem mostrado uma diminuição na incidência de rejeição aguda. Os efeitos colaterais relacionados ao seu uso incluem hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trombocitopenia e potencialização do efeito nefrotóxico da ciclosporina (Kahan, 2000).

O micofenolato mofetil é uma pró-droga do ácido micofenólico, com ação na biossíntese das purinas, inibindo a enzima inosina monofosfato desidrogenase, com consequente efeito antiproliferativo de células T e B e prevenção da rejeição aguda (Allison, Eugui, 1993). Há estudo mostrando diminuição da incidência de rejeição aguda quando usada em substituição à azatioprina aos seis meses pós-transplante (Halloran et al., 1997), no entanto ainda não foi documentada melhora na sobrevida do enxerto a longo prazo (Matheu, 1998). Há evidência, no entanto, de diminuição da incidência de rejeição crônica, quando se substitui a azatioprina por micofenolato mofetil, exceto em indivíduos idosos. Os principais efeitos tóxicos desta droga são a toxicidade gastrointestinal (diarréia) e medular, principalmente leucopenia (Ojo, 2000). O seu uso acarreta ainda maior ocorrência de doença citomegálica (Meulen et al., 2000).

Os anticorpos anti-CD25, basiliximab e daclizumab, são anticorpos monoclonais contra a fração CD25 dos receptores de IL-2 que se usados na fase de indução da imunossupressão, associados ao esquema básico, reduzem a incidência dos episódios de RA (Vincenti et al, 1998; Kahan et al, 1999).

Mesmo com a maior disponibilidade de drogas imunossupressoras potentes, o maior benefício desta imunossupressão é na redução no número de episódios de rejeição aguda e no aumento da sobrevida do enxerto renal a curto prazo. Os efeitos na sobrevida do enxerto a longo prazo e na meia-vida do enxerto, têm sido menos expressivos (Cecka, 1997). Outros autores relatam melhora das sobrevidas dos enxertos a longo prazo, utilizando esses novos imunossupressores (Matas et al., 2001; Vincenti et al., 2002).

2.2 TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL

No Brasil, o primeiro alotransplante renal com sobrevida prolongada foi realizado em 1965 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo utilizando-se rim de doador vivo (Sabbaga, 1973). Em 1968, foi efetivado o primeiro transplante renal com DC no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Ciconelli et al., 1968). Em 1973, foi realizado na cidade de Londrina, o primeiro transplante renal do estado do Paraná (Mocelin, 1996). A partir da década de 70, vários centros passaram a realizar o transplante renal, dentre eles, Porto Alegre, Campinas, Vitória e Belo Horizonte (Ferreira et al., 1993).

O transplante renal começou a ser realizado em Cascavel em 1985, no Hospital Nossa Senhora da Salete, que soma hoje 78 casos, e em 1986, no Hospital Policlínica Cascavel, atualmente com 110 casos. Certamente a estruturação destas duas equipes passou por muitas dificuldades, já que as mesmas funcionam em hospitais privados, no interior do Estado, com uma pequena população de renais crônicos em tratamento dialítico, com carências iniciais de especialidades de apoio, laboratório de histocompatibilidade, dosagem de ciclosporina, e de acesso a novas drogas imunossupressoras. Apesar destas dificuldades, o transplante renal com DC, que apresenta uma freqüência maior de complicações, iniciou-se concomitantemente ao transplante com DV.

Com o aumento do número de centros de transplantes renais no Brasil na década de 80, passa a haver a preocupação das sociedades médicas, quanto à qualidade dos serviços prestados, sendo recomendável a publicação dos resultados obtidos por estes centros em revistas científicas especializadas.

2.3 SOBREVIDA DE PACIENTES E ENXERTOS

A sobrevida atuarial dos enxertos após um, três e cinco anos, nos pacientes que receberam rins de DV parentes no Brasil, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994 foi de 84%, 71% e 63%, respectivamente (Grupo de Estudo do Registro Brasileiro de Transplante renal do SIPAC-RIM, 1994). O grupo da Santa Casa de Porto Alegre relatou sobrevida do enxerto de 89,8%, em um ano, e 79,8% em três anos (Garcia et al., 1996) e o grupo do Hospital de Clínicas da

Universidade de São Paulo relatou 85,8% em um ano e 79,5% em três anos (Ilanhez et al., 1992).

Quanto às sobrevidas dos enxertos de receptores de rins provenientes de DC após, um, três e cinco anos, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994, as mesmas foram de 71%, 55% e 47%, respectivamente (Grupo de Estudo do Registro Brasileiro de Transplante renal do SIPAC-RIM, 1994). Após três anos de seguimento, o grupo de Porto Alegre relatou 54% (Garcia et al., 1996), e o grupo do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, 48% de sobrevida do enxerto (Ilanhez et al., 1992).

A sobrevida do enxerto renal nos Estados Unidos da América é superior à brasileira, sendo de 97% para doador vivo idêntico (DVI), 90% para doador vivo não idêntico (DVNI) e 82% para DC com um ano de seguimento (Suthanthiran, Strem, 1994). Na análise de Haberal e colaboradores (1999), estudando uma série de 133 transplantes com DC, as sobrevidas dos enxertos um, três e cinco anos pós-transplante, foram de 82,2%, 64,5% e 52,8% e as sobrevidas dos pacientes para um, três e cinco anos, foram de 84,9%, 78% e 70,4%, respectivamente.

Ainda referente a dados internacionais, o grupo de Madri mostrou em 2123 transplantes com DC, sobrevida do enxerto aos oito anos de 70% e 85%, para receptores com menos de quatro, ou quatro ou mais compatibilidades HLA, respectivamente (Moreno, Rementeria, 2000).

Quando se fala de sobrevida atuarial do enxerto renal é preciso considerar se a morte do paciente com função do rim preservada é censurada ou considerada como perda do enxerto, pois as sobrevidas dos enxertos e as meias-vidas nestas duas situações podem ser muito diferentes. A censura dos pacientes

que faleceram com seus rins transplantados funcionantes da análise da sobrevida do enxerto renal deixa de penalizar centros que transplantam grande número de pacientes idosos ou de alto-risco, como, por exemplo pacientes diabéticos (Matas et al., 1993).

Os melhores resultados de sobrevida dos pacientes têm sido observados nos transplantes realizados com DV em relação aos com DC, e entre os feitos com DV, melhores sobrevidas dos receptores são observadas com DVI (Garcia, Campos, 1999; Cecka, 1997; Cecka, 1998; Gjertson, 1994). A maior incidência de rejeição aguda e maior utilização de pulsoterapia corticóide interferem negativamente na sobrevida do paciente (Braun, 1990).

A sobrevida do paciente tem aumentado quando se comparam dois períodos diferentes no mesmo serviço. Garcia (2000) relata sobrevida global do paciente com DC de 87% no final do primeiro ano, e de 70% no final do quinto ano. No entanto, quando analisa separadamente os períodos de 1988 a 1992 e de 1993 a 1997, observa sobrevida do paciente significativamente superior no segundo período (94% contra 74% ao final do primeiro ano), e de 79,0% e 55,0% ao final do quinto ano, respectivamente.

Pascual e colaboradores (2002) numa análise de 1067 transplantes renais, entre 1984 e 2000, que utilizaram ciclosporina, relatam sobrevida dos receptores de doadores vivos, de 92%, 85% e 80% e de receptores de doadores cadáveres, de 87%, 78% e 65%, no final do primeiro, terceiro e quinto ano, respectivamente. Matas e colaboradores (2001) relatam sobrevida dos receptores de doadores vivos, de 95%, 93% e 90% e de receptores de doadores cadáveres, de 90%, 80% e 75%, no final do primeiro, terceiro e quinto ano, respectivamente.

2.4 FATORES QUE INFLUENCIAM A SOBREVIDA DO ENXERTO

Atualmente sabe-se que alguns fatores influenciam a sobrevida do enxerto a curto e a longo prazo, como o grau de compatibilidade HLA, as crises de rejeição aguda, NTA no pós-operatório, imunossupressão inadequada, tempo de isquemia do órgão, raça, sexo, idade do doador e do receptor, incompatibilidade no tamanho do órgão doado para as necessidades do receptor, hiperlipidemia, infecções, HA, tempo em diálise, etc (Leendert, 1995; Tullius, Tilney, 1995; Christopher et al., 1999).

Recentemente o tabagismo vem sendo considerado uma variável que diminui a sobrevida do enxerto em transplantados renais (Cosio, Falkenhain, 1999; Kasiske, Klinger, 2000; Doyle 2000). Ocorre um aumento no risco de doença cardiovascular (CV), malignidades e lesões orais pré-malignas (Duvoux et al., 1999; King et al., 1995; Radovancevic et al., 1990; Kasiske, 1988). Em uma análise multivariada, o hábito de fumar na fase pré-transplante, foi associado com um risco relativo de 2.3 para perda do enxerto (Randall, 2001).

2.4.1 Compatibilidade HLA

A compatibilidade HLA entre doador e receptor é o principal fator na sobrevida inicial e tardia do enxerto renal. Tal fato ficou evidente desde os primeiros transplantes renais que, entre irmãos HLA-idênticos apresentavam maior sobrevida do enxerto (Terasaki et al., 1991). Entretanto, nem todos os pacientes possuem um

doador HLA-idêntico disponível ou conseguem um rim de DC com uma boa compatibilidade. Dessa maneira, a utilização de rins de DV não relacionados pode ser uma opção, nos países em que este procedimento é legal. Dados do UNOS mostram que utilizando-se rins de cônjuges, poder-se-ia contemplar 15% dos pacientes na fila de espera, com uma sobrevida do enxerto aos cinco anos de 75% (Gjertson, Cecka, 2000).

A meia-vida do transplante renal está acima de 20 anos quando utiliza-se rins de DVI, quando DVNI são utilizados é de aproximadamente 10 anos e para rins de DC, encontra-se em torno de oito anos (Cecka, 1994).

A sobrevida do enxerto está relacionada também à classe do antígeno de histocompatibilidade compartilhado. A compatibilidade entre antígenos da classe II proporciona maior sobrevida inicial e diminuição no número de episódios de rejeição aguda, enquanto compatibilidade classe I proporciona maior sobrevida a longo prazo para o enxerto (Cecka, 1994).

A importância da compatibilidade parece variar, também, com o locus envolvido, sendo maior a sobrevida quando a compatibilidade ocorre no locus B do que no A. Dentre os antígenos classe II, a compatibilidade entre os loci DR confere melhores resultados (Gilks et al., 1987).

Desde 1987 a distribuição de órgãos de cadáver nos Estados Unidos da América baseia-se na compatibilidade HLA. A procura de um receptor mais compatível aumenta o tempo de isquemia do órgão. Mesmo assim, estudos têm demonstrado maior sobrevida de enxertos com maior número de compatibilidades HLA, a despeito de um tempo maior de isquemia (Takemoto et al., 1992).

O “Collaborative Transplant Study” (CTS) mostrou que uma boa compatibilidade HLA foi importante tanto na sobrevida inicial quanto tardia do

enxerto, e que, quando o tempo de isquemia fria foi menor do que 48 horas, este não influenciou a sobrevida do enxerto (Opelz, 1991).

2.4.2 Tempo de isquemia fria

O prolongado tempo de isquemia fria que ocorre nos transplantes com DC aumenta o estresse oxidativo que ocorre na reperfusão, levando ao acúmulo de hipoxantina, a principal fonte de radicais livres de oxigênio, que por ação direta são deletérios aos tecidos, e indiretamente levam o endotélio vascular a produzir mediadores inflamatórios. Estes mediadores, incluindo as interleucinas, são capazes de induzir ou amplificar episódios de rejeição aguda (McLaren et al., 1999).

Quanto à relevância da isquemia fria, a análise de uma série de 64.046 receptores de DC mostrou que o tempo de isquemia fria maior do que 24 horas afetou a função imediata do enxerto, mas não teve influência a longo prazo (Lee et al., 2000). Em outra série, o tempo de isquemia fria prolongado não foi um fator de predição de menor sobrevida do enxerto e do paciente (Haberal et al., 1999).

2.4.3 Rejeição aguda

A RA é considerada importante fator para diminuição da sobrevida do enxerto renal e é um fator de risco importante para o desenvolvimento de RC (Ojo et al., 1997; Massy et al., 1996; Mocelin, 1996). Cecka (1999) observou que a

ocorrência de um episódio de RA no primeiro mês pós-transplante reduziu em 24% a sobrevida atuarial do rim de DC no primeiro ano.

É clara a influência negativa da rejeição aguda na sobrevida do enxerto de DV ou DC. No estudo de Knight e colaboradores (2001), analisando 296 transplantes renais, a sobrevida do enxerto de DV e DC para receptores livres de RA aos cinco anos foi 90% e 88%, respectivamente; para aqueles que apresentaram RA, 73% e 40%, respectivamente.

Em pacientes que apresentaram um ou mais episódios de RA, a sobrevida do enxerto a longo prazo tem sido significativamente pior do que naqueles pacientes livres de RA. Segundo Toma e colaboradores (2001), numa análise de 1100 receptores de DV, a sobrevida global do enxerto aos 15 anos foi de 52,7%, sendo cerca de 45% para os que tiveram rejeição aguda (n=578) e aproximadamente 70% para os que não a apresentaram (n=522).

Estudos utilizando análises multivariadas têm demonstrado que o número de episódios de rejeição aguda é a principal variável de predição para o desenvolvimento de RC. No estudo de Ferguson (1994), que avaliou 665 primeiros transplantes com rins de DC, a compatibilidade HLA e a reatividade contra painel não se correlacionaram nem com episódios de RA, nem com o desenvolvimento de RC. Há relato de que a prevenção dos episódios de RA tem importância primária na sobrevida a longo prazo em receptores de DV e DC, e que se a RA pode ser prevenida, a compatibilidade HLA não tem impacto na sobrevida do enxerto a longo prazo (Kandaswamy et al, 2001).

2.4.4 Disfunção crônica do enxerto

Há consenso de que episódios de RA constituem o principal fator de risco para o desenvolvimento de RC. No estudo de Almond e colaboradores (1993) o risco de desenvolver RC ficou estabelecido como sendo 7,7 vezes maior entre aqueles que apresentaram RA comparados aos que não a apresentaram.

As RA mais tardias mostram maior predição para o desenvolvimento de RC. Em transplantes com doadores vivos relacionados, somente 1% daqueles que não apresentaram RA desenvolveram RC enquanto que 21% e 45% daqueles com um episódio de RA antes ou depois de 60 dias do transplante desenvolveram RC, respectivamente (Matas, 1994).

Estudos a longo prazo mostram que o índice de perdas crônicas tem se mantido constante ao longo do tempo, sendo a RC a principal causa de perda do enxerto, e que, quando se excluem as perdas devido a óbito do paciente com rim funcional, 80% das perdas crônicas são decorrentes de RC (Leendert, 1995). Essas perdas crônicas passaram a ser chamadas de nefropatia crônica do transplante ou disfunção crônica do enxerto devido ao reconhecimento de fatores imunes e não imunes envolvidos em sua patogênese (Paul, 1999).

2.4.5 Raça

Há controvérsias a respeito da influência da raça na sobrevida de enxertos renais. Alguns fatores implicados na diminuição da sobrevida do enxerto em receptores da raça negra seriam a maior incidência de hipertensão arterial (HA),

diferenças raciais nos antígenos HLA e na freqüência dos grupos sanguíneos ABO, resposta imune exacerbada, diferenças nas condições sócio-econômicas e na aderência ao uso de imunossuppressores (Gaber, 1990).

Opelz e colaboradores (1989) postularam que a alta incidência de HA entre os negros e a maior imunogenicidade dos seus rins e/ou a maior resposta imunológica característica desta raça expliquem estas sobrevidas inferiores do enxerto neste grupo.

Aponta para o fator sócio-econômico como o mais importante para explicar estas diferenças na sobrevida do enxerto entre negros e caucasianos a observação de que não há diferenças na sobrevida do enxerto renal quando se comparam negros e brancos que possuem seguro-saúde privado (Koyama, 1994).

2.4.6 Necrose tubular aguda

A necessidade de diálise na 1ª semana pós-transplante devido a necrose tubular aguda (NTA) influencia negativamente a sobrevida a curto e a longo prazo do enxerto renal. Sabe-se que há correlação direta entre os tempos de isquemia quente, fria, de anastomose vascular e a incidência de NTA. Fatores imunológicos também estão implicados nesta não função imediata do enxerto, já que se observa maior ocorrência em retransplantes e em transplante feitos com maior número de incompatibilidades HLA entre o doador e o receptor (Cho et al., 1994).

A NTA em transplante de rim de cadáver é consequência, além da agressão isquêmica, da influência de fatores imunológicos. A isquemia causa um aumento na expressão antigênica dos complexos maiores de histocompatibilidade

classes I e II, iniciando ou potencializando a resposta imunológica ao enxerto, em ratos (Shoskes et al., 1990a; Shoskes et al., 1990b).

NTA e RA constituem-se nas principais causas de retardo de função do enxerto, podendo haver relação de causa e efeito entre elas (Howard et al., 1994).

Em receptores de rins de DC, a combinação de função retardada do enxerto e rejeição aguda resulta em pior sobrevida do enxerto a curto prazo (68% após um ano do transplante, comparada a 92,3% quando estas variáveis não estiveram presentes) e a longo prazo (McLaren, et al., 1999).

Há vários trabalhos na literatura mostrando menor sobrevida do enxerto em pacientes que apresentaram NTA (Belitsky et al., 1987; Churchill et al., 1990; Tedesco et al., 1993).

Quanto à influência da NTA na sobrevida de pacientes, há controvérsia na literatura. Oliveira (1995) observa menor sobrevida de pacientes que apresentaram NTA no pós-transplante. Woo e colaboradores (1999) relatam que as sobrevidas de pacientes com e sem NTA não diferem com significância estatística.

2.4.7 Idade do doador

Há relatos conflitantes sobre a influência das idades do doador e do receptor na sobrevida do enxerto (Morales et al., 1991; Alexander et al., 1994; Donnelly et al., 1990).

