

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA**

KARLA CUSINATO HERMANN

**RESULTADOS DA DISTRIBUIÇÃO DE
RINS POR COMPATIBILIDADE HLA NA
SOBREVIDA DO ENXERTO PROVENIENTE
DE DOADOR FALECIDO**

Porto Alegre

2013

KARLA CUSINATO HERMANN

**RESULTADOS DA DISTRIBUIÇÃO DE RINS POR COMPATIBILIDADE HLA NA
SOBREVIDA DO ENXERTO PROVENIENTE DE DOADOR FALECIDO**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. David Saitovitch

Porto Alegre

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

H552r Hermann, Karla Cusinato

Resultados da distribuição de rins por compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto proveniente de doador falecido / Karla Cusinato Hermann. – Porto Alegre, 2013.

83 f.: il. tab.

Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciência da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia) – Faculdade de Medicina, PUCRS.

Orientador: Dr. David Saitovitch

1. Transplante de Rim. 2. Histocompatibilidade. 3. Análise de Sobrevida. I. Saitovitch, David. II. Título.

CDD 617.4610592

**Bibliotecária Responsável:
Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441**

KARLA CUSINATO HERMANN

**RESULTADOS DA DISTRIBUIÇÃO DE RINS POR COMPATIBILIDADE HLA NA
SOBREVIDA DO ENXERTO PROVENIENTE DE DOADOR FALECIDO**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em 25 de março de 2013.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Domingos Otávio D'Avila – PUC/RS

Prof. Dr. Carlos Abaeté de Los Santos – PUC/RS

Profa. Dra. Maria de Lourdes Drachler – ULBRA/RS

Porto Alegre

2013

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. David Saitovitch, pela oportunidade de concretizar mais um sonho, por acreditar em meu potencial, pelas inestimáveis sugestões e pelos grandes ensinamentos sobre a vida.

Aos meus familiares, Marieta Isolina C. Hermann, Henrique C. Hermann, Lindóia Cusinato, pelo incentivo e por participarem de mais uma conquista.

Ao meu noivo, José Roberto dos Santos, pelo carinho e pela compreensão das minhas escolhas.

Aos preceptores do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, e em especial, ao Dr. Domingos Otávio L. D'Avila, ao Dr. Carlos Eduardo P. de Figueiredo, ao Dr. Ivan Carlos F. Antonello e a Dr^a Bartira Ercília P. da Costa, pela disposição e generosidade em contribuir para minha formação.

Aos médicos do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas, e em especial, ao Dr. Carlos Abaeté de Los Santos, ao Dr. Moacir Traesel, ao Dr. Leonardo Kroth e ao Dr. Fernando M. Tettamanzy, pela ótima convivência e pelas preciosas informações.

Aos colegas de curso, e em especial, a Alessandra M. Bender, a Arthur S. Lazaretti, a Catherine S. Isoppo, a Marisa Vieira, a Matias Vieira e, sobretudo, a Annerose Barros, pela amizade, generosidade e pelo incentivo em todas as horas.

Aos funcionários administrativos do Serviço de Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Márcia Souza, Vera Klug e Thiago Mota, pela atenção e presteza das informações necessárias para a construção do banco de dados.

Aos profissionais da Central de Transplantes do Estado do Rio Grande do Sul, e em especial, a Dr^a Rosana Reis Nothen, minha maior incentivadora e fiel amiga, a Dr^a Sandra R. dos Santos e a A. S. Naida G. Machado, pelo inestimável auxílio na construção do banco de dados.

A amiga de todas as horas, Marivone Piccini, pelo incentivo e amizade.

Ao meu sempre fiel amigo e parceiro de trabalho, Fernando Pagnussato, pela lucidez, pelos conselhos e pelo apoio sempre manifestados.

Ao Dr. Cristiano Augusto Franke, coordenador da equipe em que trabalho, por compreender meu momento acadêmico.

Às minhas colegas de hospital, Enf^a Maria Conceição Proença e Enf^a Célia Mariana de Souza, pelo incentivo no ingresso e conclusão do curso escolhido.

Ao Biol. Néelson Alexandre Kretzmann Filho, pela dedicação na análise estatística.

E, finalmente, agradeço a todos que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e que aqui não foram citados.

**“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.”**

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: Sabe-se que a compatibilidade HLA melhora de forma geral os resultados dos transplantes. No Rio Grande do Sul a partir de 2001 iniciou-se a transplantar baseado em compatibilidade HLA entre doador e receptor, mas os resultados desta mudança de política ainda não são conhecidos no meio pesquisado. **Objetivo:** Conhecer os resultados, no meio pesquisado, dos transplantes de rins provenientes de doadores falecidos feitos com distribuição conforme compatibilidade HLA, bem como a associação destes resultados com os outros fatores de risco para perda do enxerto e óbito do paciente. **Método:** Estudo de coorte histórica, em um único centro, envolvendo 315 pacientes transplantados com rins provenientes de doadores falecidos. Foram avaliados os resultados dos transplantes ocorridos de maio de 2001 a maio de 2011 através das curvas das sobrevidas global e por compatibilidade HLA do enxerto e do paciente em 5 anos, assim como foram analisados os fatores de risco para perda de enxerto e óbito do paciente. Para as curvas de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e as comparações entre elas foram realizadas com o teste Log Rank. Para as análises uni e multivariadas dos fatores de risco associados aos desfechos foi utilizado o método de Regressão de Cox. **Resultados:** Em 5 anos a sobrevida global do enxerto foi de 69,8% e do paciente foi de 82,1%. No meio estudado não foi possível demonstrar que a compatibilidade HLA foi um fator de risco para perda do enxerto ou óbito do paciente. Nas análises multivariadas apenas a idade do receptor mostrou-se associada ao óbito (HR 1,033/p=0,023) e a perda de enxerto foi relacionada às complicações vasculares e endócrinas (HR 2,388/p=0,001 e HR 0,283/p=0,014, respectivamente). **Conclusão:** Os resultados demonstraram uma sobrevida do enxerto e do paciente em 5 anos satisfatória sendo comparável ao observado internacionalmente. Para demonstrar que a compatibilidade HLA possa ter relação com a sobrevida do enxerto e do paciente será necessário uma amostra maior. As complicações vasculares e endócrinas mostraram ter associação com a sobrevida do enxerto e a idade do receptor mostrou-se relacionada à sobrevida do paciente.