Quanto à idade do doador, rins de doadores idosos estão associados à maior incidência de NTA. Agressões imunológicas em rins com menor massa funcional estão associadas à menor sobrevida do enxerto (Gaber et al., 1995;

Seron et al., 1993; Moreso et al., 1999). Rins doados por pacientes com mais de 55 anos de idade têm piora na sobrevida a curto e a longo prazo (Lee et al., 2000). No Registro Americano (UNOS) no período de 1987 a 1995, a idade avançada do doador foi um fator determinante de NTA e de baixo índice de sobrevida a longo prazo. Em receptores de rins cadavéricos, a sobrevida do enxerto aos cinco anos é 81% quando a idade do doador está entre 21 e 30 anos, mas cai para 39% se acima de 60 anos (Prommool et al., 2000). Na análise de Asderakis e colaboradores (2001), acompanhando 788 transplantes primários com DC, as sobrevidas dos enxertos para doadores com menos ou mais de 55 anos, com um ano de seguimento foram 87% e 78%, respectivamente. Após cinco anos as sobrevidas dos enxertos foram de 80% e 58%, para doadores com menos e mais de 55 anos, respectivamente.

Muitos estudos têm mostrado menor sobrevida do enxerto renal associada ao uso de DC idosos. Quanto à influência da idade de DV na influência da sobrevida do enxerto, os dados são menos conclusivos. O efeito negativo de um ou mais episódios de rejeição na sobrevida do enxerto de receptores de DC idosos é mais marcante do que naqueles receptores de DV (Kerr et al., 1999).

2.4.8 Idade do receptor

Quanto à idade do receptor, pacientes com menos de cinco anos, ou idosos, com mais de 60 anos, apresentam piores sobrevidas. Receptores com idade entre 19 e 60 anos apresentam as melhores sobrevidas do enxerto. Crianças apresentam um sistema imunológico mais ativo, além de dificuldades técnicas

naquelas muito pequenas. Entre idosos com mais de 60 anos, a principal causa de perda do enxerto renal é o óbito (Cecka, 1994).

Relatos iniciais mostraram evolução favorável do enxerto renal entre receptores com mais de 55 anos de idade (Ost et al., 1980). A taxa de mortalidade entre idosos nos primeiros anos é mais alta do que entre receptores jovens, mas a incidência de RA é menor no grupo idoso (Waiser et al., 2000).

O transplante renal pode ser considerado uma terapia efetiva e segura em pacientes idosos. Na ausência de fatores de risco, a sobrevida do enxerto é equivalente à de indivíduos jovens, ocorrendo no grupo idoso menor incidência de perda do enxerto secundária à rejeição. A diferença na sobrevida do enxerto observada em idosos quando comparados a indivíduos jovens é devida à maior incidência de óbito nos idosos. Quando a perda do enxerto devido ao óbito é censurada, a sobrevida do enxerto em pacientes com mais de 60 anos é equivalente à de jovens (Doyle et al., 2000).

2.4.9 Modalidade dialética

A sobrevida do enxerto não é afetada pelo tipo de diálise, se hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), ou se o transplante renal é realizado antes do ingresso do paciente na diálise (Donnelly et al., 1995). No entanto, a sobrevida do paciente a longo prazo é superior nos transplantados do que naqueles sob tratamento dialítico em lista de espera de transplante renal (Rabbat et al., 2000).

2.4.10 Tempo de permanência em diálise

Com relação ao tempo em diálise no momento do transplante, há relato de aumento na incidência de perda do enxerto naqueles receptores com tempo de diálise maior do que um ano (Johnson et al., 1999). Longo tempo de diálise pré-transplante, idade avançada e DM são considerados fatores de risco de morte no período pós- transplante.

É importante que se conheçam as sobrevidas de pacientes e enxertos renais na cidade de Cascavel, onde o transplante renal vem sendo realizado há 16 anos, para que se determinem os fatores de predição da evolução destes pacientes e enxertos. Estas análises podem propiciar mudanças nos protocolos de atuação local ou serem extrapoladas para outros serviços que tenham realidades semelhantes.

2.5 OBJETIVOS

Determinar as sobrevidas de enxertos e de pacientes transplantados renais na cidade de Cascavel-PR, no período de 1985 a 2001.

Verificar quais os fatores de maior relevância para a sobrevida destes pacientes e enxertos renais.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudamos retrospectivamente os prontuários de todos os transplantados de rim cujas cirurgias e acompanhamentos clínicos foram realizados em Cascavel-PR, no período de 1985 a 2001, nos Serviços de Transplante Renal do Hospital Policlínica Cascavel e do Hospital Nossa Senhora da Salete. A análise incluiu 188 casos, 177 transplantes primários e 11 retransplantes, sendo 55 com doador vivo idêntico (DVI), 87 com doador vivo não-idêntico (DVNI) e 46 com doador cadáver (DC). A coleta dos dados para a análise final de seguimento destes pacientes foi encerrada em 31 de março de 2002.

3.1 IMUNOSSUPRESSÃO

Todos os pacientes foram imunossuprimidos com azatioprina 5,0 mg/kg/dia até o 3º dia de pós-operatório, quando a dose foi reduzida para 2,5 mg/kg/dia, e mantida assim a menos que toxicidade (leucopenia ou hepatotoxicidade) obrigasse a suspensão temporária ou definitiva da droga. Prednisona foi utilizada na dose de 1,0 mg/kg/dia, com redução progressiva da dose até 0,2 mg/kg/dia aos 90 dias. Ciclosporina foi usada de 1988 a 1993 apenas para os pacientes receptores de rins de cadáver, e mantida somente por um ano, período em que a rede pública fornecia a medicação. Após 1993, a ciclosporina foi usada também em receptores de DVNI, em alguns receptores de DVI, e mantida indefinidamente, sendo suspensa em casos de nefrotoxicidade crônica. A dose usada foi de 8,0 mg/kg/dia, reduzida semanalmente até 4,0 mg/kg/dia. Não foram

realizadas dosagens sanguíneas seqüenciais da droga, e a mesma foi ajustada empiricamente. Na maioria dos pacientes em seguimento, a dose de manutenção de ciclosporina, ficou entre 2,5 a 3,0 mg/kg/dia.

3.2 SELEÇÃO DO DOADOR VIVO

Os transplantes com DV foram, na maioria, entre parentes (97,7%), selecionados através de compatibilidade ABO, prova cruzada negativa, e boas condições clínicas. Doadores que tiveram pelo menos uma das características seguintes não foram aceitos: incompatibilidade ABO, prova cruzada positiva, compatibilidade HLA inferior à 50% dos loci tipados, DM, HA, doenças renais, idade avançada, positividade para HBSAg, anti-HCV ou anti-HIV e neoplasias malignas.

3.3 SELEÇÃO DOS RECEPTORES DE DOADOR CADÁVER

Até a criação da Central Estadual de Transplantes do Paraná (CET-PR) os transplantes com doador cadáver foram realizados após seleção dos receptores através da compatibilidade ABO e prova cruzada negativa, não se fazendo o estudo da compatibilidade HLA, perfazendo um total de 39 casos (84,7%). Após a criação da Central de Transplantes do Paraná, que iniciou suas atividades em 1995, os pacientes foram selecionados pela mesma (Normas da Central de Transplantes do Paraná em anexo 1), perfazendo um total de sete casos (15,3%).

3.3.1 Diagnóstico de morte encefálica

Os doadores de rins de cadáver foram pacientes com diagnóstico clínico de morte encefálica, confirmada por carotidoangiografia, e atestada por no mínimo dois médicos não pertencentes à equipe de transplante. Não foram aceitos doadores portadores de doenças infecciosas, DM, HA severa, doenças renais e neoplásicas. A causa da morte foi o traumatismo cranioencefálico (TCE) na maioria dos indivíduos (82,6%). Os rins foram perfundidos com solução de Collins e acondicionados em sacos plásticos estéreis com solução de ringer lactato a 4°C. Não foi realizada reperusão antes do implante do órgão no receptor.

3.4 ATO CIRÚRGICO

Quanto ao ato cirúrgico, os receptores foram submetidos à anestesia geral ou peridural, com monitorização da pressão arterial e controle hidro-eletrolítico feito por nefrologista. Todos os pacientes receberam manitol 20% (250ml) endovenoso e metilprednisolona 1 grama, antes da soltura dos clamps vasculares. A perfusão dos rins foi feita com solução de Collins a 4° C por 10 minutos. Os rins foram implantados nas fossas ilíacas, sendo a anastomose arterial término-terminal na artéria ilíaca interna e a venosa término-lateral na veia ilíaca externa. A anastomose ureteral foi feita na bexiga (Lich-Gregoir) em 181 pacientes e na pelve do rim primitivo (Gil-Vernet) em 7 pacientes. O tempo de isquemia total variou de 30 a 116 minutos quando o doador foi vivo e 6 a 36 horas quando o doador foi cadáver,

salientando-se que o tempo de isquemia foi menor quando os rins eram retirados e implantados na mesma cidade (18,8 horas x 31,8 horas).

3.5 MODALIDADE DE TRATAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE DA INSUFICIÊNCIA RENAL NOS RECEPTORES

A modalidade dialítica pré-transplante foi HD em 166 casos (88,3%), DPAC em 16 (8,5%) e nenhuma em 6 pacientes (3,2%).

3.6 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

O protocolo de acompanhamento ambulatorial consistiu de duas revisões semanais no primeiro mês pós-transplante, uma revisão por semana até o terceiro mês. Depois disto, quinzenal até o sexto mês e mensal após o primeiro ano, com exames laboratoriais de rotina: hemograma, transaminases, creatinina plasmática e urina tipo I. Na dependência de ocorrências clínicas não previstas, os pacientes tiveram acesso imediato ao nefrologista, com avaliações clínicas, laboratoriais e radiológicas que se fizeram necessárias.

3.7 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO AGUDA E DA NEFROTOXICIDADE PELA CICLOSPORINA

Comentaremos a seguir como foi feito o diagnóstico e o tratamento da rejeição aguda e da nefrotoxicidade pela ciclosporina.

3.7.1 Diagnóstico da rejeição aguda

O diagnóstico de RA foi estabelecido clinicamente, com base no aumento de volume do enxerto, aumento da creatinina plasmática, febre e diminuição do volume urinário, sendo realizada biópsia renal apenas quando o diagnóstico não estivesse evidente, ou quando não houvesse melhora clínica com o uso de pulsoterapia com metilprednisolona.

3.7.2 Tratamento da rejeição aguda

As crises de rejeição aguda foram tratadas com pulsos de metilprednisolona, na dose de 500 a 1000 mg, na dependência do peso do paciente, por três dias. Não foram usadas outras drogas para tratar rejeições cortico-resistentes devido à não disponibilidade das mesmas.

3.7.3 Diagnóstico da nefrotoxicidade pela ciclosporina

O diagnóstico de nefrotoxicidade pela ciclosporina foi feito clinicamente, quando a creatinina plasmática ultrapassou 1,4 mg/dL, na ausência de

sinais clínicos de rejeição aguda, ou uso associado de outras drogas nefrotóxicas, e confirmado com a redução da dose da droga e diminuição do nível da creatinina após este procedimento.

3.7.4 Tratamento da nefrotoxicidade pela ciclosporina

A nefrotoxicidade pela ciclosporina foi tratada com diminuição de 30% na dose da droga, até a normalização da creatinina plasmática. Naqueles pacientes em que ocorreu aumento da creatinina plasmática após este procedimento, foi considerado o diagnóstico de rejeição aguda.

3.8 MEDICAÇÕES PROFILÁTICAS

Os receptores receberam tiabendazol como profilaxia de disseminação de possível estrogiloidíase, nistatina oral durante um mês como profilaxia de monilíase oral e cefalosporina (cefalotina durante três dias, seguida por cefalexina por mais quatro dias) como profilaxia antibacteriana.

3.9 DATA DA PERDA DO ENXERTO

Foi considerada a data da perda do enxerto a data do reinício do tratamento dialítico ou a data do óbito. Quando o óbito ocorreu até 30 dias após o

retorno ao tratamento dialítico, o mesmo foi considerado como conseqüência do transplante renal.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados por meio das estatísticas descritivas: média aritmética, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo e freqüências bruta e percentual.

Para verificar a igualdade das médias das variáveis que apresentavam distribuição gaussiana (teste de Wilk) e homogeneidade de variâncias (teste de Bartlett), entre dois grupos utilizou-se o teste t de Student e entre três grupos utilizou-se o teste F da análise de variância (ANOVA).

Para as variáveis que não apresentavam distribuição gaussiana e/ou homogeneidade de variâncias foram avaliadas as medianas dos grupos empregando o teste de Mann-Whitney.

Para comparar duas proporções empregou-se o teste de qui-quadrado com correção de Yates e para avaliar a homogeneidade da distribuição das variáveis qualitativas, que envolviam mais de duas categorias, utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson, nos casos em que ocorreram freqüências esperadas menores do que cinco empregou-se o teste exato de Fisher.

As sobrevidas dos enxertos incluindo-se todas as perdas e censurando-se o óbito com rim funcionante e as sobrevidas dos pacientes em função do tipo de doador foram avaliadas empregando-se a Curva de Sobrevida de

Kaplan-Meier, e as comparações dessas curvas foram realizadas por meio do teste de Wilcoxon.

Foi realizada análise multivariada utilizando o Modelo de Regressão de Cox em função das seguintes variáveis: tipo de doador, idade do receptor, tipo de imunossupressão, tempo em diálise pré-transplante, presença ou não de rejeição aguda e de NTA. A quantificação do risco desses fatores foi mensurada pelo risco relativo e seu intervalo de confiança de 95%.

Em todos os testes adotou-se o nível de significância de 5%, ou seja, os testes que apresentaram níveis descritivos menores que 0,05 (valor de $p < 0,05$) foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

Neste capítulo abordaremos as características e dados demográficos dos 188 receptores de transplante renal, dados relativos aos doadores, e a caracterização dos grupos de acordo com a presença ou não das variáveis incluídas nas análises uni e multivariadas das sobrevidas dos pacientes e enxertos.

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS 188 TRANSPLANTADOS RENAIIS

Com relação aos 188 casos transplantados na cidade de Cascavel-PR, 115 (61,2%) pertenciam ao sexo masculino e 172 (91,5%) eram da raça branca. A idade média dos pacientes, no momento do transplante, foi de $36,1 \pm 11,5$ anos. O tempo médio de diálise foi de $17,0 \pm 18,4$ meses.

Quanto à modalidade dialítica à qual vinham sendo submetidos, quando foram transplantados, a mesma foi HD em 166 (88,3%) e DPAC em 16 (8,5%). Foram transplantados em fase pré-dialítica seis pacientes (3,2%). As principais etiologias da IRC foram: HA em 52 (27,7%), glomerulonefrite crônica (GNC) em 49 (26%), pielonefrite crônica (PNC) em 13 (6,9%), DM em sete (3,8%), outras causas em oito (4,3%) e indeterminada (IND) em 59 pacientes (31,3%).

A idade média dos doadores foi de $32,2 \pm 8,4$ anos. Rins de DV representaram 75,5% dos transplantes realizados.

O tempo médio de seguimento foi de $5,0 \pm 4,4$ anos. Até a data de 31 de março de 2002, 94 pacientes estavam com rim funcionando e em acompanhamento nos dois Serviços de Transplante Renal de Cascavel, 38 haviam

perdido o enxerto e retornado a tratamento dialítico, 41 foram a óbito com rim funcionando, 12 foram a óbito em insuficiência renal aguda no pós-transplante e três pacientes foram perdidos de seguimento (dois no terceiro ano e um no sexto ano de acompanhamento). Os dados demográficos dos 188 transplantados renais encontram-se resumidos na Tabela 1.

TABELA 1 – Características demográficas e dados relativos aos 188 casos de transplante renal realizados em Cascavel-PR entre 1985 e 2001.

Variáveis	Idêntico (n=55)		Não idêntico (n=87)		Cadáver (n=46)		Total (n=188)	
Sexo (n e %)								
Masculino	38	69%	47	54%	30	65,2%	115	61,2%
Feminino	17	31%	40	46%	16	34,8%	73	38,8%
Raça (n e %)								
Branca	53	96,4%	76	87,4%	43	93,5%	172	91,5%
Não Branca	2	3,6%	11	12,6%	3	6,5%	16	8,5%
Idade (anos)								
Média e dp	36,1	9,6	34,5	11,7	39,2	12,7	36,1	11,5
Mediana e mín-máx	35,0	16-54	34,0	12-60	37,0	13-67	35,5	12-67
Etiologia da insuficiência renal (n e %)								
Hipertensão arterial	16	29,1%	24	27,6%	12	26,1%	52	27,7%
Glomerulonefrite crôn.	11	20%	25	28,7%	13	28,2%	49	26%
Pielonefrite crônica	4	7,3%	4	4,6%	5	10,9%	13	6,9%
Diabete melito	3	5,5%	4	4,6%	0	0%	7	3,8%
Outras	2	3,6%	4	4,6%	2	4,3%	8	4,3%
Indeterminada	19	34,5%	26	29,9%	14	30,5%	59	31,3%
Transplante anterior	4	7,2%	4	4,6%	3	6,5%	11	5,8%
Tipo de diálise (n e %)								
Nenhuma	1	1,8%	2	2,3%	3	6,5%	6	3,2%
Hemodiálise	52	94,5%	79	90,1%	35	76,1%	166	88,3%
DPAC	2	3,7%	6	7,6%	8	17,4%	16	8,5%
Tempo em diálise (meses)								
Média e dp	13,9	11,5	16,3	18,6	22,1	23,3	17,0	18,4
Mediana e mín-máx	12,0	0-56	12,0	0-138	14,5	0-114	12,0	0-138
Tempo de seguimento (anos)								
Média e dp	6,1	4,8	4,7	4,0	4,3	4,6	5,0	4,4
Mediana e mín-máx	6,1	0-16,5	3,8	0-15,3	3,2	0-15,5	3,9	0-16,5

Idade dos doadores (anos)									
Média e dp	32,6	7,7	32,9	9,0	30,3	8,0	32,2	8,4	
Mediana e mín-máx	32,0	18-48	30,0	19-58	28,0	17-48	31,0	17-58	
Esquema imunossupresor (n e %)									
Duplo	49	89,1%	23	26,4%	4	8,7%	76	40,4%	
Tríplice	6	10,9%	64	73,6%	42	91,3%	112	59,6%	
Necrose tubular aguda (n e %)	8	14,5%	5	5,7%	29	63,0%	42	22,3%	
Rejeição aguda (n e %)	18	32,7%	34	39,9%	26	56,5%	78	41,5%	

dp=desvio-padrão; min.= mínimo; máx.= máximo

4.2 Dados Demográficos dos Doadores

Dos 188 transplantes, 142 (75,5%) foram realizados com DV e 46 (24,5%) com DC. Com relação ao sexo do DC, 34 (73,9%) foram do sexo masculino e 12 (26,1%) do sexo feminino. O sexo do receptor foi o mesmo do doador em 32 (69,6%) casos. Quanto ao sexo dos DV, 76 (53,5%) foram do sexo masculino e 56 (46,5%) do sexo feminino. O sexo do receptor foi o mesmo do doador em 85 casos (59,8%).

A idade média dos doadores foi de $32,6 \pm 7,6$ anos para DVI, de $32,8 \pm 9,0$ anos para DVNI e de $30,3 \pm 7,9$ anos para DC.

Foram obtidos localmente até 1995, 39 rins de doadores cadáveres. O tempo médio de isquemia nestes casos foi de 18,8 horas, variando de 6 a 30 horas.

Após 1995, os rins de doadores cadáveres foram distribuídos pela Central de Transplantes do Paraná, perfazendo um total de sete casos. O tempo médio de isquemia nestes casos foi de 31,8 horas.

A Tabela 2 apresenta as características referentes à idade e ao sexo dos doadores renais.

TABELA 2 – Dados relativos à idade e ao sexo dos doadores renais.

Variáveis	Idêntico		Não idêntico		Cadáver		Total	
N	55	29,2%	87	46,3%	46	24,5%	188	
Idade (anos)								
Média e desvio padrão	32,6	7,6	32,8	9,0	30,3	7,9	32,2	8,4
Mediana e mínimo-máximo	32,0	18-48	30,0	19-58	28,0	17-48	31,0	17-58
Sexo (n e %)								
Masculino	32	58,2%	46	52,9%	34	73,9%	112	59,6%
Feminino	23	41,8%	41	47,1%	12	26,1%	76	40,4%

4.3 FREQUÊNCIA DOS TRANSPLANTES POR ANO E TIPO DE DOADOR

Na Tabela 3 descrevemos ano a ano o número de transplantes realizados bem como o tipo de doador.

4.4 VARIÁVEIS INCLUÍDAS NOS MODELOS DE ANÁLISE UNI E MULTIVARIADA DAS SOBREVIDAS DOS ENXERTOS E PACIENTES.

Como os principais objetivos deste estudo são as análises das sobrevidas dos enxertos e dos receptores de transplantes renais realizados nos dois serviços, no período já previamente demarcado, selecionamos, a partir de estudos prévios da literatura e da disponibilidade dos dados em nosso centro, algumas variáveis independentes para serem incluídas nos modelos de análise uni e multivariadas sobre a influência destas nas sobrevidas de enxertos e pacientes e as apresentamos a seguir.

4.4.1 Origem do Rim Transplantado (Tipo de Doador)

Apresentaremos a seguir dados relativos aos receptores conforme o tipo de doador: receptores de DVI, receptores de DVNI e receptores de DC.

4.4.1.1 Dados relativos aos receptores de rins de doadores vivos idênticos

Dos 55 pacientes transplantados com rins de DVI, 38 (69%) eram pertencentes ao sexo masculino. Quanto à raça, 53 (96,4%) eram brancos. A idade média dos pacientes, no momento do transplante, foi de $36,1 \pm 9,6$ anos. O tempo médio de diálise foi de $13,9 \pm 11,5$ meses.

A modalidade dialítica pré-transplante foi nenhuma em um (1,8%), HD em 52 (94,5%) e DPAC em dois (3,7%). As principais etiologias da IRC foram: HA em 16 (29,1%), GNC em 11 (20%), PNC em quatro (7,3%), DM em três (5,5%), outras causas em dois (3,6%) e IND em 19 (34,5%).

Os doadores tinham idade média de $32,6 \pm 7,7$ anos.

O esquema imunossupressor utilizado foi duplo, com azatioprina e prednisona, em 49 (89%) pacientes, e tríplice, em seis (11%) pacientes. Neste último esquema, a ciclosporina foi suspensa em três pacientes devido à nefrotoxicidade.

Quanto à ocorrência de RA 18 (32,7%) pacientes apresentaram pelo menos um episódio. Apresentaram NTA no pós-operatório, oito pacientes (14,5%).

O tempo médio de seguimento foi de $6,1 \pm 4,8$ anos. Até a data de 31 de março de 2002, 34 (61,9%) pacientes estavam com rim funcionando, 13 (23,6%) haviam perdido o enxerto e retornado à tratamento dialítico, 6 (10,9%) morreram com rim funcionando, um (1,8%) foi à óbito em insuficiência renal aguda no pós-transplante e um (1,8%) paciente foi perdido de seguimento no 3º ano de acompanhamento.

4.4.1.2 Dados relativos aos receptores de rins de doadores vivos não-idênticos

Em se tratando de DVNI, tivemos 87 receptores, sendo 47 (54%) do sexo masculino. Quanto à raça, 76 (87,4%) pertenciam à branca. A idade média dos pacientes no momento do transplante foi de $34,5 \pm 11,7$ anos. O tempo médio em diálise foi de $16,3 \pm 18,6$ meses.

A modalidade dialítica pré-transplante foi nenhuma em dois (2,3%), HD em 79 (90,1%) e DPAC em seis (7,6%). As principais etiologias da IRC foram: HA em 24 (27,6%), GNC em 25 (28,7%), PNC em quatro (4,6%), DM em quatro (4,6%), outras causas em quatro (4,6%) e IND em 26 (29,9%).

Os doadores tinham idade média de $32,9 \pm 9,0$ anos e eram na maioria relacionados (97,7%).

Apresentaram NTA no pós-operatório, cinco pacientes (5,7%).

O esquema imunossupressor utilizado foi duplo, com azatioprina e prednisona, em 23 (26,4%) pacientes, e tríplice, em 64 (73,6%) dos pacientes. Em 15 casos (23,4% dos que estavam em esquema tríplice) ocorreu a suspensão da ciclosporina, devido à nefrotoxicidade pela droga.

Quanto à ocorrência de RA, 34 pacientes (39,9%) apresentaram pelo menos um episódio.

O tempo médio de seguimento foi de $4,7 \pm 4,0$ anos. Até a data de 31 de março de 2002, 46 pacientes (52,9%) estavam com rim funcionante, 18 (20,7%) haviam perdido o enxerto e retornado à tratamento dialítico, 19 (21,9%) morreram com rim funcionante, quatro (4,6%) faleceram em insuficiência renal aguda no pós-transplante e nenhum paciente foi perdido de seguimento.

4.4.1.3 Dados relativos aos receptores de rins de doadores cadáveres

Os receptores de rins cadavéricos totalizaram 46, sendo 30 (65,2%) do sexo masculino. Quanto à raça, 43 (93,5%) eram brancos. A idade média dos pacientes, no momento do transplante, foi de $39,2 \pm 12,7$ anos. O tempo médio em diálise foi de $22,1 \pm 23,3$ meses.

A modalidade dialítica pré-transplante foi nenhuma em três (6,5%), HD em 35 (76,1%) e DPAC em oito (17,4%). As principais etiologias da IRC foram: HA em 12 (26,1%), GNC em 13 (28,2%), PNC em cinco (10,9%), outras causas em dois (4,3%) e IND em 14 (30,5%).

Os doadores tinham idade média de $30,3 \pm 8,0$ anos, com causa de morte encefálica na maioria devida à traumatismo craniano (82,6%).

O tempo médio de isquemia total foi de 21,2 horas. Apresentaram NTA no pós-operatório, 29 pacientes (63%).

O esquema imunossupressor utilizado foi duplo, com azatioprina e prednisona, em quatro (8,7%) pacientes, e tríplice em 42 (91,3%) pacientes. Em 12 (28,6% dos que estavam em esquema tríplice) casos ocorreu a suspensão da ciclosporina, devido à não disponibilidade da droga e/ou nefrotoxicidade.

Quanto à ocorrência de RA, 26 pacientes (56,5%) apresentaram pelo menos um episódio.

O tempo médio de seguimento foi de $4,3 \pm 4,6$ anos. Até a data de 31 de março de 2002, 14 pacientes (30,4%) estavam com rim funcionante, sete (15,2%) haviam perdido o enxerto e retornado à tratamento dialítico, 16 (34,8%) foram à óbito com rim funcionante, sete (15,2%) faleceram em insuficiência renal aguda no pós-

transplante e dois pacientes foram perdidos de seguimento no 3º e 6º ano de acompanhamento.

4.4.2 Tempo de Isquemia pré-transplante para receptores de doadores cadáveres

Com relação ao tempo de isquemia total, os receptores de rins de cadáver foram divididos em dois grupos: 28 (60,9%) receptores que receberam rins com tempo de isquemia menor ou igual a 24 horas (Grupo 1) e 18 (39,1%) com tempo de isquemia maior que 24 horas (Grupo 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à idade média (40,1% x 37,7%) e mediana (36,0% x 37,0%), com valores extremos de 13 e 67 para o grupo 1 e 22 e 55 para o grupo 2 ($p=0,5355$). Quanto ao sexo, no grupo 1, 20 pacientes (71,4%) eram do sexo masculino e no grupo 2, 10 pacientes (55,5%) eram do sexo masculino, não havendo diferença estatisticamente significativa na proporção de receptores masculinos e femininos entre os dois grupos ($p=0,4319$).

Foram submetidos à retransplante, dois pacientes (7,1%) do grupo 1 e um (5,5%) paciente do grupo 2, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os mesmos ($p=0,6640$). O tempo médio em diálise foi de $20,4 \pm 23,9$ meses no grupo 1, e de $24,6 \pm 22,7$ meses no grupo 2, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,5525$).

Ocorreu NTA em 17 pacientes (60,7%) do grupo 1 e 12 (66,7%) pacientes do grupo 2, não havendo diferença estatisticamente significante entre os

dois grupos ($p=0,9241$). Ocorreu RA em 15 pacientes (53,6%) do grupo 1 e 11 (61,1%) do grupo 2, não sendo esta diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,8425$).

Quanto ao esquema imunossupressor utilizado, o mesmo foi tríplice em todos os 28 pacientes do grupo 1 (100%) e em 14 (77,8%) do grupo 2. Em quatro pacientes (22,2%) do grupo 2 o esquema foi duplo, diferença esta estatisticamente significativa ($p=0,0188$).

Os dados relativos aos receptores de rins de doadores cadavéricos de acordo com o tempo de isquemia encontram-se presentes na Tabela 4.

TABELA 3 – Frequência dos transplantes renais por ano e tipo de doador

Ano	Idêntico	Não idêntico	Cadáver	Total
1985	1	2	1	4
1986	3	6	1	10
1987	2	3	2	7
1988	4	4	4	12
1989	1	4	1	6
1990	3	2	0	5
1991	4	3	1	8
1992	4	3	0	7
1993	6	7	11	24
1994	4	6	9	19
1995	2	8	8	18
1996	2	6	2	10
1997	3	6	0	9
1998	3	11	3	17
1999	6	7	3	16
2000	6	7	0	13
2001	1	2	0	3
TOTAL	55	87	46	188

TABELA 4 – Dados relativos aos receptores de rins de doadores cadáveres, de acordo com o tempo de isquemia.

Variáveis					Valor de p
	≤ 24 horas		> 24 horas		
Nº de pacientes (n e %)	28	60,9%	18	39,1%	
Idade (anos)					
Média e desvio padrão	40,1	14,0	37,7	10,8	< 0,5355 ^b
Mediana e mínimo-máximo	36,0	13-67	37,0	22-55	
Sexo (n e %)					0,4319 ^a
Masculino	20	71,4%	10	55,6%	
Feminino	8	28,6%	8	44,4%	
Retransplante	2	7,1%	1	5,5%	1,0000 ^c
Tempo de diálise (meses)					
Média e desvio padrão	20,4	23,9	24,6	22,7	
Mediana e mínimo-máximo	12,0	0-114	15,5	3-94	0,5525 ^b
Tempo de isquemia (horas) (somente doador cadáver)					
Média e desvio padrão	15,5	4,7	30,0	3,6	<0,0001 ^b
Mediana e mínimo-máximo	16,0	6-24	30,0	26-36	
Esquema imunossupressor					
Duplo	0	0%	4	22,2%	0,0188 ^c
Tríplice	28	100%	14	77,8%	
Necrose tubular aguda	17	60,7%	12	66,7%	0,9241 ^a
Rejeição aguda	15	53,6%	11	61,1%	0,8425 ^a

a= teste de qui-quadrado; b= teste t de Student; c=teste exato de Fisher

4.4.3 Características dos pacientes que receberam esquema tríplice de imunossupressão

Receberam esquema tríplice de imunossupressão 112 (59,6%) receptores, sendo 6 (10,9%) do grupo com DVI, 64 (73,6%) do grupo com DVNI e 42 (91,3%) com DC. Quanto à idade média dos receptores, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, sendo de 37,5 anos para o grupo com DVI, 33,6 anos para o grupo de DVNI e 39,4 anos para o grupo de DC ($p=0,0487$). Quanto ao sexo, no grupo de DVI, três (50%) pacientes pertenciam ao sexo masculino e três (50%) ao feminino, no grupo de DVNI, 32 (50%) pacientes ao sexo masculino e 32 (50%) ao feminino e no grupo de DC, 29 (69%) pacientes ao sexo masculino e 13 (31%) ao feminino, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p=0,1431$).

Dos pacientes submetidos à retransplante, um (16,7%) do grupo de DVI, dois (3,1%) do grupo de DVNI e três (7,1%) do grupo de DC, utilizaram o esquema tríplice de imunossupressão. O tempo médio em diálise foi de 22,7 meses para o grupo de DVI, 16,7 meses para o grupo de DVNI e de 23,1 meses para o grupo de DC ($p=0,3240$). NTA ocorreu em um (16,7%) paciente do grupo de DVI, quatro (6,2%) do grupo de DVNI e 27 (64,3%) do grupo de DC, totalizando 32 (28,6%) episódios ($p<0,0001$). RA ocorreu em 52 (46,4%) pacientes, sendo três (50%) do grupo de DVI, 25 (39,1%) do grupo de DVNI e 24 (57,1%) do grupo de DC ($p=0,1859$).

Houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos quanto à presença de NTA. Retransplante, tempo em diálise e presença de RA não diferiram significativamente.

TABELA 5 – Dados relativos aos receptores que utilizaram esquema tríplice de imunossupressão.

Variáveis	Idêntico		Não idêntico		Cadáver		Total		Valor de p
N	6	10,9%	64	73,6%	42	91,3%	112	59,6%	
Idade (anos)									0,0487 ^b
Média e desvio padrão	37,5	12,1	33,6	11,0	39,4	13,0	36,0	12,1	
Mediana e mínimo-máximo	38,5	17-50	34,0	12-55	37,0	13-67	35,5	12-67	
Sexo (n e %)									0,1431 ^A
Masculino	3	50%	32	50%	29	69%	64		
Feminino	3	50%	32	50%	13	31%	48	57,1%	
								42,9%	
Retransplante	1	16,7%	2	3,1%	3	7,1%	6	5,4%	
Tempo em diálise (meses)									0,3240 ^B
Média e desvio padrão	22,7	14,8	16,7	20,6	23,1	24,1	19,4	21,8	
Mediana e mínimo-máximo	22,0	6-42	12,0	0-138	14,5	0-114	13	0-138	
Tempo de isquemia (horas)									
Média e desvio padrão					20,5	8,4			
Mediana e mínimo-máximo					17,5	6-36			
Necrose tubular aguda	1	16,7%	4	6,2%	27	64,3%	32	28,6%	< 0,0001 ^a
Rejeição aguda	3	50%	25	39,1%	24	57,1%	52	46,4%	0,1859 ^a

a= teste de qui-quadrado; b= teste F

4.4.4 Idade dos Receptores de Rim ao Transplante

Do total de 188 receptores, 118 (62,8%) tinham no momento do transplante idade menor ou igual à 40 anos (grupo 1), e 70 (37,2%) idade maior do que 40 anos (grupo 2). Quanto ao tipo de doador no grupo 1, 32 (27,1%) pacientes foram com DVI, 60 (50,8%) foram com DVNI e 26 (22%) foram com DC, no grupo 2, 23 pacientes (32,9%) foram com DVI, 27 (38,5%) com DVNI ($p=0,2602$) e 20 (28,6%) com DC.

A idade média dos pacientes do grupo 1 era $29,0 \pm 7,3$ anos e no grupo 2 de $48,1 \pm 6,1$ anos ($p<0,0001$). Quanto ao sexo dos pacientes no grupo 1, 68 (57,6%) e no grupo 2, 47 (67,1%) eram homens, não havendo diferença estatisticamente significativa na proporção homens/mulheres entre os 2 grupos ($p=0,2545$). Foram submetidos à retransplante, sete (5,9%) pacientes do grupo 1 e quatro (5,7%) pacientes do grupo 2 ($p=1,0000$). O tempo médio em diálise foi de $14,7 \pm 15,4$ meses no grupo 1 e no grupo 2 foi de $20,9 \pm 22,0$ meses ($p=0,0292$). Para os receptores de doador cadáver, o tempo médio de isquemia foi de $21,6 \pm 8,8$ horas para o grupo 1 e de $20,6 \pm 7,9$ horas para o grupo 2 ($p=0,6610$). Ocorreu NTA em 19 (16,1%) pacientes do grupo 1 e 23 (32,9%) do grupo 2 ($p=0,0129$). RA acometeu 53 (44,9%) pacientes do grupo 1 e 25 (35,7%) do grupo 2 ($p=0,2780$).

Em suma, houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao tempo em diálise e presença de NTA ($p<0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tipo de doador, sexo, ocorrência de retransplante, tempo de isquemia nos receptores de doador cadáver e presença de RA ($p> 0,05$).

Os dados referentes aos receptores de enxertos renais estratificados em dois grupos em função da idade estão contidos na Tabela 6.