Descritores: Transplante de rim, Histocompatibilidade, Análise de sobrevida

ABSTRACT

Background: Kidney transplantation is recognized as the best form of treatment for patients needing renal replacement therapy, significantly improving the quality of life of patients and reducing mortality rates. It is known that the HLA compatibility improves the outcome of transplantations. In Rio Grande do Sul until 2001 transplant based on HLA compatibility between donor and recipient, but the results of this policy change are not yet known in the researched. **Objective:** Knowing the results in the researched of kidney transplants from deceased donors performed with HLA compatibility distribution as well as the association of these findings with other risk factors for graft loss and patient death. **Method:** A historical cohort study in a single center, involving 315 patients transplanted with kidneys from deceased donors. We evaluated the results of transplants occurred from May 2001 to May 2011 through the curves and overall survival by HLA compatibility and graft patient in 5 years, as well as analyzed the risk factors for graft loss and patient death. For survival curves, we used the Kaplan-Meier method and comparisons between them were made with the log rank test. For univariate and multivariate analysis of risk factors associated with the outcomes we used the method of Cox Regression. **Results:** 5-year overall survival of the graft was 69.8% and the patient was 82.1%. In this study could not demonstrate that HLA compatibility was a risk factor for graft loss or patient death. In multivariate analysis only recipient age was associated with death (HR 1.033 / $p = 0.023$) and graft loss was related to vascular and endocrine complications (HR 2.388 / $p = 0.001$ and HR 0.283 / $p = 0.014$, respectively). **Conclusion:** The results showed a graft survival and patient satisfaction in five years is comparable to that observed internationally. To demonstrate that the HLA can be related to graft survival and patient will need a larger sample. Vascular and endocrine complications have shown association with graft survival and recipient age was related to patient survival.

Descriptors: Kidney transplantation, Histocompatibility, Survival analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Diagrama 1	Demonstrativo da amostra	24
Figura 1	Curva de sobrevida do enxerto	34
Figura 2	Curva de sobrevida do enxerto por compatibilidade HLA	34
Figura 3	Curva de sobrevida do paciente	35
Figura 4	Curva de sobrevida do paciente por compatibilidade HLA	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos receptores	29
Tabela 2	Características dos doadores	30
Tabela 3	Características dos transplantes	31
Tabela 4	Complicações ocorridas após o transplante	32
Tabela 5	Imunossupressão de indução e inicial	33
Tabela 6	Regressão de Cox com análise univariada e multivariada para os fatores de risco associados com a perda de enxerto	37
Tabela 7	Regressão de Cox com análise univariada e multivariada para os fatores de risco associados com o óbito	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AZA – Azatioprina

CPH – Complexo Principal de Histocompatibilidade

CSA – Ciclosporina

CTRS – Central de Transplantes do Estado do Rio Grande do Sul

CTS – *Collaborative Transplantation Service*

EP – Erro Padrão

FRE – Função Retardada do Enxerto

HLA – *Human Leukocyte Antigens* (Antígenos Leucitários Humanos)

HLA-A – Antígeno Leucocitário Humanos loco A

HLA-B – Antígeno Leucocitário Humanos loco B

HLA-C – Antígeno Leucocitário Humanos loco C

HLA-DP – Antígeno Leucocitário Humanos loco DP

HLA-DQ – Antígeno Leucocitário Humanos loco DQ

HLA-DR – Antígeno Leucocitário Humanos loco DR

HR – Hazard Ratio

HSL – Hospital São Lucas

IC – Intervalo de Confiança

MM – *Mismatches*

MPA – *Mycophenolic Acid*

NCE – Nefropatia Crônica do Enxerto

NTA – Necrose Tubular Aguda

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PRA – *Painel Reactive Antibody*

PRED – Prednisona

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RA – Rejeição Aguda

RDI – Razão de Densidade de Incidências

SPSS – *Statistical Program for Social Sciens*

SRTR – *Scientific Registry of Transplants Recipients*

SSO – *Sequence-Specific Oligonucleotide*

SSP – *Sequence-Specific Primers*

TAC – Tacrolimus

USRDS – *United States Renal Data System*

SUMARIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	16
2. OBJETIVOS	21
2.1. Objetivo Geral	21
2.2. Objetivos Específicos	21
3. METODOLOGIA	22
3.1. Materiais e Métodos	22
3.2. Delineamento	22
3.3. População e Amostra	23
3.4. Variáveis Principais	24
3.5. Análise	26
3.6. Ética	27
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÕES	46
BIBLIOGRAFIA	47
APÊNDICES	56
Apêndice A – Artigo Submetido	57
Apêndice B – Comprovação da Submissão do Artigo	78
Apêndice C – Instrumento de Coleta de Dados	79

Apêndice D – Justificativa de Não Apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	80
ANEXOS	81
Anexo A – Aprovação do Comitê Científico	82
Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética	83

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A doença renal crônica é um problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas de diferentes raças e etnias (Levey *et al.*, 2007; National Kidney Foundation, 2012). Apesar de não existir cura para a falência renal total há tratamento através da terapia renal substitutiva ou transplante renal (National Kidney Foundation, 2002).

O transplante renal é reconhecido como a melhor forma de tratamento para os pacientes que necessitam de terapia de substituição renal, melhorando de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a taxa de mortalidade (Fresnedo *et al.*, 2008; Collins *et al.*, 2005; Gentil *et al.*, 2009; Fonseca *et al.*, 2011). Dados americanos registram que em 2010 ocorreram 17.778 transplantes renais com uma lista de espera de 75.807 pacientes (United States Renal Data System, 2012). No Brasil, no mesmo ano, ocorreram 4.630 transplantes renais com uma lista de espera de 34.640 pacientes (Medina-Pestana *et al.*, 2011).

Após muitas tentativas sem resultados expressivos nos transplantes, Alex Carrel, no início do século XX, desenvolveu técnicas de anastomose vascular que permitiram tornar as fantasias uma breve realidade, já que, apesar do sucesso cirúrgico dos implantes, por razões desconhecidas, os organismos hospedeiros acabavam por rejeitá-los. O primeiro transplante renal bem sucedido foi realizado por Joseph Murray em 1954 em Boston entre gêmeos idênticos (Linden, 2009; Morris, 2004).

Esta experiência evidenciou a necessidade de alguma semelhança genética entre doador e receptor para o sucesso dos transplantes. No final dos anos 40, Peter Medawar, melhorou o entendimento da rejeição através do resultado de uma pesquisa que identificou a importância da imunidade celular no mecanismo de rejeição dos enxertos, o que permitiu o desenvolvimento de protocolos de imunossupressão com conseqüente redução da rejeição aguda e aumento da sobrevida de enxerto (Tilney, 2000).

Os transplantes ganharam um grande impulso na década de 60 com o uso da azatioprina e corticóides que assim como o advento da ciclosporina, em 1978, foram um divisor de águas em relação à sobrevivência dos enxertos. Este fato, aliado ao surgimento de melhores soluções de preservação na década de 80, permitiu maior ousadia na transplantação de órgãos (Nothen, 2006).

A escassez de órgãos para transplante constitui o fator limitante e fundamental desta terapêutica (Matesanz, 2004). A demanda cresce de maneira exponencial à medida que melhoram os resultados de sobrevida, e, portanto da possibilidade de que se beneficie um número cada vez maior de pacientes. Nesse sentido, alguns autores chamam a atenção para o desenvolvimento de estratégias que tornem maior o número de rins disponíveis para transplante (Baskin-Bey e Nyberg, 2008).

O transplante renal com doador vivo oferece bons resultados na sobrevida do enxerto e do paciente (Tong *et al.*, 2012; Delanaye *et al.*, 2012). Embora existam, nos diversos países, diferentes políticas de estímulo à doação de órgãos provenientes de doadores vivos, aparentados ou não, a doação de órgãos advindos de doadores em morte encefálica é consensual como prática recomendada pelas políticas de saúde pública, e aceita em praticamente todo o mundo (Gentil *et al.*, 2009; Dominguez-Gil *et al.*, 2011).