TABELA 6 – Dados relativos aos receptores, de acordo com a idade

Variáveis	Faixa etária				Valor de p
	≤ 40 anos		> 40 anos		
Nº de pacientes (n e %)	118	62,8%	70	37,2%	
Doador (n e %)					0,2602 ^a
Vivo idêntico	32	27,1%	23	32,9%	
Vivo não-idêntico	60	50,8%	27	38,5%	
Cadáver	26	22%	20	28,6%	
Idade (anos)					
Média e desvio padrão	29,0	7,3	48,1	6,1	< 0,0001 ^b
Mediana e mínimo-máximo	30,0	12-40	46,5	41-67	
Sexo (n e %)					0,2545 ^a
Masculino	68	57,6%	47	67,1%	
Feminino	50	42,4%	23	32,9%	
Retransplante	7	5,9%	4	5,7%	1,0000 ^d
Tempo em diálise (meses)					
Média e desvio padrão	14,7	1,4	20,9	22,0	
Mediana e mínimo-máximo	11,5	0-114	13,5	0-138	0,0292 ^c
Tempo de isquemia (horas) (somente doador cadáver)	26		20		
Média e desvio padrão	21,6	8,8	20,6	7,9	0,6610 ^b
Mediana e mínimo-máximo	23,0	6-36	17	11-36	
Necrose tubular aguda	19	16,1%	23	32,9%	0,0129 ^a
Rejeição aguda	53	44,9%	25	35,7%	0,2780 ^a

a= teste de qui-quadrado; b= teste t de Student; c= teste de Mann Whitney; d= teste exato de Fisher

4.4.5 Tempo em diálise pré-transplante

Com relação ao tempo em diálise pré-transplante, os receptores foram divididos em dois grupos: 100 (53,2%) pacientes com tempo em diálise menor ou igual a um ano (grupo 1), e 88 (46,8%) pacientes com tempo em diálise maior que um ano (grupo 2). Quanto ao tipo de doador no grupo 1, 33 (33%) receptores foram DVI, 46 (46%) DVNI e 21 (21%) DC, no grupo 2, 22 (25%) DVI, 41 (46,6%) DVNI e 25 (28,4%) DC ($p=0,3538$).

O grupo 1 tinha idade média de $34,8 \pm 11,9$ anos e o grupo 2 tinha idade média de $37,6 \pm 11,0$ anos ($p=0,1037$). Quanto ao sexo, 54 (54%) receptores no grupo 1 e 61 (69,3%) receptores no grupo 2 eram homens ($p=0,0454$). Foram submetidos à retransplante, sete (7%) pacientes do grupo 1 e quatro (4,5%) pacientes do grupo 2 ($p=0,4001$). O tempo médio em diálise foi de $6,9 \pm 3,6$ meses no grupo 1 e no grupo 2 foi de $28,5 \pm 21,4$ meses ($p < 0,0001$).

Para os receptores de rins de doadores cadáveres, o tempo médio de isquemia foi de $19,6 \pm 7,8$ horas para o grupo 1 e de $22,5 \pm 8,6$ horas para o grupo 2 ($p=0,2504$).

Ocorreu NTA em 20 (20%) pacientes do grupo 1 e 22 (25%) pacientes do grupo 2 ($p=0,5184$). Ocorreu RA em 38 (38%) pacientes do grupo 1 e 40 (45,5%) do grupo 2 ($p=0,3752$).

Os dados relativos aos receptores renais divididos em dois grupos baseado em tempo em diálise são apresentados na Tabela 7.

TABELA 7 – Dados relativos aos receptores, de acordo com o tempo em diálise

Variáveis					Valor de p
	≤ 1 ano		> 1 ano		
Nº de pacientes (n e %)	100	53,2	88	36,8	
Doador (n e %)					0,3538 ^a
Vivo idêntico	33	33%	22	25%	
Vivo não-idêntico	46	46%	41	46,6%	
Cadáver	21	21%	25	28,4%	
Idade (anos)					
Média e desvio padrão	34,8	11,9	37,6	11,0	0,1037 ^b
Mediana e mínimo-máximo	34,0	12-62	38,0	19-67	
Sexo (n e %)					0,0454 ^a
Masculino	54	54%	61	69,3%	
Feminino	46	46%	27	30,7%	
Retransplante	7	7%	4	4,5%	0,6861 ^d
Tempo em diálise (meses)					
Média e desvio padrão	6,9	3,6	28,5	21,4	
Mediana e mínimo-máximo	6,0	0-12	22,5	13-138	<0,0001 ^c
Tempo de isquemia (horas) (somente doador cadáver)	n=21		n=25		
Média e desvio padrão	19,6	7,8	22,5	8,6	0,2504 ^b
Mediana e mínimo-máximo	17,0	10-36	24,0	6-36	
Necrose tubular aguda	20	20%	22	25%	0,5184 ^a
Rejeição aguda	38	38,0%	40	45,5%	0,3752 ^a

a= teste de qui-quadrado; b= teste t de Student; c= teste de Mann Whitney; d= teste exato de Fisher

4.4.6 Presença de necrose tubular aguda

Apresentaram NTA 42 (22,3%) receptores, sendo oito (14,5%) do grupo de DVI, cinco (5,7%) do grupo de DVNI e 29 (63%) do grupo de DC. A idade média foi de $37,8 \pm 9,8$ anos para o grupo de DVI, de $43,6 \pm 13,9$ anos para o grupo de DVNI e de $41,0 \pm 12,5$ anos para o grupo de DC ($p=0,6985$). Quanto ao sexo, 32 (76,2%) pacientes pertenciam ao sexo masculino, seis (75%) no grupo de DVI, quatro (80%) no grupo de DVNI e 22 (75,9%) no grupo de DC.

O tempo médio em diálise pré-transplante foi de $15,9 \pm 11,4$ meses para o grupo de DVI, de $11,6 \pm 7,9$ meses para o grupo de DVNI e de $25,8 \pm 26,4$ meses para o grupo de DC ($p=0,4874$). Utilizaram esquema duplo de imunossupressão 10 (9,1%) pacientes, sendo sete (87,5%) do grupo de DVI, um (20%) do grupo de DVNI e dois (6,9%) do grupo de DC. Utilizaram esquema tríplice 34 (80,9%) pacientes, sendo um (12,5%) do grupo de DVI, quatro (80%) do grupo de DVNI e 27 (93,1%) do grupo de DC. O tempo médio de isquemia para os receptores de rins de cadáver foi de $21,6 \pm 8,5$ horas.

Apresentaram rejeição aguda 26 (61,9%) pacientes, sendo quatro (50%) do grupo de DVI, dois (40%) do grupo de DVNI e 20 (69%) do grupo de DC.

Os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto à idade e tempo em diálise, e não foi possível calcular o valor de p para as variáveis sexo do receptor, esquema imunossupressor e rejeição aguda.

Os dados concernentes aos receptores que apresentaram NTA pós-transplante encontram-se resumidos na Tabela 8.

TABELA 8 – Dados relativos aos receptores que apresentaram necrose tubular aguda.

Variáveis	Idêntico		Não idêntico		Cadáver		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
N	8	14,5%	5	5,7%	29	63%	42	22,3%	
Idade (anos)									0,6985 ^a
Média e desvio padrão	37,9	9,8	43,6	13,9	41,0	12,5	40,7	12,0	
Mediana e mínimo-máximo	38,5	23-54	49,0	21-55	43,0	16-62	42,5	16-62	
Sexo (n e %)									
Masculino	6	75%	4	80%	22	75,9%	32	76,2%	
Feminino	2	25%	1	20%	7	24,1%	10	23,8%	
Retransplante	1	12,5%	-	-	2	6,9%	3	7,1%	
Tempo em diálise (meses)									0,4874 ^B
Média e desvio padrão	15,9	11,4	11,6	7,9	25,8	26,4	22,2	23,1	
Mediana e mínimo-máximo	13,0	3-42	12,0	2-23	20,0	0-114	14,0	0-114	
Tempo de isquemia (horas) (somente doador cadáver)									
Média e desvio padrão					21,6	8,5			
Mediana e mínimo-máximo					17,0	11-36			
Rejeição aguda	4	50%	2	40%	20	69%	26	61,9%	

a= teste de qui-quadrado; b= teste F

4.4.7 Presença de rejeição aguda

Apresentaram pelo menos um episódio de RA 78 (41,5%) receptores, sendo 18 (32,7%) do grupo de DVI, 34 (39%) do grupo de DVNI e 26 (56,5%) do grupo de DC. A idade média dos pacientes que apresentaram RA foi de 36,1 anos, sendo de $35,0 \pm 9,5$ anos para o grupo de DVI, de $32,1 \pm 11,4$ anos para o grupo de DVNI e de $37,5 \pm 13,0$ anos para o grupo de DC, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p=0,2147$). Quanto ao sexo, 12 (66,7%) pacientes do grupo de DVI, 19 (55,9%) do grupo de DVNI e 18 (69,2%) do grupo de DC, eram homens. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo entre os pacientes com episódio de RA nos três grupos ($p=0,5293$).

O tempo médio em diálise previamente ao transplante foi de 17,0 meses, sendo de $16,2 \pm 14,7$ meses para o grupo de DVI, de $16,8 \pm 16,1$ meses para o grupo de DVNI e de $27,6 \pm 27,3$ meses para o grupo de DC, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,2594$).

Utilizaram esquema duplo de imunossupressão 26 (33,3%) pacientes, sendo 15 (83,3%) do grupo de DVI, nove (26,5%) do grupo de DVNI e dois (7,7%) do grupo de DC, e esquema tríplice 52 (66,7%) pacientes, sendo três (16,7%) do grupo de DVI, 25 (73,5%) do grupo de DVNI e 24 (92,3%) do grupo de DC, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,0001$).

Quanto ao tempo de isquemia para os receptores de rins de DC, o tempo médio foi de $22,6 \pm 9,3$ horas. Ocorreu NTA em 26 (33,3%) pacientes, sendo quatro (22,2%) do grupo de DVI, dois (5,9%) do grupo de DVNI e 20

(76,9%) do grupo de DC, diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,0001$).

Os dados pertinentes aos receptores que apresentaram RA pós-transplante renal estão contidos na Tabela 9.

TABELA 9 – Dados relativos aos receptores que apresentaram rejeição aguda.

Variáveis	Idêntico		Não idêntico		Cadáver		Total		Valor de p
N	18	23,1%	34	43,6%	26	33,3%	78	41,5%	
Idade (anos)									
Média e desvio padrão	35,0	9,5	32,1	11,4	37,5	13,0	34,6	11,7	0,2124 ^b
Mediana e mínimo-máximo	33,5	17-50	31,5	12-55	36,5	13-62	33,5	12-62	
Sexo (n e %)									
Masculino	12	66,7%	19	55,9%	18	69,2%	49	62,8%	0,5293 ^A
Feminino	12	33,3%	15	44,1%	8	30,8%	29		
Retransplante	1	5,5%	3	8,8%	2	7,7%	6	7,7%	
Tempo em diálise (meses)									
Média e desvio padrão	16,2	14,7	16,8	16,1	27,6	27,3	20,3	20,7	0,2594 ^A
Mediana e mínimo-máximo	12,0	3-56	12,5	0-84	25,5	0-114	13,0		
Tempo de isquemia (horas)									
Média e desvio padrão					22,6	9,3			
Mediana e mínimo-máximo					23,0	6-36			
Necrose tubular aguda	4	22,2%	2	5,9%	20	76,9%	26	33,3%	< 0,0001 ^a

a= teste de qui-quadrado; b= teste F

4.4.8 Presença de necrose tubular aguda e rejeição aguda

RA e NTA ocorreram simultaneamente em 26 (13,8%) receptores, sendo quatro (7,3%) do grupo de DVI, dois (2,3%) do grupo de DVNI e 20 (43,5%) do grupo de DC. A idade média foi de $35,5 \pm 9,6$ anos para o grupo de DVI, $52,0 \pm 4,2$ anos para o grupo de DVNI e de $40,1 \pm 13,0$ anos para o grupo de DC, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,3198$). Quanto ao sexo, 18 (69,2%) receptores eram homens, sendo dois (50%) do grupo de DVI, um (50%) do grupo de DVNI e 15 (75%) do grupo de DC. Não foi possível o cálculo do valor de p devido ao pequeno número da amostra.

O tempo médio em diálise pré-transplante foi de $20,0 \pm 13,0$ meses para o grupo de DVI, $12,5 \pm 14,8$ meses para o grupo de DVNI e $30,6 \pm 30,1$ meses para o grupo de DC, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,5839$).

O esquema imunossupressor utilizado foi duplo em cinco (19,2%) pacientes, sendo três (75%) do grupo de DVI, um (50%) do grupo de DVNI e um (5%) do grupo de DC e tríplice em 21 (80%) receptores, sendo um (25%) do grupo de DVI, um (50%) do grupo de DVNI e 19 (95%) do grupo de DC, não sendo possível o cálculo do valor de p pela reduzida amostra.

Quanto ao tempo de isquemia nos receptores de rins de DC, a média foi de $22,9 \pm 8,8$ horas. Retransplante ocorreu em um paciente transplantado com rim de DC.

Os dados referentes aos receptores que apresentaram RA e NTA são apresentados na Tabela 10.

TABELA 10 – Dados relativos que apresentaram rejeição aguda tubular aguda	Variáveis		Idêntico		Não idêntico		Cadáver		Total		Valor de p
	4	15,4%	2	7,7%	20	77%	26	13,8%			
Idade (anos)											
Média e desvio padrão	35,5	9,6	52,0	4,2	40,1	13,0	40,3	12,5	0,3198 ^a		
Mediana e mínimo-máximo	37,5	23-44	52,0	49-55	43,0	16-62	43,0	12-62			
Sexo (n e %)											
Masculino	2	50%	1	50%	15	75%	18	69,2%	0,4540 ^B		
Feminino	2	50%	1	50%	5	25%	8	30,8%			
Retransplante	1	25%	-	-	1	5%	2	7,7%			
Tempo em diálise (meses)											
Média e desvio padrão	20,0	13,0	12,5	14,8	30,6	30,1	27,6	27,5	0,5839 ^A		
Mediana e mínimo-máximo	13,0	12-42	12,5	2-23	25,5	0-114	21,5	0-114			
Tempo de isquemia (horas)											
Média e desvio padrão					22,9	8,8					
Mediana e mínimo-máximo					23,0	11-36					

a= teste F; b= teste exato de Fisher

4.5 ANÁLISE UNIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO ENXERTO

Na análise univariada para o tempo de sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas, incluindo-se as variáveis tipo de doador, idade do receptor, tempo em diálise, presença de NTA e de RA e protocolo imunossupressor, observou-se que as variáveis rins de DC, idade do receptor > que 40 anos, presença de NTA e presença de RA influenciaram negativamente na sobrevida do enxerto ($p < 0,05$).

Na análise univariada para o tempo de sobrevida do enxerto censurando-se óbito com rim funcionante, incluindo-se as mesmas variáveis do parágrafo acima, observou-se que apenas as variáveis presenças de NTA e presença de RA influenciaram negativamente na sobrevida do enxerto ($p < 0,05$).

Os resultados da análise univariada para o tempo de sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas são apresentados na Tabela 11. Os da mesma análise com censura dos casos de óbito com rim funcionante estão na seção de anexos como anexo 3.

TABELA 11 – Análise univariada para o tempo de sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas.

Variável	Categoria	RR*	IC 95%		Valor de p
Doador	Vivo idêntico				
	Vivo não idêntico	1,524	0,890	2,608	0,1247
	Cadáver	2,406	1,363	4,247	0,0025
Idade	≤ 40 anos				
	> 40 anos	1,941	1,281	2,941	0,0018
Tempo em diálise	≤ 12 meses				
	> 12 meses	1,299	0,860	1,960	0,2135
NTA	Não				
	Sim	3,610	2,347	5,553	< 0,0001
RA	Não				
	Sim	2,432	1,598	3,699	< 0,0001
Imunossupressão	Dupla				
	Tríplice	1,617	1,040	2,514	0,0329

* Risco relativo

4.6 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO ENXERTO

Na análise multivariada do tempo de sobrevida do enxerto, incluindo-se todas as perdas, as variáveis que tiveram influência negativa foram a idade do receptor maior que 40 anos ($p=0,0060$), a presença de NTA ($p=0,0002$) e a presença de RA ($p=0,0011$).

Na análise multivariada do tempo de sobrevida do enxerto, censurando-se óbito com rim funcionante, as variáveis que tiveram influência negativa foram a presença de NTA ($p=0,0014$) e a presença de RA ($p<0,0001$).

Os resultados da análise multivariada para o tempo de sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas encontram-se na Tabela 12 enquanto que os resultados da análise multivariada censurando-se óbito com rim funcionante estão inseridos na seção de anexos como anexo 4.

TABELA 12 – Regressão de Cox: análise multivariada para o tempo de sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas

Variável	Categoria	Modelo completo			
		RR*	IC 95%		Valor de p
Doador	Vivo idêntico				
	Vivo não idêntico	1,712	0,916	3,202	0,0921
	Cadáver	1,222	0,577	2,586	0,6007
Idade	≤ 40 anos				
	> 40 anos	1,873	1,197	2,933	0,0060
Tempo em diálise	≤ 12 meses				
	> 12 meses	1,356	0,888	2,071	0,1587
NTA	Não				
	Sim	3,193	1,725	5,912	0,0002
RA	Não				
	Sim	2,121	1,350	3,332	0,0011
Imunossupressão	Dupla				
	Tríplice	0,918	0,515	1,637	0,7715

*Risco relativo

4.7 ANÁLISE UNIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO PACIENTE

Na análise univariada para o tempo de sobrevida do paciente, das variáveis tipo de doador, idade do receptor, tempo em diálise, presença de NTA e de RA e protocolo imunossupressor, observou-se que as variáveis menor compatibilidade entre doador e receptor (rins de DC e de DVNI), idade do receptor > que 40 anos e presença de NTA influenciaram negativamente na sobrevida do paciente ($p < 0,05$).

Os resultados da análise univariada para o tempo de sobrevida do paciente encontram-se na Tabela 13.

TABELA 13 – Análise univariada para o tempo de sobrevida do paciente

Variável	Categoria	RR*	IC 95%		Valor de p
Doador	Vivo idêntico				
	Vivo não idêntico	2,385	1,020	5,572	0,0448
	Cadáver	5,246	2,246	12,255	0,0001
Idade	≤ 40 anos				
	> 40 anos	4,264	2,401	7,576	< 0,0001
Tempo em diálise	≤ 12 meses				
	> 12 meses	1,645	0,952	2,842	0,0742
NTA	Não				
	Sim	5,015	2,879	8,737	< 0,0001
RA	Não				
	Sim	1,317	0,749	2,317	0,3387
Imunossupressão	Dupla				
	Tríplice	1,749	0,974	3,140	0,0611

* Risco relativo

4.8 ANÁLISE MULTIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO PACIENTE

Na análise multivariada do tempo de sobrevida do paciente, influenciaram negativamente DVNI ($p=0,0051$), DC ($p=0,0141$), idade maior que 40 anos ($p=0,0001$) e presença de NTA ($p=0,0015$).

Os resultados da análise multivariada para o tempo de sobrevida do paciente encontram-se na Tabela 14.

TABELA 14 – regressão de Cox: análise multivariada do tempo de sobrevida do paciente .

Variável	Categoria	Modelo completo			
		RR*	IC 95%		Valor de p
Doador	Vivo idêntico				
	Vivo não idêntico	3,878	1,503	10,008	0,0051
	Cadáver	3,886	1,315	11,490	0,0141
Idade	≤ 40 anos				
	> 40 anos	3,620	1,942	6,748	0,0001
Tempo em diálise	≤ 12 meses				
	> 12 meses	1,553	0,873	2,763	0,1339
NTA	Não				
	Sim	3,865	1,676	8,913	0,0015
RA	Não				
	Sim	1,151	0,618	2,144	0,6573
Imunossupressão	Dupla				
	Tríplice	0,596	0,278	1,274	0,1817

*Risco relativo

4.9 CURVAS DE SOBREVIDA E CAUSAS DE PERDAS DOS ENXERTOS

Para confecção das curvas de sobrevida de enxertos e receptores, bem como para análise das causas de perda do enxerto renal, os pacientes foram analisados como receptores de rins de DVI, DVNI e DC.

4.9.1 Sobrevida dos enxertos incluindo-se todas as perdas

As sobrevidas dos enxertos em um, três e cinco anos foram, respectivamente, de 83,6%, 75,7% e 75,7% para o grupo de DVI, 85%, 75,1% e 56,3% para o grupo de DVNI e 58,7%, 52% e 44,2% para o grupo de DC. Comparando-se as três curvas, observa-se que a diferença de sobrevida nos três grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,005$).

A Figura 1 mostra o gráfico de sobrevidas dos enxertos incluindo-se todas as perdas, de acordo com o tipo de doador.

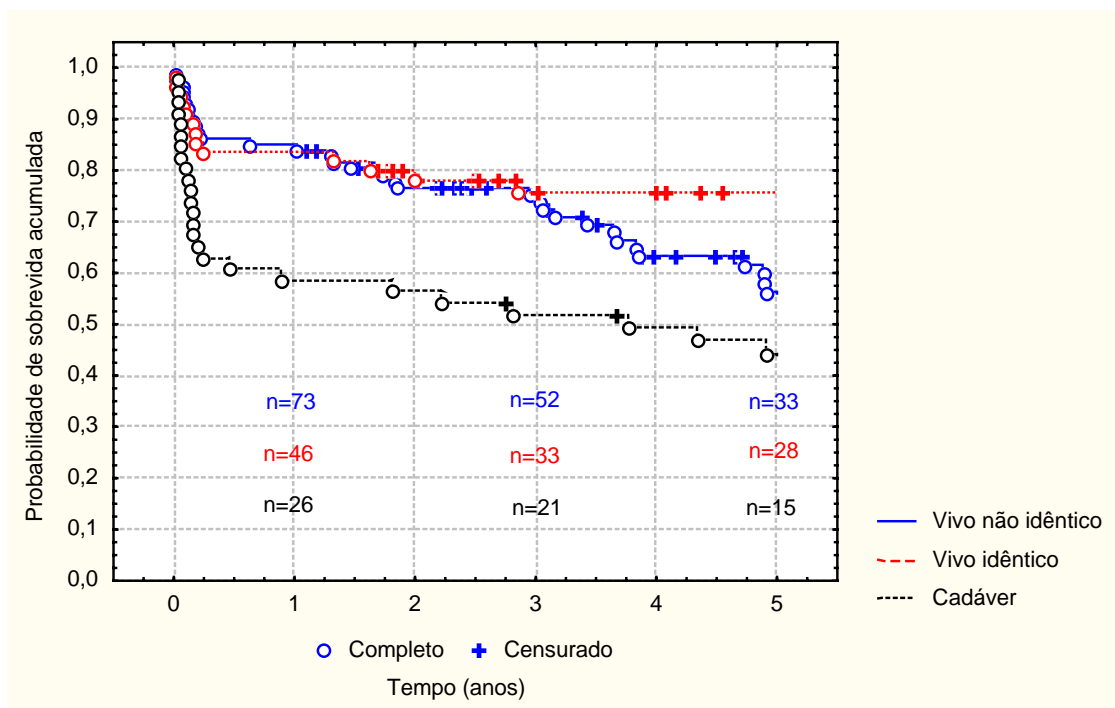


GRÁFICO 1 – Sobrevidas dos enxertos, incluindo-se todas as perdas, de acordo com o tipo de doador.

4.9.2 Sobrevida dos enxertos censurando-se óbito com rim funcionante

A sobrevida dos enxertos em um, três e cinco anos foram, respectivamente, de 87,3%, 82,8% e 82,8% para o grupo de DVI, 89,5%, 84,3% e 72,5% para o grupo de DVNI e 75,2%, 75,2% e 71,3% para o grupo de DC. Comparando-se as três curvas observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as mesmas ($p=0,289$).

A Figura 2 contém o gráfico de sobrevida dos enxertos censurando-se óbito com rim funcionante, de acordo com o tipo de doador.

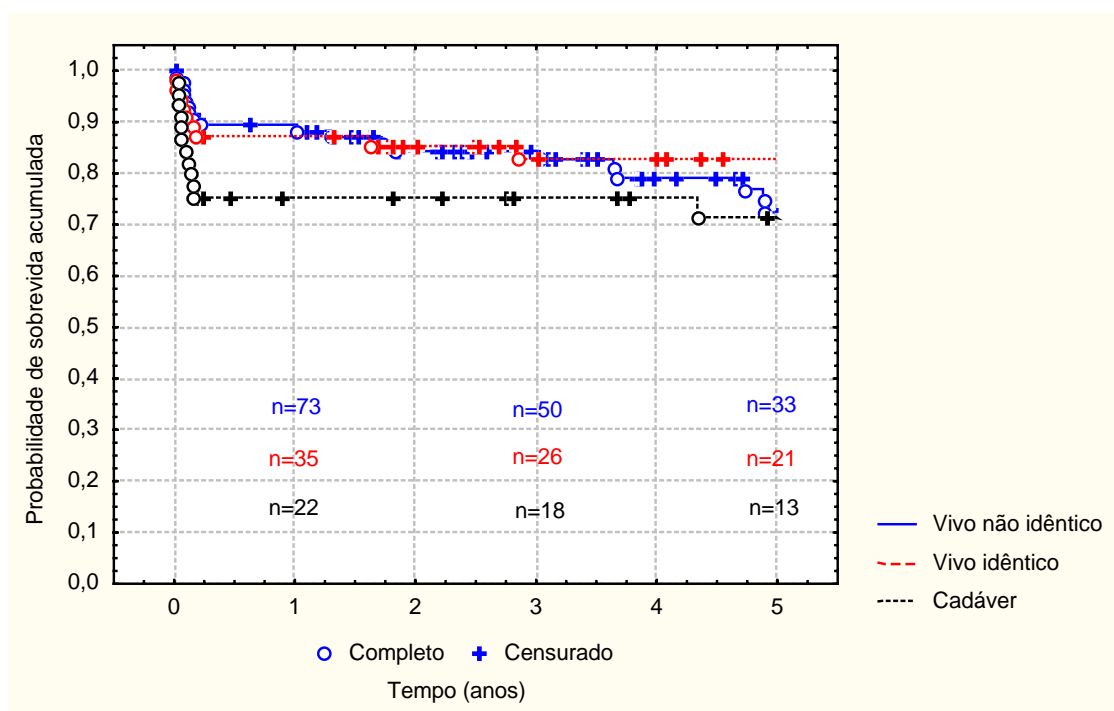


GRÁFICO 2 – Sobrevidas dos enxertos, censurando-se óbito com rim funcionando, de acordo com o tipo de doador.

4.9.3 Causas de perdas dos enxertos

No grupo de DVI ocorreram 20 (36,4%) perdas do enxerto, sendo 6 (10,9%) causadas por ORF, 6 (10,9%) devido à RA, 6 (10,9%) devido à RC e 2 (3,6%) causadas por trombose arterial (TA).

No grupo de DVNI ocorreram 41 (47,1%) perdas do enxerto, sendo 19 (21,8%) devido à ORF, 11 (12,6%) consequência de RA, 8 (9,2%) causadas por RC, uma (1,1%) causadas por TA, uma (1,1%) recorrência de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) e uma (1,1%) devido à síndrome hemolítico-urêmica (SHU).

No grupo de DC ocorreram 30 (65,2%) perdas do enxerto, 16 (34,8%) causadas por ORF, cinco (10,9%) não função primária do enxerto (NFPE), cinco (10,9%) causadas por RA, três (6,5%) causadas por RC e uma (2,2%) por TA.

As causas de perda de enxertos nos grupos DVI, DVNI e DC são apresentadas nas Figuras 3, 4 e 5, respectivamente.

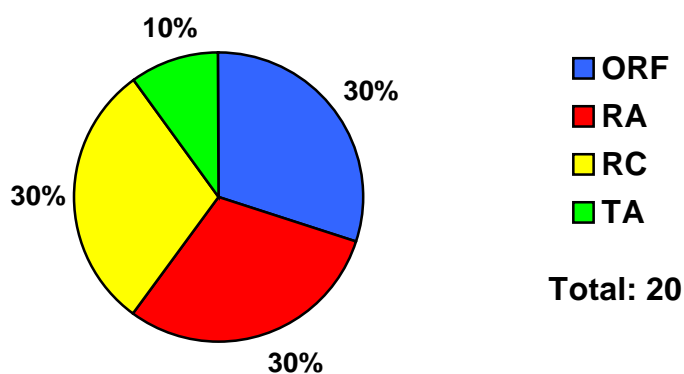


GRÁFICO 3 – Causas de perda do enxerto no grupo de DVI.

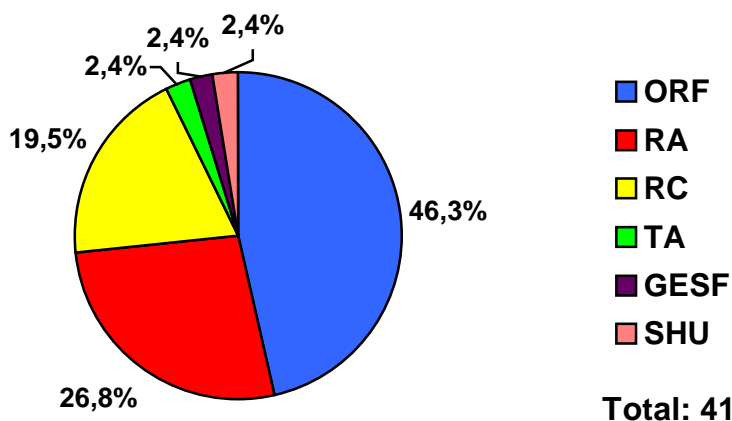


GRÁFICO 4 – Causas de perda do enxerto no grupo de DVNI

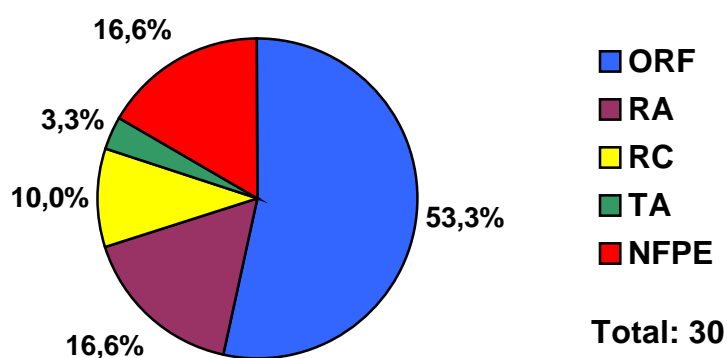


GRÁFICO 5 – Causas de perda do enxerto no grupo de DC

4.10 SOBREVIDA E CAUSAS DE ÓBITO DOS PACIENTES.

Analisaremos a seguir as sobrevidas dos pacientes e as causas de óbito dos mesmos de acordo com o tipo de doador.

4.10.1 Sobrevida dos Pacientes

As sobrevidas dos pacientes em um, três e cinco anos foram, respectivamente, 94%, 89,6% e 89,6% para o grupo de DVI, 92,8%, 87% e 72% para o grupo de DVNI, 65%, 57,6% e 51,6% para o grupo de DC. A diferença entre as três curvas foi estatisticamente significativa ($p=0,00003$). Estas sobrevidas estão apresentadas na Figura 6.

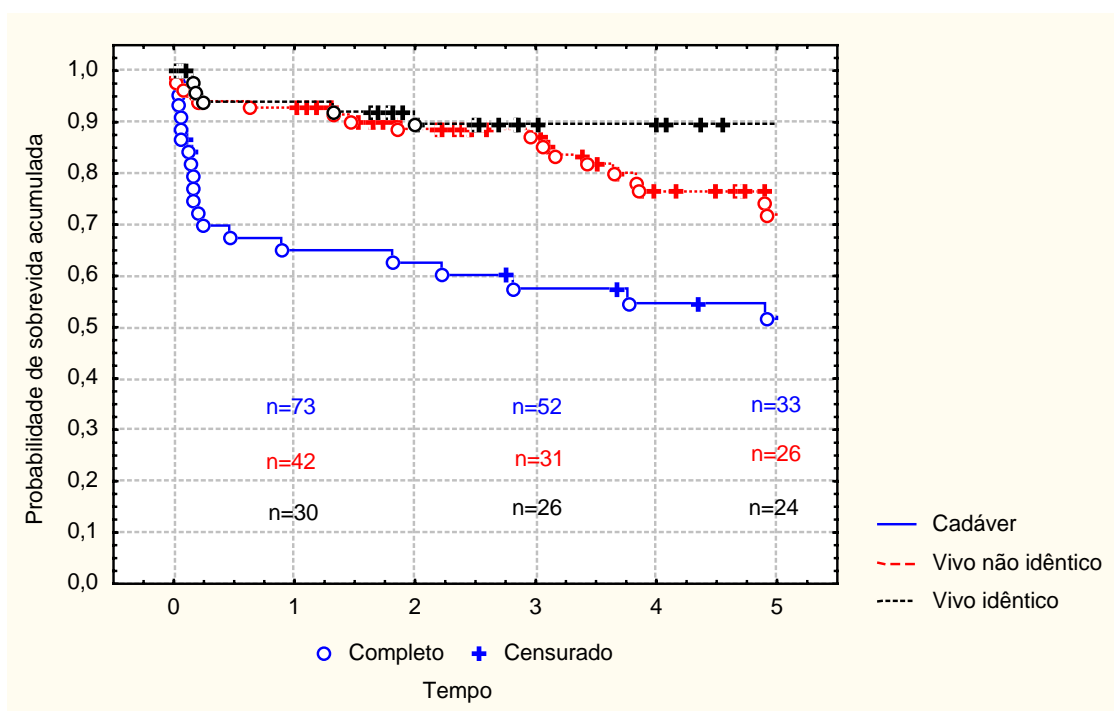


GRÁFICO 6 – Sobrevidas dos pacientes, de acordo com o tipo de doador

4.10.2 Causas de óbito

Ocorreram sete (12,7%) óbitos no grupo de DVI, 23 (26,4%) no grupo de DVNI e 23 (50%) no grupo de DC. As causas de óbito no grupo de DVI foram cardiovascular (CV) em cinco (71,4%), septicemia (SEPSE) em um (14,3%) e hepatopatia (HEP) em um (14,3%); no grupo de DVNI foram CV em 11 (47,8%), SEPSE em oito (34,8%), neoplasia (NEO) em um (4,3%), HDA em um (4,3%), HEP em um (4,3%), e TCE em um (4,3%); no grupo de DC, SEPSE em 12 (52,1%), CV em oito (34,8%), HDA em dois (8,7%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em um (4,3%).

SEPSE ocorreu com mais frequência no grupo de DC (52,1%) do que no grupo de DVI (14,3%) e no grupo de DVNI (34,8%). O grupo de DC recebeu mais

esquema tríplice de imunossupressão (91,3%) do que o grupo de DVI (10,9%) e o grupo de DVNI (73,6%).

Para avaliação temporal das causas de óbito as mesmas foram arbitrariamente divididas em precoces (< 1 ano) e tardias (> 1 ano). Quanto aos óbitos precoces registraram-se 23 óbitos, sendo dois (8,7%) no grupo de DVI, cinco (21,8%) no grupo de DVNI e 13 (56,5%) no grupo de DC. Após um ano do transplante observaram-se 30 óbitos, sendo cinco (16,7%) no grupo de DVI, 17 (56,7%) no grupo de DVNI e oito (26,7%) no grupo de DC. As causas mais freqüentes de óbito foram a CV (48%) e a SEPSE (44%). A causa CV ocorreu com mais freqüência no período mais tardio (32,1% X 13,2%), e SEPSE ocorreu com mais freqüência no período até um ano do pós-transplante (24,5% X 17%). Representamos no gráfico 10 as causas de óbitos nos períodos, inferior a um ano, e superior a um ano, numa análise global dos transplantados, sem considerar o tipo de doador.