No Brasil, após a constatação da morte encefálica, os familiares devem ser consultados sobre a possibilidade de doação de órgãos e tecidos, pois a forma da manifestação da família é o consentimento informado. Somente depois de documentado este desejo familiar é que se procede com o reconhecimento da viabilidade do órgão doado. Provas de compatibilidade devem ser realizadas a fim de alocar o rim para o receptor mais adequado (Brasil, 2009).

Por muitos anos a distribuição de rins para transplante no Brasil seguia os preceitos da Sociedade Brasileira de Nefrologia levando em consideração apenas a identidade do tipo sanguíneo pelo sistema ABO, a prova cruzada negativa para determinar se o receptor possui anticorpos contra o potencial doador e o tempo de espera em lista de transplante. Apesar de a legislação brasileira prever desde 1998, apenas em 2001 o sistema nacional passou a levar em conta também na

distribuição de rins para transplante a compatibilidade do sistema HLA - abreviatura da expressão inglesa "Human Leukocyte Antigens" ou "Antígenos Leucocitários Humanos", nome do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH) em humanos (Garcia *et al*, 2006; Brasil, 1998).

O CPH foi descoberto em 1937 por Peter Gorer durante um estudo de transplante em ratos. O correspondente humano, o antígeno leucocitário, foi identificado em 1958 por Jean Dausset. Estes antígenos de histocompatibilidade são glicoproteínas presentes na membrana celular, são codificados por genes localizados no braço curto do cromossomo 6 com importância no desenvolvimento de doenças imunes e responsáveis pela rejeição de órgãos e tecidos transplantados (Turner, 2004; Thorsby, 2009).

As moléculas HLA são divididas em classe I (HLA-A, -B e -C), classe II (HLA-DR, -DQ e -DP) e classe III com base na sua estrutura e na função de resposta imunológica. Os primeiros dados sugerindo a correlação entre compatibilidade HLA e sobrevida de enxerto renal foi apresentada por Terasaki em 1965. Nos anos 70 foi aceito que a sobrevida de rins transplantados HLA idênticos era superior que outras combinações. O HLA-A e o HLA-B (os chamados antígenos Classe I) e DR (antígeno Classe II) são o foco principal para verificação de correspondência (Van Rood *et al.*, 1968; Opelz *et al.*, 1999; Turner, 2004; Tinckam, 2009; Thorsby, 2009).

No passado, era necessário que receptor e doador tivessem o mesmo HLA para que o transplante pudesse ser realizado com segurança. Com o avanço das drogas imunossupressoras, tornou-se possível realizar o transplante renal em pessoas que não são HLA idênticas, mas que apresentam algum grau de similaridade. A compatibilidade HLA entre doador e receptor é considerada um dos fatores importantes que determinam a sobrevida do enxerto (Opelz, 2001; Thorsby, 2009).

A tipagem HLA segue pontuação específica pelo método de incompatibilidade dos *loci* (chamado *mismatch*) e quanto maior a pontuação, menor a compatibilidade entre receptor e doador. É possível haver entre zero e seis incompatibilidades de HLA entre doador e receptor, considerando que a tipagem rotineira do HLA envolva apenas alelos dos locos HLA-A, HLA-B e HLA-DR. Estudos sugerem que a

sobrevida do enxerto é crescente à medida que se aumenta o número de concordâncias HLA em transplantes com doador falecido, mostrando a influência da compatibilidade HLA na sobrevida tardia do transplante renal (Turner, 2004; Silva *et al.*, 2010; Abbas *et al.*, 2005; Acton, 2001; Opelz e Dohler, 2007).

O registro americano de transplantes, *Scientific Registry of Transplants Recipients* (SRTR) revelou que em 2004 a sobrevida do enxerto renal era cerca de 89% em 1 ano e 66% em 5 anos e a sobrevida do paciente correspondia a 94,5% em 1 ano e 81% em 5 anos (Port *et al.*, 2005). O *United States Renal Data System* (USRDS) relata em 2010 a possibilidade de falha do enxerto proveniente de doador falecido em 1 ano é de 9,1% e 5 anos de 29,5% (United States Renal Data System, 2012). Em recente estudo brasileiro a sobrevida do enxerto de rins provenientes de doador falecido em 1 ano era de cerca de 83,5% e em 2 anos de 80,3% e a sobrevida do paciente em 1 ano era de 90,7% e em 2 anos de 88,3% (Harada *et al.*, 2009).

O *Collaborative Transplant Study* (CTS), através de um estudo multicêntrico realizado com 135.970 transplantados em 41 países, demonstrou que a sobrevida do enxerto em 5 anos associada à compatibilidade HLA-A, -B e -DR estava diretamente relacionada ao número de compatibilidades HLA, ou seja, quanto maior o número de compatibilidades, maior a sobrevida do enxerto (Opelz e Dohler, 2007).

Estudos associam além da compatibilidade HLA, outros fatores de risco para a sobrevida do enxerto pós-transplante renal. Causas relacionadas como idade do doador (Resende *et al.*, 2009; Emiroglu *et al.*, 2005; Laging *et al.*, 2012; Lim *et al.*, 2012), causa de morte encefálica do doador (Lee *et al.*, 2010; Zukowski *et al.*, 2009; Marconi *et al.*, 2011), última creatinina sérica do doador (Port FK, 2005; Bragg-Gresham *et al.*, 2002), sensibilização por reatividade contra painel de linfócitos (Mansour *et al.*, 2001; Dubois *et al.*, 2002; Basu *et al.*, 2011), função retardada do enxerto (Yarlagadda *et al.*, 2008; Perico, 2004; Bronzatto *et al.*, 2009) e tempo de isquemia fria (Mikhalski *et al.*, 2008; Elgueta *et al.*, 2010; Salahudeen e May, 2008; United Network for Organ Sharing, 2012; Scientific Registry of Transplant Recipients, 2012).

Em virtude do expressivo número de estudos sobre a temática, sabe-se que a compatibilidade HLA e diversos fatores de risco interferem no resultado dos transplantes. Por isso este estudo pretende conhecer, no meio estudado, os resultados dos transplantes de rins provenientes de doadores falecidos feitos com distribuição conforme compatibilidade HLA e os fatores de risco associados à perda do enxerto e óbito do paciente. Especialmente se considerarmos o fato de que, no Rio Grande do Sul, a distribuição de rins por critério de histocompatibilidade entre doador e receptor iniciou em 2001 e poderemos desta forma realizar uma avaliação desta mudança de política por um período de 10 anos de transplantes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Conhecer no meio estudado, os resultados dos transplantes de rins provenientes de doadores falecidos feitos com distribuição conforme compatibilidade HLA.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Avaliar a sobrevida global do enxerto renal;
- b) Avaliar a sobrevida do enxerto renal por grau de compatibilidade HLA;
- c) Avaliar a sobrevida global do paciente;
- d) Avaliar a sobrevida do paciente por grau de compatibilidade HLA;
- e) Analisar a influência de outros fatores de risco na sobrevida do enxerto;
- f) Analisar a influência de outros fatores de risco na sobrevida do paciente.

3. METODOLOGIA

3.1. Materiais e Métodos

Os dados foram coletados nos registros de pacientes submetidos a transplante de rins provenientes de doadores falecidos no período de maio de 2001 a maio de 2011, no Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Também foram realizadas coleta de dados nos registros dos respectivos doadores falecidos, deste mesmo período, na Central de Transplantes do Rio Grande do Sul (CTRS).

A escolha pelo acompanhamento de resultados de transplantes realizados com rins provenientes de doadores falecidos é explicada pelo fato de termos a intenção de trabalharmos apenas com um cenário, que, no acaso, tem sido relacionado com um resultado menos favorável para esta terapêutica.

A fixação do período do estudo se deve ao fato de que a distribuição de rins por compatibilidade HLA no Rio Grande do Sul iniciou em maio de 2001 e da intenção de avaliar uma década de resultados de transplantes com distribuição de rins de doadores falecidos com a compatibilidade HLA. A data final do levantamento de dados foi escolhida para que pudessemos ter um seguimento mínimo de 1 ano pós-transplante.

As sobrevidas do enxerto e do paciente foram acompanhadas até o 60º mês pós-transplante (5º ano), nos casos em que foi possível. Escolhemos o limite de 5 anos, para que pudessemos contabilizar integralmente um maior número de acompanhamentos completos.

As informações coletadas foram anotadas em formulário desenvolvido para o estudo (Apêndice C) e posteriormente repassadas para planilha do aplicativo Excel (2007).

3.2. Delineamento

Estudo de coorte histórica não contemporânea.

3.3. População e Amostra

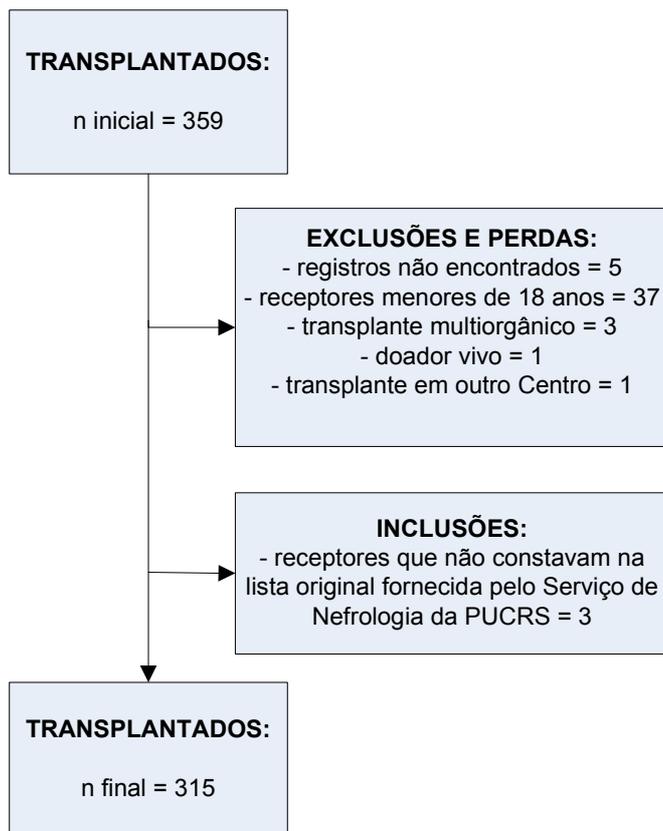
O programa de transplante renal do HSL da PUCRS iniciou em abril de 1978 e realizou até o presente momento, janeiro de 2013, cerca de 1200 transplantes em pacientes adultos e pediátricos com órgãos provenientes de doadores vivos e falecidos.

Para este estudo os critérios de inclusão foram todos os pacientes do referido hospital que foram submetidos a transplantes de rins provenientes de doadores falecidos ocorridos no período de maio de 2001 a maio de 2011, incluindo os re-transplantes que foram considerados novos sujeitos de pesquisa.

Já os critérios de exclusão foram todos os pacientes transplantados renais do hospital citado menores de 18 anos, pacientes com registros incompletos e com transplante de múltiplos órgãos.

O total de pacientes transplantados com rins provenientes de doadores falecidos no período referido foi de 359. Destes, foram excluídos 47 transplantados por não preencherem os critérios de inclusão e 03 transplantados foram acrescentados por não constar na lista original fornecida pelo Serviço de Nefrologia do HSL da PUCRS conforme o descrito no Diagrama 1. Portanto, o total de pacientes, nesta pesquisa, foi de 315.

Diagrama 1 – Demonstrativo da amostra



3.4. Variáveis Principais

As variáveis preditoras estudadas foram relativas ao:

Receptor: idade, sexo, raça, causa da doença renal terminal, tipo de diálise, tipagem HLA, painel de reatividade contra os antígenos do sistema HLA, complicações cirúrgicas, complicações clínicas e esquema de imunossupressão.

Doador: idade, sexo, raça, causa da morte encefálica, última creatinina sérica e tipagem HLA.

Transplante: tempo de isquemia fria e número de incompatibilidades HLA.

As complicações cirúrgicas foram classificadas como: *vasculares* (trombose, sangramento, hematoma, fístula); *urológicas* (reimplante ureteral, laceração vesical, anastomose ureto-vesical, estenose de uretra, hidrocele); *infecções* (peritonite,

ferida operatória); *locais* (deiscência, evisceração, hérnia, linfocele, coleções) e *outras*.

As complicações clínicas foram classificadas em: *função retardada do enxerto*; disfunção do enxerto: *necrose tubular aguda*, *nefrotóxicas*, *rejeição aguda* e *nefropatia crônica do enxerto*; *infecções* (citomegalovírus, herpes, pielonefrite de enxerto, tuberculose, papiloma vírus, trato urinário, aspergillus, estomatite, sepse, toxoplasmose cerebral); *endócrinas* (diabete mellitus, eritrocitose, desnutrição, hiperparatireóide, hiperplasia de tireóide, anorexia, paratireóide, hipertireoidismo); *ósseas* (osteoporose); *cardiovasculares* (hipertensão, trombose venosa profunda, angina, acidente vascular isquêmico, infarto agudo do miocárdio, derrame pericárdico, obstrução de membros inferiores, edema agudo de pulmão, congestão pulmonar, acidente vascular encefálico hemorrágico, dislipidemia); *neoplásicas*; *digestórias* (úlcera, colelitíase); *hematológicas* (plaquetopenia, púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica, aplasia de medula) e *outras*.

A Função Retardada do Enxerto (FRE) é definida como a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante (Yarlagadda *et al.*, 2008). A Necrose Tubular Aguda (NTA), a Nefrotoxicidade, a Rejeição Aguda (RA) e a Nefropatia Crônica do Enxerto (NCE) foram confirmadas por biópsia.