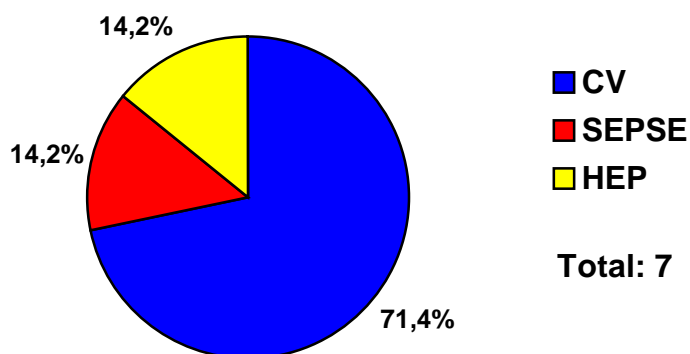


GRÁFICO 7 – Causas de óbito no grupo de DVI

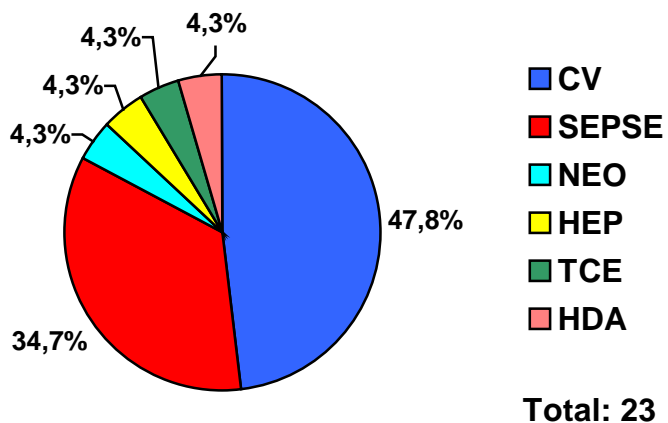


GRÁFICO 8 – Causas de óbito no grupo de DVNI

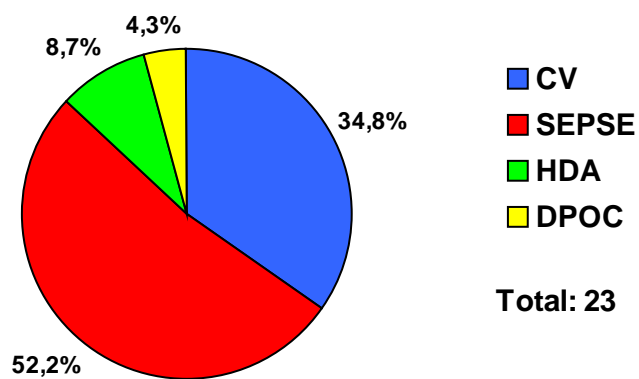


GRÁFICO 9 – Causas de óbito no grupo de DC

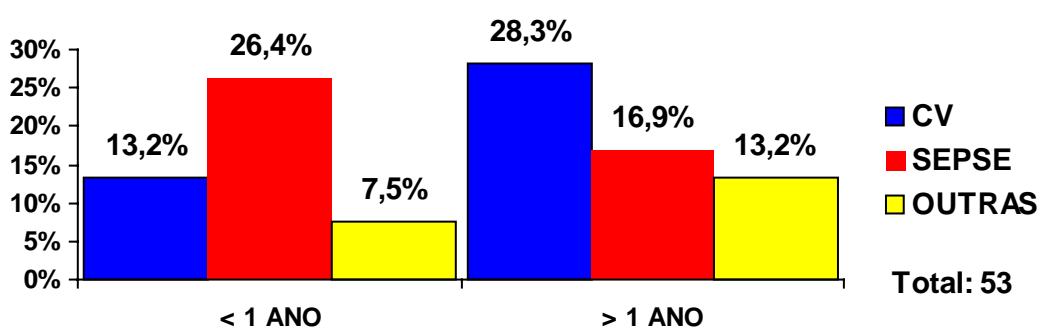


GRÁFICO 10 – Causas de óbitos considerando 2 períodos: < 1 ano e > 1 ano

A Tabela 15 compila as causas precoces e tardias de óbito nos diferentes grupos estudados.

TABELA 15 – Causas de óbito pós-transplante renal divididas em precoces (< 1 ano) e tardias (> 1 ano)

Causas	Idêntico		Não idêntico		Cadáver		Total
	< 1 ano	≥ 1 ano	< 1 ano	≥ 1 ano	< 1 ano	≥ 1 ano	
CV	1	3	3	8	3	4	22
SEPSE	2		2	6	10	3	23
HEP		1		1			2
NEO				1			1
TCE				1			1
DPOC					1		1
HDA			1		2		3
Total	3	4	6	17	16	7	53

5 DISCUSSÃO

A discussão foi dividida em considerações gerais, sobrevidas dos enxertos, sobrevidas dos pacientes e fatores que influenciaram as sobrevidas de pacientes e enxertos.

5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O transplante renal vem sendo realizado no Brasil há 36 anos, colocando o país, atualmente, como um dos centros mais ativos do mundo na realização de tal procedimento. O número de centros credenciados pelo Ministério da Saúde para realização de transplante renal no Brasil vem crescendo, sendo 38 em 1988, 100 em 1993 e 111 em 1997 (Garcia, 2000). Em Cascavel, o procedimento começou a ser realizado em 1985 e em 1986 a cidade contava com dois centros credenciados de transplantação renal.

Apesar do número expressivo de centros de transplantes renais no Brasil, a maioria apresenta uma atividade pequena, realizando menos de dez transplantes ao ano, segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de órgãos (Garcia, 2000).

Torna-se, portanto, necessária a avaliação dos resultados do desempenho de centros individuais, monitorando a curto e a longo prazo as sobrevidas dos pacientes e dos enxertos renais. A análise da sobrevida dos pacientes é útil para comparar o transplante renal com o tratamento dialítico da IRC enquanto que a análise da sobrevida dos enxertos pode ser usada para comparar os

diferentes centros, protocolos imunossupressores e a influência da complexa inter-relação das variáveis inerentes ao procedimento (Matas, 1993).

Sabe-se que alguns fatores influenciam a sobrevida do enxerto renal a curto e a longo prazo, como o grau de histocompatibilidade HLA, a presença de RA e de NTA, o protocolo imunossupressor, o tempo de isquemia do enxerto, o tempo em diálise pré-transplante, a aderência à terapia imunossupressora, a idade do doador e do receptor, entre outros (Leendert, 1995).

Quando se analisa a sobrevida do enxerto é importante o tratamento dado à variável óbito com rim funcionante, que está se tornando a principal causa de perda tardia do enxerto. Censurar ou não da análise este evento pode levar à diferentes interpretações das curvas de sobrevida dos enxertos (Matas, 1993; Gjertson, Terasaki, 1992).

Diante destes dados, este trabalho procurou avaliar os resultados dos transplantes renais realizados na cidade de Cascavel-PR nos últimos 16 anos, calculando as sobrevidas de pacientes e enxertos e avaliando os fatores que influenciaram na sobrevida do enxerto, considerando ou não a censura dos óbitos com rim funcionante.

Foram considerados os primeiros 188 transplantes renais consecutivos no período de 1985 a 2001, realizados em 181 pacientes, com doadores vivos (idênticos e não-idênticos) e cadáveres. Somente 24,5% dos transplantes foram realizados com doador cadáver, índice inferior aos 30% relatados pelo Registro Brasileiro de Transplante Renal de 1990 (Sesso, 1990), muito inferior aos 74% relatados nos Estados Unidos em 1997 (Cecka, 1997). Possivelmente essa pequena proporção de utilização de rins de doador cadáver seja fruto da falta de completa estruturação da captação de órgãos na nossa região.

Neste trabalho analisamos as variáveis tipo de doador, idade do receptor, protocolo imunossupressor, tempo em diálise, presença ou não de RA e presença ou não de NTA. A variável idade do doador não foi considerada porque neste grupo não tivemos doadores em idades extremas, sendo a maioria adultos jovens com idade média de 32 anos (variando de 17 a 58 anos). Não foi possível avaliar a influência da raça porque a maioria dos receptores era da raça branca (91,5%), devido à predominância da raça branca na região Oeste do Paraná e na população em diálise. Quanto à influência do tabagismo o mesmo não foi considerado devido à problemas inerentes à informações não precisas pela natureza retrospectiva deste estudo. Outras limitações deste estudo incluem a falta de informações de outras variáveis que possam influenciar as sobrevidas de pacientes e de enxertos, como hiperlipidemia e hiperhomocisteinemia. O tempo de isquemia do rim de cadáver não foi analisado porque não tivemos casos com isquemia prolongada (> 36 horas), sendo o tempo médio de 21,2 horas.

O sexo masculino predominou entre os receptores (61,2%) assim como a raça branca (91,5%). A idade média dos receptores foi de 36,1 anos (variando de 12 a 67 anos) e o tempo médio em diálise foi de 17,1 meses (variando de 0 a 138 meses). Estes dados apontam para uma população estudada predominantemente masculina, da raça branca, jovem e com pouco tempo em diálise.

A maioria dos pacientes era submetida à hemodiálise no momento do transplante (88,3%), refletindo a predominância desta modalidade terapêutica no tratamento da insuficiência renal crônica terminal nos dois Serviços de Nefrologia da cidade de Cascavel-PR.

HA (27,7%) e GNC (26%) foram as causas mais freqüentes da IRC. DM foi a doença de base em 3,8% dos pacientes. NTA ocorreu em 42% dos receptores e RA em 41,5%. O retransplante ocorreu em 5,8% dos receptores.

O tempo médio de seguimento foi de 4,8 anos, chegando a 16,2 anos. Houve perda de seguimento em três pacientes, com acompanhamento de todos os outros nos dois Serviços de Transplante Renal existentes na cidade de Cascavel.

5.2 SOBREVIDAS DOS ENXERTOS

Com relação à sobrevida do enxerto, a mesma foi superior nos receptores de rins de DV em relação aos receptores de rins de DC, diferença estatisticamente significativa quando se considera a sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas. Quando se considera a sobrevida do enxerto censurando-se óbito com rim funcionando, as três curvas não diferem com significância estatística. Isto ocorre porque óbito com rim funcionando aconteceu com mais freqüência nos receptores de DC (34,8% das perdas de enxerto) do que nos de DVI (10,9%) e nos de DVNI (21,8%).

As perdas do enxerto foram inversamente proporcionais ao grau de compatibilidade HLA, sendo de 36,4% para os receptores de DVI, 47,1% para os de DVNI e de 65,2% para os de DC. A principal causa da perda do enxerto foi o óbito com rim funcionando, sendo de 10,9% para receptores de DVI, 21,8 para os de DVNI e de 34,8% para os de DC. Associação significativa ocorreu entre o grau de compatibilidade HLA e perda do enxerto ($p=0,0146$), sendo que receptores de rins de DC apresentaram risco relativo de perda do enxerto de 1,79 (I.C. 95%: 1,19 a

2,70) em relação aos receptores de DVI, e estes não diferiram dos receptores de DVNI quanto ao risco relativo.

A sobrevida do enxerto, incluindo-se todas as perdas, um ano pós-transplante foi de 83,6%, 85% e 58,7% para os receptores com DVI, DVNI e DC, respectivamente. Quando censuramos óbito com rim funcionante, foi de 87,3%, 89,5% e 75,2% para os receptores de DVI, DVNI e DC, respectivamente.

A sobrevida do enxerto em um ano para receptores de DV, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994 foi de 84% (Grupo de Estudo do Registro Brasileiro de Transplante Renal do SIPAC-RIM, 1994). O grupo da Santa Casa de Porto Alegre relatou 89,8% (Garcia, 1996), o do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo 85,8% (Ilanhez, 1992) e o da Faculdade de Medicina de Botucatu 91,3% (Carvalho, 1999). A sobrevida do enxerto em um ano para receptores de DC, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994 foi de 71% (Grupo de Estudo do Registro Brasileiro de Transplante Renal do SIPAC-RIM, 1994), e segundo o grupo da Faculdade de Medicina de Botucatu foi de 67,3%, onde óbito com rim funcionante foi considerado como censura (Carvalho, 1999). Dados da literatura norte-americana apontam sobrevida do enxerto um ano pós-transplante superior à brasileira, sendo de 97% para receptores de DVI, 90% para receptores de DVNI e de 82% para aqueles com DC (Suthanthiran, 1994).

A sobrevida do enxerto, incluindo todas as perdas, três anos pós-transplante foi de 75,7%, 75,1% e 52% para os receptores com DVI, DVNI e DC, respectivamente. Quando censuramos óbito com rim funcionante, foi de 82,8%, 84,3% e 75,2% para os receptores de DVI, DVNI e DC, respectivamente.

A sobrevida do enxerto em três anos para receptores de DV, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994 foi de 71% (Grupo de Estudo do Registro

Brasileiro de Transplante Renal do SIPAC-RIM, 1994). Para o grupo da Santa Casa de Porto Alegre foi 78,8% (Garcia, 1996), e para os grupos do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (Ilanhez, 1992) e o grupo da Faculdade de Medicina de Botucatu (Carvalho, 1999) 79,5% e 81,4%, respectivamente. A sobrevida do enxerto em três anos para receptores de DC, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994 foi de 55% (Grupo de Estudo do Registro Brasileiro de Transplante Renal do SIPAC-RIM, 1994) O grupo da Santa Casa de Porto Alegre relatou 54%, o do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo 48% (Ilanhez, 1992), e o da Faculdade de Medicina de Botucatu, onde óbito com rim funcionante foi considerado como censura, 56,5% (Carvalho, 1999).

A sobrevida do enxerto, incluindo-se todas as perdas, cinco anos pós-transplante foi de 75,7%, 56,3% e 44,2% para os receptores com DVI, DVNI e DC, respectivamente. Quando censuramos óbito com rim funcionante, foi de 82,8%, 72,5% e 71,3% para os receptores de DVI, DVNI e DC, respectivamente.

A sobrevida do enxerto em cinco anos para receptores de DV, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994 foi de 63% e o grupo da Faculdade de Medicina de Botucatu relatou 74,7% (Carvalho, 1999). A sobrevida do enxerto em cinco anos para receptores de doadores cadáveres, segundo o Estudo Multicêntrico Brasileiro de 1994 foi de 47% (Grupo de Estudo do Registro Brasileiro de Transplante Renal do SIPAC-RIM, 1994) O grupo da Faculdade de Medicina de Botucatu, onde óbito com rim funcionante foi considerado como censura relatou 47,1% (Carvalho, 1999) e o Collaborative Transplant Group relatou 65% (CTS, 1999).

5.3 SOBREVIDAS DOS PACIENTES

A sobrevida dos pacientes foi inversamente proporcional ao grau de compatibilidade HLA, sendo de 94%, 92,8% e de 65%, com um ano de seguimento, de 89,6%, 87% e 57,6% aos três anos de seguimento, e de 89,6%, 72% e 51,6% aos cinco anos de seguimento para receptores de DVI, DVNI e DC, respectivamente. Ocorreu maior incidência de rejeição aguda nos menos compatíveis (32,7% para receptores de DVI, 39,9% para DVNI e 56,5% para DC) e maior freqüência de utilização de pulsos de corticóide com maior incidência de óbito devido à infecção (14,3% para DVI, 34,8% para DVNI e 52,1% para DC), conforme relatado na literatura (Braun, 1990). Ocorreu associação significativa entre o tipo de doador e óbito do paciente ($p=0,0002$), sendo o risco relativo de óbito para receptores de DC de 3,93 (I.C 95%: 1,86-8,32) em relação aos receptores de DV.

Os melhores resultados de sobrevida do paciente foram observados nos transplantes com DV em relação aos com DC, e entre os com DV foi superior nos com DVI do que com DVNI, diferença estatisticamente significativa ($p<0,0001$). Estas observações são semelhantes às relatadas pela literatura nacional (Garcia, 1999) e internacional (Cecka, 1997; Cecka, 1998)

Dados obtidos dos 38 centros credenciados no Brasil, fornecidos pelo Sistema Integrado para o Tratamento do Renal Crônico e do Transplante Renal (SIRC-TRANS) dos transplantes renais realizados a partir de janeiro de 1987, apontam para sobrevida do paciente no final do primeiro ano de 83% para DV e de 59% para DC (Ilanhez, 1994).

A sobrevida dos receptores de DV no presente estudo ao final do primeiro, terceiro e quinto ano foi de 93,2%, 88% e 78,9%, respectivamente e para

receptores de DC foi de 65%, 57,7% e 51,7%, respectivamente. Pascual e colaboradores (2002) numa análise de 1067 transplantes renais, entre 1984 e 2000, que utilizaram ciclosporina, relatam sobrevida dos receptores de doadores vivos, de 92%, 85% e 80% e de receptores de doadores cadáveres, de 87%, 78% e 65%, no final do primeiro, terceiro e quinto ano, respectivamente. Matas e colaboradores (2001) relatam sobrevida dos receptores de doadores vivos, de 95%, 93% e 90% e de receptores de doadores cadáveres, de 90%, 80% e 75%, no final do primeiro, terceiro e quinto ano, respectivamente.

A literatura internacional relata sobrevida aos cinco anos do paciente transplantado com rim de DC de 75% para os que receberam ciclosporina (Matas et al., 2001), índice superior aos 52,5% relatados neste trabalho, o qual incluiu receptores de rim de cadáver que não dispuseram de ciclosporina (8,7%) e outros que a utilizaram somente no primeiro ano pós-transplante (21,7%). Para receptores de DV consideramos as sobrevidas nesta casuística semelhantes às observadas nos estudos internacionais (Pascual, 2002).

Quanto às causas do óbito, a doença cardiovascular foi a causa mais freqüente para receptores de DVI (71,4%) e DVNI (47,8%), e septicemia foi a causa mais freqüente no grupo de receptores de DC (54,2%). A literatura aponta a doença CV como a principal causa de óbito em pacientes com rim funcionante, atualmente (Wheeler, Stuger; 2000). Kasiske (1988) já apontava a importância da doença cardiovascular como causa de óbito em transplantados renais, sendo a sua incidência cinco vezes maior do que na população não-transplantada. Howard et al. (2002), comparando as causas de óbito em três décadas, observam que a causa CV vem aumentando e septicemia vem diminuindo ao longo do tempo. Estes autores

mostram ainda que óbito com rim funcionante vem crescendo como causa de perda do enxerto, e rejeição aguda vem decrescendo.

Entendemos que nossos pacientes com DC, por apresentarem maior incidência de rejeição aguda, e maior frequência de utilização de pulsos de corticóide, nos primeiros meses pós-transplante, tiveram maior número de complicações infecciosas e óbito por septicemia, do que os receptores de DV. Óbito no período mais tardio do pós-transplante, foi mais frequentemente causado por doença CV secundária à aterogênese progressiva causada por hipertensão arterial e hiperlipidemia, secundárias ao uso de imunossupressores, como corticóide e ciclosporina, por tempo prolongado. Recentemente foi proposto o papel da hiperhomocisteinemia como um fator de risco cardiovascular independente, também em transplantados renais (Ducloux et al., 2000).

Quando analisamos as causas de óbito no primeiro ano e após o primeiro ano pós-transplante, observamos que a causa CV ocorreu com mais frequência no período mais tardio (32,1% X 13,2%), provavelmente decorrente da presença de fatores de risco de doença cardiovascular como hipertensão arterial, hiperlipidemia, entre outros; e SEPSE ocorreu com mais frequência no primeiro ano do pós-transplante (24,5% X 17%), período onde ocorreu maior imunossupressão e aumento da vulnerabilidade imunológica.

Os resultados de sobrevida dos pacientes e dos enxertos renais por nós obtidos estão, portanto, em concordância com os dados da literatura nacional a este respeito. Ressalte-se que tais resultados verificados em Cascavel-PR foram obtidos sem a disponibilidade regional de anticorpos monoclonais para indução de imunossupressão e tratamento das rejeições cortico-resistentes, sem a disponibilidade de ciclosporina para todos os receptores de rim de DC, e sem a

monitorização dos níveis séricos de ciclosporina. Todos estes recursos estiveram disponíveis nos centros nacionais e internacionais citados. Acreditamos que o protocolo de seguimento ambulatorial, e a disponibilidade de nefrologista para o pronto atendimento das intercorrências possa ter influenciado positivamente nestes resultados.