As variáveis de desfecho consideradas foram: retorno á diálise por falência total do enxerto e óbito do paciente. A sobrevida do enxerto e sobrevida do paciente foi considerada no 60º mês (5º ano) pós-transplante.

A tipagem HLA foi realizada por método sorológico ou, mais recentemente, por reação em cadeia da polimerase (PCR) por *Sequence-Specific Primers* (SSP) ou por *Sequence Specific Oligonucleotide* (SSO). É possível haver entre zero e seis incompatibilidades (mismatches) de HLA entre doador e receptor, considerando a tipagem rotineira de HLA-A, -B e -DR (Abbas e Lichtamn, 2005).

A avaliação da reatividade contra painel de linfócitos (*Painel Reactive Antibody*, PRA), foi realizada por ensaio imunoenzimático ELISA ou por citometria de fluxo. A classificação, de acordo com a porcentagem de PRA, é em não-

sensibilizado, sensibilizado e altamente sensibilizados, expressos, respectivamente como < 10%, 11-50% e > 50% (Abbas e Lichtamn, 2005).

A creatinina sérica foi determinada por química seca em método automático. Os níveis recomendados de creatinina para doação de rins para transplante é 1,5 mg/dL (Westphal et al, 2011).

Os precursores do ácido micofenólico utilizados na imunossupressão foram o Micofenolato Mofetil e o Micofenolato Sódico. Na terapia de indução foi usado o anticorpo policlonal de coelho antitimócito humano (Timoglobulina) ou o anticorpo monoclonal quimérico anti-receptor de interleucina-2 (Basiliximab).

3.5. Análise

Os dados foram analisados com o programa Statistical Program for Social Sciens (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para Windows na versão 20.0. Foi considerado significativo valores de $p < 0,05$.

Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov Z para verificar a distribuição das variáveis contínuas. Estas variáveis foram expressas como média e desvio padrão (paramétricas) e mediana e intervalo interquartil (não paramétricas). As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. Para a comparação entre as variáveis contínuas foi utilizado o Teste t de Student e Mann Whitney. Para a comparação entre as variáveis categóricas, o Teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

Para a curva de sobrevida global e a relação com as variáveis foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As comparações na curva de sobrevida foram realizadas com o teste Log Rank e para a análise univariada e multivariada dos fatores de risco associados aos desfechos foi utilizado o método de Regressão de Cox. Apenas as variáveis que apresentaram $p < 0,2$ na análise univariada foram utilizadas na análise multivariada.

3.6. Ética

Quanto aos aspectos éticos foram observados os pressupostos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Essa resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e aos Estados.

Estudos retrospectivos não necessitam de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, portanto foi utilizado o Termo para Compromisso para Utilização de Dados (Apêndice D). De qualquer forma, não será possível fazer a identificação dos transplantados nem dos doadores de órgãos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê Científico (Anexo A) e Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo B) da PUCRS sob o nº 11/05599.

4. RESULTADOS:

De maio de 2001 a maio de 2011, um total de 315 receptores de rim provenientes de doadores falecidos que preencheram os critérios de inclusão participaram deste estudo. Destes, foi possível obter os dados do próprio receptor, do doador, do transplante e da imunossupressão. Como 13 receptores não tiveram seus registros de seguimento encontrados eles foram incluídos apenas para as análises iniciais de caracterização da amostra, com isso, 302 transplantados tiveram suas evoluções pós-transplante analisadas. Outros 30 receptores não tiveram seguimento completo por motivo de transferência para outros centros, mas foram considerados para análise enquanto estiveram em acompanhamento no HSL/PUCRS.

Características dos receptores, doadores e transplantes

Os receptores eram preponderantemente brancos (81,5%) e com distribuição semelhante em relação ao gênero (151 do sexo feminino e 164 do sexo masculino). A média de idade dos receptores foi de $48,8 \pm 12,7$ anos, sendo a mínima de 18 anos (fixada nos critérios de inclusão) e a máxima de 75 anos. A etiologia da doença renal terminal na maioria dos casos não era conhecida (32,6%). Das causas conhecidas as mais prevalentes foram Hipertensão Arterial (17,8%), Rins Policísticos (12,7%) e Glomerulopatias (9,2%). A modalidade dialítica mais utilizada, 79,9%, para pacientes em lista de espera para transplante foi a hemodiálise e 10,5% apresentaram alto grau de sensibilização aos antígenos HLA (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos receptores (n=315)

Variável	Valor
Raça branca: n (%)	257 (81,5)
Sexo feminino: n (%)	164 (52,0)
Faixa etária (anos): n (%)	
18 – 29	25 (7,9)
30 – 39	58 (18,4)
40 – 49	66 (20,9)
50 – 59	101 (32,0)
60 – 69	47 (14,5)
70 ou mais	17 (5,3)
Desconhecida	1 (0,3)
Causas da doença renal terminal: n (%)	
Diabetes Mellitus	24 (8,2)
Hipertensão Arterial	52 (17,8)
Rins Policísticos	37 (12,7)
Glomerulopatia	27 (9,2)
Outros	72 (24,7)
Desconhecida	103 (32,6)
Tipo de diálise: n (%)	
Hemodiálise	211 (79,9)
Diálise Peritoneal	53 (20,1)
Preemptivo	5 (1,5)
Desconhecido	46 (14,6)
PRA: n (%)	
≤ 10%	244 (77,5)
11 - 50%	38 (12,0)
> 50%	33 (10,5)

PRA, Painel Reactive Antibody (reatividade contra painel de linfócitos).

Os doadores eram, na maioria, brancos (73,9%), do sexo masculino (55,8%), com mediana de idade de 46 (30-54) anos, mínima de 5 e máxima de 74 anos. A maior parte dos doadores teve como causa da morte encefálica eventos não traumáticos (61,5%) e 42,3% dos doadores apresentaram à última creatinina sérica alta (Tabela 2).

Tabela 2: Características dos doadores (n=315)

Variável	Valor
Raça branca: n (%)	233 (73,9)
Sexo masculino: n (%)	176 (55,8)
Faixa etária (anos): n (%)	
0 – 9	2 (0,6)
10 – 19	20 (6,3)
20 – 29	55 (17,4)
30 – 39	34 (10,7)
40 – 49	75 (23,8)
50 – 59	89 (28,2)
60 – 69	36 (11,4)
70 ou mais	3 (0,9)
Desconhecida	1 (0,3)
Causas da morte encefálica: n (%)	
Traumática	119 (38,0)
Não Traumática	194 (61,5)
Desconhecida	2 (0,6)
Última creatinina sérica (mg/dL): n (%)	
≤1,5	180 (57,7)
>1,5	132 (42,3)
Desconhecida	3 (0,9)

Conforme apresentado na Tabela 3 a maioria dos transplantados apresentou entre 3 e 4 incompatibilidades HLA (67,2%). O tempo de isquemia fria médio foi de $23,3 \pm 6,1$ horas.

Tabela 3: Características dos transplantes (n=315)

Variável	Valor
Compatibilidade HLA (mismatch): n (%)	
0 MM	1 (0,3)
1 MM	4 (1,2)
2 MM	48 (15,2)
3 MM	121 (38,4)
4 MM	91 (28,8)
5 MM	21 (6,6)
6 MM	17 (5,4)
Desconhecida	12 (3,8)
Tempo de isquemia fria (horas): n (%)	
11 – 20	114 (36,9)
21 – 30	151 (47,9)
> 31	44 (13,9)
Desconhecida	6 (1,9)

MM, mismatches (incompatibilidades).

A Tabela 4 traz as complicações clínicas e cirúrgicas, onde as mais prevalentes foram, respectivamente, a Função Retardada do Enxerto (43,3%) e as Vasculares (19,5%).

Tabela 4: Complicações ocorridas após o transplante (n=302)

Variável	Valor
Complicações clínicas: n (%)	
Função Retardada do Enxerto	131 (43,3)
Disfunção do Enxerto	
Necrose Tubular Aguda	64 (21,1)
Nefrotoxicidade	19 (3,6)
Rejeição Aguda	52 (17,2)
Nefropatia Crônica do Enxerto	7 (2,3)
Infecções	98 (32,4)
Endócrinas	39 (12,9)
Outras	83 (27,4)
Complicações cirúrgicas: n (%)	
Vasculares	59 (19,5)
Urológicas	14 (4,6)
Infecções	15 (4,9)
Locais	48 (15,8)
Outras	27 (8,9)

Imunossupressão

No total 49,8% dos receptores receberam algum tipo de terapia de indução e o esquema imunossupressor inicial mais frequentemente utilizado, 51,4%, incluiu a combinação tacrolimo, ácido micofenólico e prednisona (Tabela 5).

Tabela 5: Imunossupressão de indução e inicial (n=315)

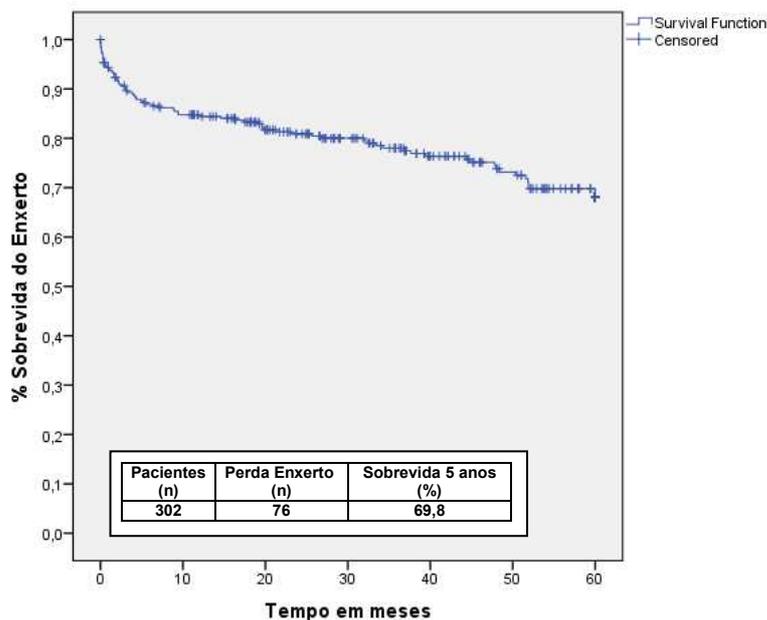
Variável	Valor
Indução: n (%)	
Anticorpo Policlonal	127 (40,3)
Anticorpo Monoclonal	30 (9,5)
Inicial: n (%)	
Tac/Aza/Pred	3 (0,9)
Csa/Aza/Pred	3 (0,9)
Tac/Map/Pred	162 (51,4)
Csa/Map/Pred	124 (39,3)
Desconhecida	23 (7,3)

Tac, Tacrolimus; Aza, Azatioprina; Pred, Prednisona; Csa, Ciclosporina; Mpa, Acido micofenólico.

Sobrevida do enxerto e do paciente

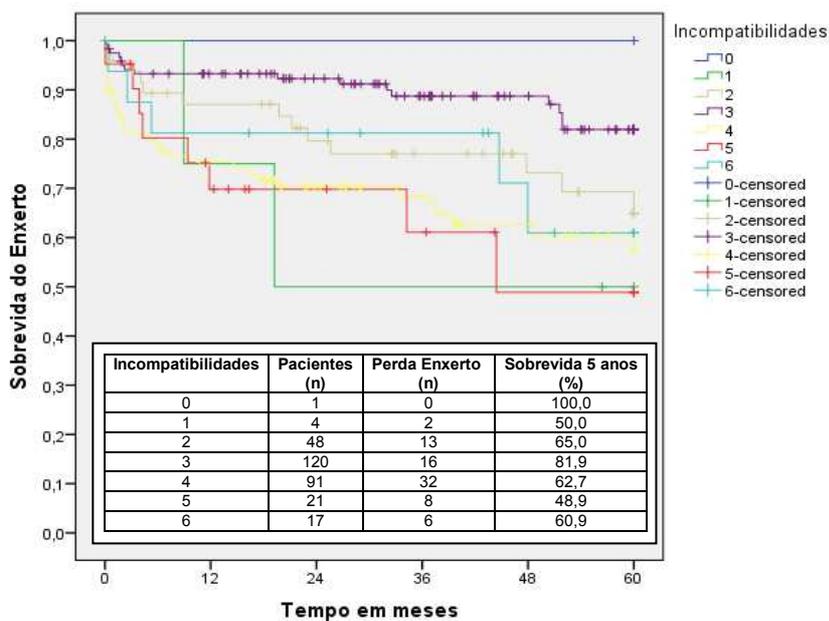
Dos 302 pacientes transplantados com rins provenientes de doadores falecidos no período de maio de 2001 a maio de 2011 com seguimento pós-transplante, 76 tiveram perda do enxerto nos primeiros 5 (60 meses) anos, resultando em uma sobrevida do enxerto de 69,8%, erro padrão (EP): 1,293 (Figura 1).

Figura 1 – Curva de sobrevida do enxerto



Analisando a mesma população em relação à distribuição de rins por grau de compatibilidade HLA-A, -B e -DR a sobrevida do enxerto em 5 anos está apresentada na Figura 2.