5.4 FATORES QUE INFLUENCIARAM AS SOBREVIDAS DE PACIENTES E ENXERTOS

Na análise multivariada do tempo de sobrevida do enxerto, incluindo-se todas as perdas, das variáveis analisadas as que tiveram influência negativa foram a idade do receptor > que 40 anos ($p=0,0060$), a presença de NTA ($p=0,0002$) e a presença de RA ($p=0,0011$).

Na análise multivariada influenciaram negativamente a sobrevida do paciente, idade maior que 40 anos ($p=0,0001$), presença de NTA ($p=0,0015$) e a menor compatibilidade entre doador e receptor, para DVNI ($P=0,0051$) e para DC ($0,0141$).

5.5 INFLUÊNCIA DA IDADE

Quando se analisa a influência da idade na sobrevida do enxerto incluindo-se todas as perdas, observa-se que receptores com 40 anos ou menos tiveram uma sobrevida superior àqueles com mais de 40 anos, diferença estatisticamente significativa. No entanto quando se considera a sobrevida do

enxerto censurando-se óbito com rim funcionante, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Isto se explica pela maior incidência de óbito com rim funcionante naqueles pacientes com maior idade. Essa observação é compartilhada por outros autores, avaliando receptores com até 60 anos e com mais de 60 anos de idade (Doyle, 1999).

Méier-Kriesche e colaboradores (2000) numa análise de 59.509 transplantes renais relataram sobrevida do enxerto menor em receptores com mais idade, mostrando melhor sobrevida do enxerto na faixa etária de 18 a 49 anos (RR=1.0) do que nas faixas de 50 a 64 anos (RR=1.29) e maior do que de 65 anos (RR=1.67).

Recentemente, num levantamento de 40.289 transplantes primários em caucasianos, a influência da idade do doador e receptor tiveram um efeito independente e somatório na sobrevida do enxerto. Quanto maior a idade do receptor e do doador, menores sobrevidas dos enxertos foram observadas (Meier-Kriesche et al., 2002).

Nossos dados estão de acordo com os de Narciso (1994) que avaliando o óbito em 600 transplantes realizados pela Escola Paulista de Medicina até 1994, observou que a sobrevida do paciente foi menor nos transplantados com idade superior a 45 anos.

Dados canadenses comparando as sobrevidas de enxertos e de pacientes em 11482 transplantes renais, das faixas etárias dos receptores de 15 a 44 anos e 45 a 64 anos, mostraram risco maior de perda do enxerto e uma mortalidade menor no grupo com idade entre 15 e 44 anos (Schaubel et al., 2002).

5.6 INFLUÊNCIA DO TEMPO EM DIÁLISE

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as sobrevidas dos enxertos e pacientes que tiveram tempo em diálise inferior ou igual a 12 meses ou superior a 12 meses. Os dois grupos não diferiram estatisticamente quanto ao tipo de doador, idade do receptor, sexo, retransplante, tempo de isquemia para o grupo com DC, presença de NTA, RA e protocolo imunossupressor. ($p > 0,05$). Há relato de menor sobrevida do enxerto para receptores com tempo de diálise maior que 1 ano (Johnson, 1999), o que não foi observado neste estudo.

5.7 INFLUÊNCIA DA NECROSE TUBULAR AGUDA

A sobrevida de pacientes e enxertos foi superior no grupo de pacientes que não apresentaram NTA, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). McLaren (1999) relatou menor sobrevida do enxerto a curto e a longo prazo em receptores que apresentaram NTA e RA. Barocci (1991) refere maior incidência de NTA em pacientes submetidos à HD e com tempo prolongado de IRC, provavelmente decorrente da maior exposição a antígenos estranhos e do maior grau de sensibilização no momento do transplante. Em nosso estudo, a incidência de NTA naqueles pacientes com tempo de diálise superior a 1 ano foi maior (25% x 20%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

A literatura é unânime em mostrar menor sobrevida do enxerto em pacientes que apresentaram NTA (Belitsky et al., 1987; Churchill et al., 1990;

Tedesco et al., 1993). Quanto à influência da NTA na sobrevida de pacientes há controvérsias na literatura (Oliveira, 1995).

5.8 INFLUÊNCIA DA REJEIÇÃO AGUDA

A sobrevida do enxerto, incluindo-se todas as perdas, foi superior no grupo de receptores que não apresentaram RA, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), implicando a morte secundária a SEPSE decorrente de pulsoterapia esteróide para o tratamento das crises alogênicas como a principal responsável por esta diferença em nossa análise. Censurando-se óbito com rim funcionante, não houve diferença estatisticamente significativa entre os que apresentaram RA e os que não a apresentaram ($p > 0,05$). Os dois grupos foram semelhantes quanto à idade do receptor, sexo e tempo em diálise, mas diferiram significativamente quanto à presença de NTA ($p < 0,0001$). A sobrevida dos pacientes não foi estatisticamente diferente entre os que apresentaram ou não rejeição do enxerto.

A incidência de RA foi inversamente proporcional à compatibilidade HLA e esta foi diretamente proporcional à sobrevida do enxerto, conforme relatado na literatura (Opelz, 1992; Cecka, 1997, Galante, 2001).

O impacto negativo da rejeição aguda na sobrevida do enxerto tem sido amplamente documentado (Ferguson, 1994; de Mattos, 1999; Humar, 2000; Cosio, 1997; Tullius et al., 1998).

5.9 INFLUÊNCIA DO PROTOCOLO IMUNOSSUPRESSOR

O esquema imunossupressor não foi analisado nos receptores de DVI porque a maioria recebeu esquema duplo (89,1%) e nos receptores de DC onde a maioria recebeu esquema tríplice (91,3%).

Nos receptores de DVNI que receberam esquema duplo (26,4%) ou esquema tríplice (73,6%), a diferença na sobrevida do enxerto incluindo todas as perdas e censurando óbito com rim funcionando não foi estatisticamente significativa. Os dois grupos foram semelhantes quanto à idade do receptor, sexo, tempo em diálise, presença de NTA e RA ($p>0,05$).

O uso de ciclosporina reduz a incidência de rejeição aguda e melhora a sobrevida do enxerto em todos os grupos de histocompatibilidade analisados (Korn, 1997; Galante, 2001). Em nossos pacientes a incidência de rejeição aguda foi exatamente igual (39,1%) para os receptores de DVNI com ciclosporina e sem ciclosporina, talvez explicando porque a sobrevida do enxerto foi semelhante, mas o número da amostra é pequeno, não permitindo sugerir que a ciclosporina não deva ser usada nestes pacientes. Questionamos se devido à não otimização das doses de ciclosporina pela falta de monitorização sérica, possamos ter mantido pacientes com níveis subterapêuticos da droga, não reduzindo adequadamente a incidência de rejeição aguda.

6 CONCLUSÕES

1- As sobrevidas dos enxertos, incluindo-se todas as perdas, em um, três e cinco anos foram, respectivamente, 83,6%, 75,7% e 75,7% para o grupo de DVI, 85%, 75,1% e 56,3% para o grupo de DVNI e 58,7%, 52% e 44,2% para o grupo de DC.

2- As sobrevidas dos enxertos, censurando-se o óbito com rim funcionante, em um, três e cinco anos foram, respectivamente, 87,3%, 82,8% e 82,8% para o grupo de DVI, 89,5%, 84,3% e 72,5% para o grupo de DVNI e 75,2%, 75,2% e 71,3% para o grupo de DC.

3- As sobrevidas dos pacientes em um, três e cinco anos foram, respectivamente, 94%, 89,6% e 89,6% para o grupo de DVI, 92,8%, 87% e 72% para o grupo de DVNI e 65%, 57,6% e 51,6% para o grupo de DC.

4- As variáveis que tiveram influência negativa na sobrevida do enxerto, incluindo-se todas as perdas, foram idade do receptor maior que 40 anos, presença de NTA e presença de RA.

5- As variáveis que tiveram influência negativa na sobrevida do enxerto, censurando-se o óbito com rim funcionante, foram a presença de NTA e a presença de RA.

6- As variáveis que tiveram influência negativa na sobrevida do paciente foram menor compatibilidade HLA entre doador e receptor, idade maior que 40 anos e presença de NTA.

7- As sobrevidas de pacientes e enxertos renais transplantados em Cascavel foram satisfatórias para a realidade regional e a disponibilidade de recursos à época dos transplantes.

REFERÊNCIAS

Alexander JW, Bennet LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 871-6.

Allison AC, Eugui EM. Inhibitors of de novo purine and pyrimidine synthesis as immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1993; 25: 8-18.

Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55(4): 752-757.

Amend WJC, Suthanthiran M, Gambertoglio JG. Immunosuppression following renal transplantation. In: Garavoy, M.R. & Guttman RD (eds). *Renal Transplantation*. New York, Churchill Livingstone 1986; 73-92.

Asderakis A, Dyer P, Augustine T, Worthington J, Campbell B, Johnson RWG. Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from "young" and old donors. *Transplantation* 2001; 72: 674-8.

Barocci S, Valentge U, Gusmano, R, Perfumo, F, Cantarella, S, Leprini, A et al. Autoreactive lymphocytotoxic IgM antibodies in highly sensitized dialysis patient waiting for a kidney transplant: identification and clinical relevance. *Clin Nephrol* 1991; 36: 12-20.

Belitsky P, MacDonald AS, Gajewski J, Boudreau J, Bitter-Suermann H, Cohen A. Significance of delayed function in cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 1987; 19(1): 2096-9.

Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: new antilymphocytic agent. *Agents and Actions* 1976; 6: 468-75.

Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990; 37: 1363-78.

Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donor. *Lancet* 1978; 23-30: 1323-7.

Carvalho MF, Soares V. Transplante renal: Dados clínicos e evolutivos de 108 pacientes. *J Bras Transplant* 1999; 2(3): 83-8.

Cecka JM, Terasaki PI. The UNOS scientific renal transplant registry. Clin Transplant 1994; 1-17.

Cecka JM. Outcome statistics of renal transplants with an emphasis on long-term survival. Clin Transplant 1994; 8: 324-327.

Cecka JM. The UNOS Scientific Transplant Registry: ten years of kidney transplants. In: Cecka JM, Terasaki PI(eds). Clin Transplant. Lon Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 1997; 1-14.

Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In: Cecka JM, Terasaki PI (eds). Clin Transplant. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 1998; 1-14.

Cho YW, Cecka JM, Terasaki PI. HLA matching effect better survival rates and graft quality. Clin Transplant 1994; 435-449.

Christopher PJ, Evelyn MK, Sundaram H, Arthur JH, Allan MR, Mark BA. Pre-transplant identification of risk factors that adversely affect length of stay and charges for renal transplantation. Clin Transplant 1999; 13:168-175.

Churchill BM, McLorie GA, Williot P, Merguerian PA. Influence of early function on long-term pediatric cadaveric renal allograft survival . J Urol 1990; 143: 326-30.

Ciconelli AJ, Martins ACP, Corrado AP, Vechi FL, Escobar CTM, Galesso APA et al. Transplante renal de doador cadáver. IV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Porto Alegre-RS 1968.

Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, Goldstein G, Delmonico FL, Laquaglia MP et al. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. Transplantation 1981; 32: 535-539.

Cosio FG, Pelletier RP, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA et al. Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival. Transplantation 1997; 63: 1611-5.

Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE. Patient survival after renal transplantation. The impact of smoking. Clin Transplant 1999; 13: 336.

CTS Collaborative Transplant Study. <http://cts.med.uniheidelberg.de>.1999.

De Mattos AM, Bennett WM, Barry JM, Norman DJ. HLA-identical sibling renal transplantation- a 21-yr single-center experience. *Clin Transplant* 1999; 13: 158-167.

Donnelly PK, Simpson AR, Milner AD, Nicholson ML, Horsburgh, T, Veitch PP, et al. Age-matching improves the results of renal transplantation with older donors. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 808-11.

Donnelly PK, Oman P, Henderson R, Opelz G. Predialysis living donor renal transplantation: Is it still the gold standard for cost, convenience, and graft survival? *Transplant Proc* 1995; 27(1): 1444-6.

Doyle SE, Matas AJ, Gillingham K, Rosenberg ME. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int* 2000; 57: 2144-50.

Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chapolin J. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 134-7.

Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999; 67: 418.

Ferguson R. Acute rejection episodes: Best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant* 1994; 8: 328-331.

Ferreira U, Lima ML, Scafi C, Maurício F, Fucus M, Murad M. Transplante renal: aspectos atuais. *Rev Bras Med.* 1993; 50: 1499-1507.

Fries D, Kechrid C, Charpenter B, Hammouche M, Maulin B. A prospective study of a triple association: cyclosporine, corticosteroids, and azathioprine in immunologically high- risk renal transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 1231-1234.

Gaber AO, Jordan IL, Ammons JA, Phillips DC, Vera SR, Roy S, et al. The effect of donor source on the outcome of living related renal transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22(2): 340-341.

Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995; 60: 334-9.

Galante NZ. Rejeição aguda é fator de risco para sobrevida a longo prazo e sua incidência é reduzida pela ciclosporina também em HLA idênticos- análise de 1544 transplantes renais [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

Garcia V, Goldani JC, Bittar A, Keitel E, Garcia C, Bender D, et al. Transplante renal na Santa Casa de Porto Alegre: uma análise de 520 casos em 17 anos. AMRIGS, Porto Alegre 1996; 40: 198-207.

Garcia VD, Campos HH. Avaliação e consenso sobre a situação dos transplantes no Brasil. São Paulo, Limay Editora 1999.

Garcia VD. Por uma política de transplantes no Brasil. São Paulo. Office Editora 2000.

Gilks WR, Bradley BA, Gore SM, Klouda PT. Substantial benefits of tissue matching in renal transplantation. Transplantation 1987; 43(5): 669-673.

Gjertson DW, Terasaki PI. The large center variation in half-lives of kidney transplants. Transplantation 1992; 53: 357-62.

Gjertson DW. Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry: a 1994 update. Clin Transplant 1994; 519-39.

Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. Kidney Int 2000; 58: 491-9.

Grupo de Estudo do Registro Brasileiro de Transplante renal do SIPAC-RIM. Sobrevida de cinco anos de 5.504 receptores de transplante renal no Brasil: dados do SIPAC-RIM. J Bras Nefrol 1994; 16 :30-6.

Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. Transplantation 1992; 53: 323-8.

Haberal M, Karakayali H, Moray G, Demirag A, Ozyaylali I, Turan M et al. Cadaveric kidney transplantation: effect of cold ischemia time and HLA match. Transplant Proc 1999; 31: 3336-7.

Halloran P, Mathew T; Tomlanovich S; Groth C; Hooftman L; Baker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three

randomized, double blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 1997; 63: 39-47.

Hayry P, Ahonen J, Von Willebrant E, Eklund B, Hockrstedt K, Isoniemi H, et al. Discontinuation of one drug in triple-drug immunosuppression with cyclosporine, azathioprine, and steroids: an interim report. *Transplant Proc* 1988; 20: 449-50.

Howard RJ, Pfaff WW, Brunson ME, Scornik JC, Ramos EL, Peterson JC, et al. Increased incidence of rejection in patients with delayed graft function. *Clin Transplant* 1994; 8: 527-31.

Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van Der Werf WJ, Pfaff WW et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation *Transplantation* 2002; 73: 1923-8.

Humar A, Payne WD, Sutherland DER, Matas AJ. Clinical determinants of multiple rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 2357-60.

Ianhez LE, Jota de Paula F, Campagnari JC, Nahas WC, Saldanha LB Arap S, et al. Análise de sobrevivência de 487 pacientes com transplantes renais. *Hosp Clin Fac Med S. Paulo* 1992; 47: 180-184.

Ianhez LE. Transplante renal no Brasil: história, evolução e problemas atuais. *J Bras Nefrol* 1994; 16(1): 5-16.

Issacs RB, Nock SL, Spencer CE, Connors AF, Xinqun Wang MS, Sawyer R, et al. Racial disparities in renal transplants outcomes. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 706-12.

Jha V, Muthukumar T, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Sakhuja V. Impact of cyclosporine withdrawal on living related renal transplants: a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1): 119-24.

Johnson EM, Canafax DM, Gillingham KJ, Humar A, Pandian K, Kerr SR, et al. Effect of early cyclosporine levels on kidney allograft rejection. *Clin Transplant* 1997; 11: 552-7.

Johnson CP, Kuhn EM, Hariharan S, Hartz AJ, Roza AM, Adams MB. Pre-transplant identification of risk factors that adversely affect length of stay and charges for renal transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 168-175.

Kahan BD, VanBuren CT, Flechner SM, Jarowenko M, Yasumura T, Rogers AJ, et al. Clinical and experimental studies with cyclosporine in renal transplantation. *Surgery* 1985; 97: 125-39.

Kahan BD, Flechner SM, Lorber MI, Jensen C, Golden D, Van Buren CT. Complications of cyclosporin therapy. *World J Surg* 1986; 10: 348-360.

Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-38.

Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody: United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999; 67:276.

Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 194-202.

Kahana L, Baxter J. OKT3 rescue in refractory renal rejection. *Nephron* 1987; 46 Suppl 1: 34-40.

Kandaswamy R, Gillingham K, Humar A, Payne DL, Dunn DER, Sutherland JS et al. Impact of HLA-ABDR match on chronic rejection in kidney transplants. *Transplant Proc* 2001; 1292.

Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988; 84: 985-92.

Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Ma JZ. Elective cyclosporine withdrawal after renal transplantation: a metaanalysis. *JAMA* 1993; 269: 395-400.

Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753.

Keitel E, Bittar, AE, Losekann A et al. Elective cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients maintained on triple therapy. *Transplant Proc* 1992; 24:2606.

Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM, Matas AJ. Living donors > 55 years: to use or not to use? *Transplantation* 1999; 67: 999-1004.

King GN, Healy CM, Glover MT. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1995; 332: 1052.

Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Peterson VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966; 2: 662-665.

Knight RJ, Burrows L, Bodian C. The influence of acute rejection on long-term renal allograft survival: a comparison of living and cadaveric donor transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 69-76.

Korn A, Farber L, Maibucher A, Buchholz B, Offermann G. Long-term experience with sandimmun neoral: results in de novo and stable renal transplant patients after 24-month treatment. *Transplant Proc* 1997; 29: 2945-7.

Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, Fluckinger SS, Lange H, Schmidt B, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation: a multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 1994; 58: 658-63.

Koyama H, Cecka JM, Terasaki PI. Kidney transplants in black recipients. *Transplantation* 1994; 57(7): 1064-1068.

Kupin WL, Venkatachalam KK, Oh HK, Dienst S, Levin NW. Sequential use of Minnesota antilymphoblast globulin and cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1985; 40: 601-4.

Lee CM, Carter JT, Randall HB, Hiose R, Stock PG, Melzer JS, et al. The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts. *J Surg Res* 2000; 91: 83-88.

Leendert P. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1491-1499.

Leichtman AB, Strom TB. Therapeutic approach to renal transplantation: triple therapy and beyond. *Transplant Proc* 1988; 20 Suppl 8: 1-6.

Mahalati K, Kahan BD. Advancing the art of immunosuppression with the science of pharmacology. *Curr Opin Organ Transplant* 2000; 5:255-262

Marchioro TL, Axtell HK, Lavia MF, Waddell WR, Starzl TE. The role of adrenocortical steroids in reversing established homograft rejection. *Surgery* 1964; 55: 412-7.

Massy Z, Guijarro C, Wiederkehr M, Ma J, Kasiske B. Chronic renal allograft rejection: immunologic and non-immunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518.

Matas AJ, Gillingham KJ, Sutherland DER. Half-life and risk factors for kidney transplant outcome: importance of death with function. *Transplantation* 1993; 55: 757-61.

Matas A. Chronic rejection in renal transplant recipients: Risk factors and correlates. *Clin Transplant* 1994; 8: 332-335.

Matas, AJ, Payne WD, Sutherland DER, Humar A, Gruessner RWG, Kandaswamy R et al. 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *An Surg* 2001; 149-64.

Mathew TH. Ablinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. *Transplantation* 1998; 66: 817.

McLaren AJ, Jassen W, Gray DWR, Fuggle SV, Welsh KI, Morris PJ. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 266-72.

Meier-Kriesche H, Ojo AO, Cibrik DM, Hauson JA, Leichtman AB, Magee JC et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70: 306-10.

Meier-Kriesche H, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *Am Geriatric Soc* 2002; 50: 14-7.

Meulen CG, Wetzels JFM, Hilbrands LB. The influence of mycophenolate mofetil on the incidence and severity of primary cytomegalovirus infections and disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 711-4.

Mocelin TTO. Influência das crises de rejeição aguda na rejeição crônica do enxerto renal [dissertação]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 1996.

Morales JM, Campo C, Hernandez E, Andres A, Praga M, Montoyo C, et al. Influence of donor and recipient age on graft survival rate renal transplantation with a protocol of low CyA doses. *Transplant Proc* 1991; 23: 2622-3.

Moreno ME, Rementeria MC. Twenty-nine years of experience with a multicenter collaboration to promote kidney transplants: results of Madrid-Transplant, from 1970 to 1999. *Transplant Proc* 2000; 32: 2595-6.

Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S, Riera L, Falludosa X, Ramos R, et al. Donor age and delayed graft function as predictor of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 930-5.

Morris PJ, Chapman JR, Allen RD. Cyclosporine conversion versus conventional immunosuppression: long-term follow-up and histological evaluation. *Lancet* 1987; 1:586.

Morris PJ. *Kidney Transplantation. Principles and Practice. (3rd Edition)*. Philadelphia, Saunders 1988a; 1-13.

Morris PJ. Cyclosporine. In: Morris PJ (ed.). *Kidney Transplantation. Principles and Practice. (3rd Edition)*. Philadelphia, Saunders 1988b; 285-318.

Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.

Narciso HR. *Estudo do óbito em 600 transplantes renais [dissertação]*. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1994.

Oh CS, Sollinger HW, Stratta RJ, Kalayoglu M, Belzer FO. Delayed response to orthoclone OKT3 treatment for renal allograft rejection resistant to steroid and antilymphocyte globulin. *Transplantation* 1988; 45: 65-67.

Ojo A, Wolfe R, Held P, Port F, Schmouder R. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63(7): 968.

Ojo AO, Meier Kriesche HU, Hanson JA; Leichtman AB; Cibrik D; Magel JL et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69: 2405-9.

Oliveira AFF. Necrose tubular aguda em transplante renal com doador cadáver [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1995.

Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5: 253-259.

Opelz G. Comparasion of immunosuppressive protocols in renal transplantation: a multicenter view. *Transplant Proc* 1988; 20 Suppl 8: 31-6.

Opelz G, Pfarr E, Engelmann A, Keppel E. Kidney graft survival rates in black cyclosporine-treated recipients. *Transplant Proc* 1989; 21(6): 3918-3920.

Opelz G. HLA matching shoud be utilized for improving kidney transplant success rates. *Transplant Proc* 1991; 23(1): 46-50.

Opelz G. Collaborative Transplant Study- 10 year report. *Transplant Proc* 1992; 24: 2342-55.

Opelz G, Döhler B. Cyclosporine and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 2001; 72: 1267-73.

Ost L, Groth CG, Lindholm B, Lundgren G, Magnusson G, Tillegard E. Cadaveric renal transplantation in patient of sixty years and above. *Transplantation* 1980; 30: 339-40.

Pacheco-Silva A. Esquema tríplice de imunossupressão em transplante com rim de cadáver [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1989.

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Méd* 2002; 346(8): 580-90.

Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999; 56: 783-93.

Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S, D'alessandro AM, Knechtle ST, Sollinger H, et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1581-86.

Ponticelli C, Rivolta E, Tarantino A, De Vecchi A, Vegeto A. Rescue of severe steroid-resistant rejection with OKT3. *Transplant Proc* 1987; 19 :1908-1909.

Ponticelli C, Tarantino A, Montagnino G, Aroldi A, Bwfi G, DeVecchi A, et al. A randomized trial comparing triple-drug and double drug therapy in renal transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 913-8.

Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 565-73.

Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 917-22.

Radovancevic B, Poindexter S, Birovljev S. Risk factors for development of accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 309.

Randall SS, Morgan A, Terese AH, Akinlolu OO, Robert MM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752-7.

Sabbaga E. Estudo clínico de 100 casos de pacientes portadores de aloenxertos de rim [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1973.

Salvatierra O, Feduska NJ, Vincenti F, Duca R, Potter D, Nolan J, Cochrum KC, Amend JC. Analysis of costs and outcomes of renal transplantation at one center. *JAMA* 1979; 241:1469-1473.

Sanders CE, Curtis JJ, Julian BA, Gaston RS, Jones PA, Laskow DA et al. Tapering of discontinuing cyclosporine for financial reasons- a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 9-15.

Seron D, Carrera M, Grinyo JM, Castelao AM, Lopez-Coste M, Riera L, et al. Relationship between donor renal interstitial surface and post-transplant renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 539-43.

Sesso R, Stabile C, Draibe S, Ajzen H, Ramos OL. Custo-efetividade do tratamento de insuficiência renal crônica terminal no Brasil. *J Bras Nefrol* 1987; 9:45-54.

Sesso R, Anção MS, Draibe AS, Sigulem D, Ramos OL. Survival analysis of 1563 renal transplants in Brazil: report of the Brazilian Registry of Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 956-61.

Shapiro R. Tacrolimus in renal transplantation. *Graft* 2000; 3: 64-80.

Schaubel DE, Jeffery JR, Mao Y, Semenciw R, Yeates K, Fenton SS. Trends in mortality and graft failure for renal transplant patients. *CMAJ* 2002; 167(2): 137-42

Shoskes AD, Parfrey NA, Halloran PF. Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in the mouse. *Transplantation* 1990a; 49(1): 201-207.

Shoskes DA, Churchill BM, Mclorie GA, Khoury A. The impact of ischemic and immunologic factors on early graft function in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 1990b; 50(5): 877-881.

Sigal NH, Dumont FJ. Pharmacological probes of lymphocyte signal transduction. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 519-560.

Silkensen JR. Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 582-8.

Simmons RL, Canafax DM, Strand NL, Ascher NL, Payne WD, Sutherland DE, et al. Management and prevention of cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: use of low-dose cyclosporine, azathioprine and prednisone. *Transplant Proc* 1985; 17 Suppl 1: 266-75.

Slapak M, Geoghegan T, Digard N, Ahmed K, Sharmam VL, Crockett R. The use of low dose cyclosporine in combination with azathioprine and steroids in renal transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 1222-1226.

Sommer BG, Henry ML, Ferguson RM. Obliterative renal arteriopathy following cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1986; 18: 1285-1286.

Starzl TE, Marchioro TL, Waddel WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynec Obstet* 1963; 117: 385-395.

Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal transplantation. *Surg Gynec Obstet* 1967; 124:301-318.

Strom TB. Immunossuppressive agents in renal transplantation. *Kidney Int* 1984; 26:353-365.

Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752-7.

Suthanthiran M, Strem TB. Medical progress in renal transplantation. *N Eng J Med* 1994; 331:365.

Takemoto S, Terasaki PI, Cecka JM, Cho YW, Gjertson DW. Survival of nationally shared, HLA-matched kidney transplantation from cadaveric donors. *N Eng J Med* 1992; 327(12): 834-839.

Tedesco HS, Pacheco-Silva A, Pereira AB, Ajzen H, Medina JOP. Uso da ciclosporina (CSA) em transplante renal com doador cadáver: influência na função renal inicial e a longo prazo. *J Bras Nefrol* 1993; 15(3): 71-81.

Terasaki PI, Uredevoe DL, Mickey MR, Porter KA, Marchioro TL, Starzl TE. Serotyping for homotransplantation. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 129: 500-520.

Terasaki PI, Cecka JM, Lim E, Takemoto J, Cho Y, Gjertson D, et al. UCLA and UNOS registries: overview. In Terasaki PI, editor. *Clin Transplant* 1991; 409-30.

The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized Clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1986; 314: 1219-1225.

Thiel G, Harder F, Lortscher R, Brunisholz M, Landmann J, Brunner F, et al. Cyclosporin A used alone or in combination with low-dose steroids in cadaveric renal transplantation. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 991-1000.

Tilney NL, Strom TB. Chemical suppression of the immune responses. In Morris PJ & Tilney NL (eds.). *Progress in transplantation* (Vol. 3), London, Churchill Livingstone 1986; 1-31.

Toma H, Kazunari T, Tadahiro T, Shimizu T, Shimmura H. Time-dependent risk factors influencing the long-term outcome in living renal allografts. *Transplantation* 2001; 72: 940-7.

Tsunoda SM, Aweeka FT. The use of therapeutic drug monitoring to optimize immunosuppressive therapy. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30(2): 107-40.

Tueveson G, Odland B, Sjoberg O, Lindberg A, Gbrielsson J, Lindstrom B, et al. A longitudinal study of the pharmacokinetics of cyclosporine A and in vitro lymphocyte responses in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1986; 18 Suppl 5: 16-24.

Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 313-318.

Tullius SG, Nieminen M, Bechstein WO, Jonas S, Qun Y, Rayes N et al. Prompt treatment of initial acute rejection episodes may improve long-term graft outcome. *Transplant Int* 1998; 11 Suppl 1: 3-4

Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, Maddox AN, Kahan BD. De novo hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Surgery* 1985; 98: 54-62.

Vella JP, Sayegh MH. Maintenance pharmacological immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Postgrad Med* 1997; 73: 386.

Vincenti F, Kirkman R, Light S et al. Interleukin-2 receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338:161.

Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775-82.

Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Bohler T, Hauser I, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 696-700.

Walker RG, D'apice AJF. Azathioprine and steroids. Em Morris PJ (ed). *Kidney Transplantation – Principles and Practice*. (3rd Edition). Philadelphia, Saunders 1988; 319-341.

Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70 Suppl 41-45.

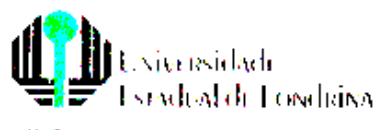
Winde G, Dietl KH, Raidt H, Buchholz B, Lison AE, Bunte H. Use of orthoclone OKT3 as treatment of acute renal allograft rejection and as first-line therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20 Suppl 6: 7-89.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Adodoa LYC et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New Engl J Med* 2001; 341: 1725-30.

Woo, YM, Jardine AG, Clark AF, MacGregor MS, Bowman AW, Macpherson SG et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 1999; 55: 692-9.

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO NORTE DO PARANÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CEP 033/02

Londrina, 15 de abril de 2002.

Ao Sr. Dr.
Prof. Waldir Eduardo Garcia
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Londrina
Nesta

Prezado Senhor,

O Comitê de Ética em Pesquisa analisou e **aprovou** o Projeto de Pesquisa **"ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE ENXERTOS E RECEPTORES DE 188 TRANSPLANTES RENAIIS REALIZADOS EM CASCAVEL-PR, ENTRE 1985 E 2001"**, bem como o Termo de Compromisso que está de acordo com a Resolução 196/96-CNS

Atenciosamente,

Dr. Marcos Mendes Freitas de Campos
Comitê de Ética em Pesquisa
Coordenador

ANEXO 2 - CRITÉRIOS DE DISTRIBUIÇÃO DE RINS PARA TRANSPLANTES NO PARANÁ SEGUNDO A CENTRAL DE TRANSPLANTES DO PARANÁ (CET-PR)

Crítérios de distribuição de rins para transplante no estado do Paraná conforme normas da Central de Transplantes do Paraná (CET-PR):

A distribuição de rins será através de critérios imunológicos associados a tempo de lista de espera.

A lista única estadual é composta de listas regionalizadas, contemplando quatro (4) macrorregiões, definidas de acordo com as referências de assistência já adotadas pela população: Curitiba, Londrina, Maringá e Cascavel.

A distribuição estadual contemplará aqueles receptores que pontuem quatro (4) ou mais compatibilidades HLA, sendo obrigatoriamente 1B e 1 DR. Na ocorrência de 6 (seis) compatibilidades HLA, este paciente fica em 1º lugar na listagem. Deverão ser respeitados os critérios de identidade e compatibilidade ABO já definidos (exclusivamente B para AB), além do tempo de inscrição dos receptores.

A lista para distribuição regional é constituída a partir das compatibilidades HLA identificadas, associadas ao tempo de lista de espera.

A falta de acesso para realização de diálise continua como uma prioridade. A inclusão dos pacientes nesse critério deve ser feita por escrito a CET-PR, através do documento "Prioridade para Transplante de Rim". Esses pacientes são colocados nas primeiras posições da lista, abaixo dos pacientes com 6 compatibilidades HLA, independente da compatibilidade HLA com o doador. A ordem na lista de espera, quando da ocorrência de mais de um paciente em prioridade, será dada pela data de recebimento do pedido na CET-PR.

Em relação à idade do receptor, todos os receptores abaixo de 16 anos são considerados como pacientes pediátricos, tendo precedência na lista

estadual, após as prioridades (HLA 6 antígenos e falta de acesso para diálise), desde que tenham ABO idêntico e que tenham HLA com 2 (duas) compatibilidades. Esta indicação decorre das questões clínicas associadas à hemodiálise em pediatria. Todos os casos em lista de espera da pediatria serão submetidos à avaliação da equipe de transplante vinculada (condição clínica e compatibilidade HLA), para posterior decisão se concorrem ou não ao crossmatch.

A associação das listas estadual e regional, das prioridades e dos casos pediátricos deverá conter um total de 10 pacientes, que concorrerão ao crossmatch, sendo que os 2 (dois) primeiros pacientes com exames negativos receberão os rins para transplante.

Devido ao achado de grandes diferenças entre a captação e o recebimento de rins para transplantes, visando adotar critérios mais justos de distribuição junto as equipes que captaram os referidos órgãos, é proposto um critério adicional de pontuação para as equipes, a seguir.

Foi definido também que após contempladas as prioridades (HLA 6 antígenos e falta de acesso a diálise) a equipe que realize 3 (três) retiradas de rins, tem na sua 4ª retirada os rins distribuídos exclusivamente para pacientes de seu serviço, ordenados por compatibilidade HLA e tempo de lista (lista restrita), após as suas prioridades e seus casos pediátricos. Os 2 (dois) primeiros pacientes da lista com crossmatch negativo recebem os rins para transplante. No caso da equipe não ter disponibilidade para realizar os dois transplantes simultaneamente, a lista para crossmatch será composta com a inclusão dos serviços de transplantes da Região.

Para que os pacientes possam concorrer ao crossmatch, devem ter soro atualizado no laboratório, ou seja, colhido nos últimos dois meses, e também tenham no laboratório três amostras, colhidas no intervalo mínimo de seis meses

(soro histórico). Quanto a pacientes em situação de prioridade, entrarão em lista com apenas uma amostra de soro, desde que no prazo de validade (2 meses).

As equipes devem manter atualizadas as informações referentes à evolução clínica dos pacientes transplantados de rim, através do envio do formulário específico da CET-PR.

ANEXO 3 – ANÁLISE UNIVARIADA PARA O TEMPO DE SOBREVIDA DO ENXERTO, CENSURANDO-SE ÓBITO COM RIM FUNCIONANTE

Variável	Categoria	OR	IC 95%		Valor de p
Doador	Vivo idêntico				
	Vivo não idêntico	1,159	0,591	2,276	0,4295
	Cadáver	1,546	0,734	3,256	0,2512
Idade	≤ 40				
	> 40	1,066	0,592	1,922	0,8312
Tempo de diálise	≤ 12				
	> 12	1,247	0,716	2,172	0,4356
NTA	Não				
	Sim	3,504	1,974	6,221	< 0,0001
RA	Não				
	Sim	5,247	2,802	9,826	< 0,0001
Imunossupressão	Dupla				
	Tripla	1,594	0,879	2,890	0,1247

ANEXO 4 – REGRESSÃO DE COX: ANÁLISE MULTIVARIADA DO TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO, CENSURANDO-SE ÓBITO COM RIM FUNCIONANTE.

Categoria	Variável	Modelo completo			
		OR	IC 95%		Valor de p
Doador	Vivo idêntico				
	Vivo não idêntico	1,100	0,490	2,467	0,8172
	Cadáver	0,510	0,189	1,379	0,1846
Idade	≤ 40				
	> 40	1,042	0,548	1,979	0,9005
Tempo de diálise	≤ 12				
	> 12	1,271	0,714	2,262	0,4143
NTA	Não				
	Sim	3,744	1,667	8,406	0,0014
RA	Não				
	Sim	4,520	2,339	8,736	< 0,0001
Imunossupressão	Dupla				
	Tripla	1,061	0,480	2,346	0,8833