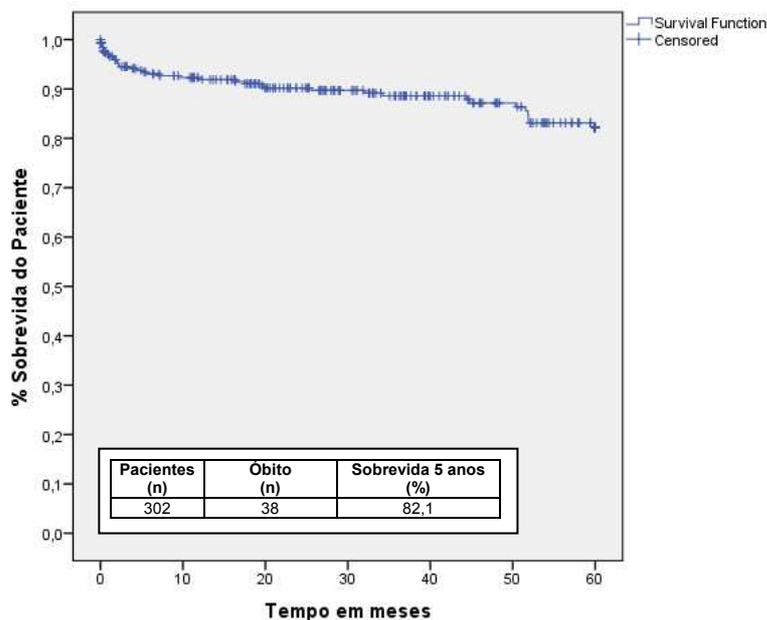
Figura 2 – Curva de sobrevida do enxerto por compatibilidade HLA



Conforme a Figura 2 apenas 1 paciente foi transplantado com zero incompatibilidade HLA e que 5 anos após o transplante estava vivo. Na categoria uma incompatibilidade, 4 pacientes foram transplantados e 2 perderam o enxerto em 5 anos. Com duas incompatibilidades ocorreram 15,8% das perdas de enxerto. A maioria dos pacientes transplantou com três incompatibilidades e esta população apresentou sobrevida do enxerto de 81,9%. Com quatro incompatibilidades houve a maior frequência de perdas de enxerto (n = 32). O resultado menos favorável à sobrevida, 48,9% ocorreu com cinco incompatibilidades. As curvas de sobrevida aqui mencionadas diferiram entre si (Teste de Log Rank, p=0,003).

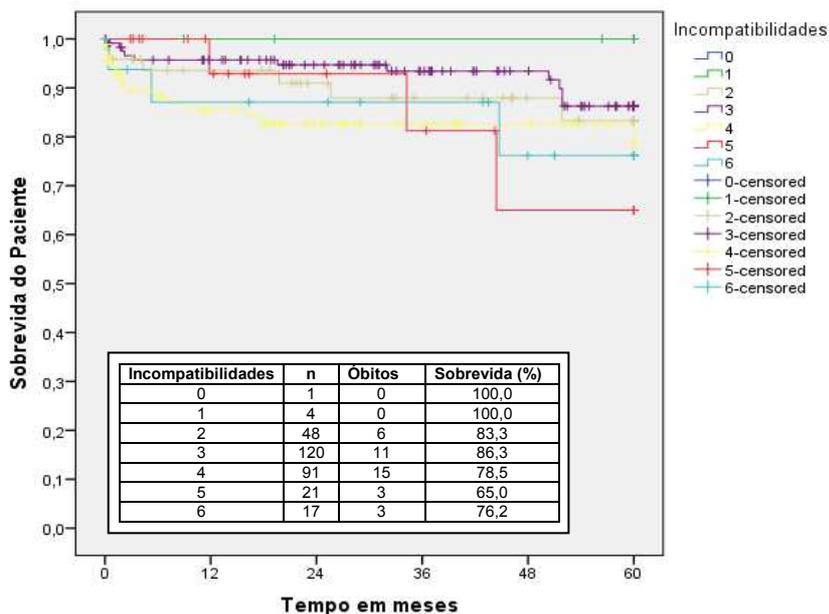
Neste estudo ocorreram 38 óbitos dos 302 pacientes transplantados com seguimento com rins provenientes de doadores falecidos em 5 anos. A sobrevida global do paciente no período foi de 82,1%, EP: 1,030 (Figura 3).

Figura 3 – Curva de sobrevida do paciente



Quando analisada em relação à distribuição de rins por grau de compatibilidade HLA-A, -B e -DR a sobrevida do paciente em 5 anos está apresentada na Figura 4.

Figura 4 – Curva de sobrevida do paciente por compatibilidade HLA



As categorias zero e uma incompatibilidades não revelaram nenhum óbito. Com duas e três incompatibilidades encontramos os melhores resultados em relação à sobrevida do paciente, 83,3 e 86,3% respectivamente. Para quatro incompatibilidades houve a maior frequência de óbitos (n=15). A pior sobrevida do paciente aparece com cinco incompatibilidades. Já para seis incompatibilidades obtivemos um resultado na sobrevida do paciente de 76,2% (Figura 4). Através do Teste de Log Rank as curvas de sobrevida aqui referidas não apresentaram diferença entre elas (p=0,459).

Outros Fatores de Risco

Tendo em vista os resultados da análise das frequências dos fatores de risco em relação à perda de enxerto e o óbito determinou-se a razão de densidade das incidências (RDI, HR-Hazard ratio). A Tabela 6 traz a análise univariada para os fatores de risco associados com a perda do enxerto onde foi encontrada significância estatística na razão de incidência para as complicações vasculares e endócrinas (HR 2,341/p=0,001 e HR 0,276/p=0,012, respectivamente). Frente à análise multivariada as variáveis mantiveram significância com pequenas alterações dos valores (HR 2,388/p=0,001 e HR 0,283/p=0,014, respectivamente).

Tabela 6 – Regressão de Cox com análise univariada e multivariada para os fatores de risco associados com a perda de enxerto.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Idade do Receptor	1,010 (0,992 – 1,028)	0,285	xxx	xxx
Sexo Receptor (Masculino)	0,769 (0,489 – 1,210)	0,256	xxx	xxx
Raça Negra	1,465 (0,771 – 2,784)	0,456	xxx	xxx
Sangue B	1,074 (0,664 – 1,736)	0,772	xxx	xxx
Diálise Peritoneal	0,895 (0,490 – 1,633)	0,717	xxx	xxx
PRA >50	0,651 (0,282 – 1,505)	0,315	xxx	xxx
Tempo de Isquemia Fria	1,025 (0,988 – 1,064)	0,185	1,015 (0,976 – 1,055)	0,461
Complicações				
Cirúrgicas Vasculares	2,341 (1,448 – 3,786)	0,001*	2,388 (1,455 – 3,921)	0,001*
Cirúrgicas Urológicas	0,499 (0,123 – 2,035)	0,333	xxx	xxx
Cirúrgicas Infecciosas	1,298 (0,473 – 3,562)	0,612	xxx	xxx
Cirúrgicas Locais	0,402 (0,123 – 1,259)	0,189	0,614 (0,304 – 1,239)	0,173
Clínicas FRE	1,476 (0,935 – 2,331)	0,095	1,403 (0,879 – 2,239)	0,156
Clínicas NTA	0,984 (0,566 – 1,710)	0,953	xxx	xxx
Clínicas Nefrotóxica	0,616 (0,194 – 1,954)	0,410	xxx	xxx
Clínicas Rejeição Aguda	1,188 (0,683 – 2,064)	0,542	xxx	xxx
Clínicas Infecciosas	0,734 (0,449 – 1,200)	0,218	xxx	xxx
Clínicas NCE	0,904 (0,222 – 3,686)	0,888	xxx	xxx
Clínicas Endócrinas	0,276 (0,100 – 0,756)	0,012*	0,283 (0,103 – 0,778)	0,014*
Clínicas Ósseas	0,049 (0,000 – 61094,445)	0,674	xxx	xxx
Clínicas Cardíacas	0,788 (0,362 – 1,716)	0,548	xxx	xxx
Clínicas Neoplásicas	0,298 (0,041 – 2,147)	0,230	xxx	xxx
Clínicas Digestivas	1,477 (0,465 – 4,696)	0,508	xxx	xxx
Clínicas Hematológicas	1,801 (0,567 – 5,717)	0,318	xxx	xxx

HR, Hazard Ratio; IC, Intervalo de Confiança; PRA, Paineil Reactive Antibody; FRE, Função Retardada do Enxerto; NTA, Necrose Tubular Aguda; NCE, Nefropatia Crônica Aguda

A Tabela 7 apresenta a análise univariada dos fatores de risco para óbito que encontrou significância estatística para a idade do receptor (HR 1,0034 e $p=0,015$) e para complicações relacionadas com a Função Retardada do Enxerto (HR 0,506 e

p=0,044). Contudo, frente à análise multivariada apenas a idade do receptor mostrou-se associada com o desfecho (HR 1,033 e p=0,023).

Tabela 7 – Regressão de Cox com análise univariada e multivariada para os fatores de risco associados com o óbito.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Idade do Receptor	1,034 (1,007 – 1,063)	0,015*	1,033 (1,004 – 1,063)	0,023*
Sexo Receptor (Masculino)	1,083 (0,573 – 2,046)	0,806	xxx	xxx
Raça Negra	2,018 (0,083 – 4,613)	0,096	2,009 (0,817 – 4,941)	0,129
Sangue B	0,767 (0,227- 2,591)	0,669	xxx	xxx
Diálise Peritoneal	0,626 (0,244– 1,607)	0,330	xxx	xxx
PRA >50	0,963 (0,341 – 2,723)	0,944	xxx	xxx
Tempo de Isquemia Fria	1,006 (0,953 – 1,061)	0,836	xxx	xxx
Complicações				
Cirúrgicas Vasculares	1,085 (0,476 – 2,472)	0,846	xxx	xxx
Cirúrgicas Urológicas	0,046 (0,000 – 27,220)	0,344	xxx	xxx
Cirúrgicas Infeciosas	2,003 (0,613 – 6,545)	0,250	xxx	xxx
Cirúrgicas Locais	0,402 (0,123 – 1,311)	0,131	0,516 (0,155 – 1,714)	0,280
Clínicas FRE	0,506 (0,260 – 0,983)	0,044*	1,905 (0,260 – 0,983)	0,060
Clínicas NTA	1,004 (0,459 – 2,197)	0,992	xxx	xxx
Clínicas Nefrotóxica	1,168 (0,281 – 4,861)	0,831	xxx	xxx
Clínicas Rejeição Aguda	0,854 (0,356 – 2,047)	0,723	xxx	xxx
Clínicas Infeciosas	0,610 (0,295 – 1,262)	0,183	0,594 (0,280 – 1,261)	0,175
Clínicas NCE	0,480 (0,000 – 250,224)	0,486	xxx	xxx
Clínicas Endócrinas	0,275 (0,066 – 1,145)	0,076	0,311 (0,074 – 1,312)	0,112
Clínicas Ósseas	0,049 (0,000 – xxx)	0,764	xxx	xxx
Clínicas Cardíacas	0,922 (0,326 – 2,606)	0,879	xxx	xxx
Clínicas Neoplásicas	0,606 (0,083 – 4,426)	0,621	xxx	xxx
Clínicas Digestivas	2,019 (0,485 – 8,400)	0,334	xxx	xxx
Clínicas Hematológicas	1,226 (0,168 – 8,948)	0,840	xxx	xxx

HR, Hazard Ratio; IC, Intervalo de Confiança; PRA, Painel Reactive Antibody; FRE, Função Retardada do Enxerto; NTA, Necrose Tubular Aguda; NCE, Nefropatia Crônica Aguda

5. DISCUSSÃO:

Neste estudo avaliou-se o resultado dos transplantes de rins provenientes de doadores falecidos distribuídos conforme compatibilidade HLA-A, -B e -DR no meio estudado, pois o mesmo ainda não era conhecido. Foram encontradas dificuldades na coleta de dados dos receptores, pois alguns registros não estavam completos e outros não foram localizados.

Quanto às características dos receptores verificou-se que apenas 11,7% eram negros, mas como estes apresentam maior risco de desenvolver doença renal terminal, também deveriam ser o grupo de indivíduos com o maior número de transplantes realizados (Eckhoff *et al.*, 2007). Este achado pode ser explicado pelas diferenças no acesso aos cuidados de saúde que não é igualitário entre os grupos raciais em função do menor nível socioeconômico historicamente da população negra (Higgins e Fishman, 2006). A raça negra também é associada a um pior resultado para o transplante, pois os negros têm maior probabilidade de desenvolver rejeição aguda e crônica após o transplante (Eckhoff *et al.*, 2007). Quanto ao gênero, a distribuição semelhante encontrada neste estudo difere do esperado, onde os homens têm maior risco de desenvolver doença renal e, portanto, deveriam estar em maior número entre os receptores. Representantes do sexo masculino são, normalmente, 15,0% em maior número que o grupo feminino quando analisadas as diferenças entre os sexos em relação aos transplantes (Gastón *et al.*, 2003). Em um grande estudo multicêntrico com 70 mil receptores, o sexo predominante entre os transplantados, 62,0%, era o masculino (Opelz e Dohler, 2007). A população de receptores que foi estudada apresentou-se jovem o que sugere que estes podem ter uma menor probabilidade de óbito precoce, pois há um menor risco de ocorrência de morte súbita por insuficiência cardíaca, que é a principal causa de óbito com enxerto funcionando em receptores idosos (Nanmoku *et al.*, 2012). Ao ser considerada a etiologia da doença renal terminal a primeira informação que chama a atenção é a elevada frequência de pacientes classificados com causa desconhecida (32,6%). É possível que estes pacientes estejam recebendo o diagnóstico tardio de nefropatia, que muitas vezes é próximo ao início da terapia substitutiva renal. Este fato pode levar ao retardo na adoção de medidas terapêuticas que poderiam acarretar na evolução da doença. Um estudo nacional mostrou que 90.356 pacientes, entre 2000

e 2004, iniciaram tratamento dialítico e a causa da falência renal era desconhecida em 44,0% dos casos, o que vem ao encontro dos dados encontrados nesta pesquisa (Cherchiglia *et al.*, 2010). As causas conhecidas de terminalidade renal entre os transplantados do presente estudo eram Hipertensão Arterial, 17,8%, Rins Policísticos, 12,7% e Glomerulopatia, 9,2%. Um estudo americano da lista de espera para transplante renal apresentava 21,0%, 6,0% e 21,0% respectivamente (Leichtman *et al.*, 2008). A semelhança do cenário estudado com o nacional se dá em apenas uma das causas, Hipertensão Arterial, pois as demais têm prevalências diferentes. Os dados também demonstraram que 79,9% dos pacientes antes do transplante eram submetidos à hemodiálise e 20,1% à diálise peritoneal o que está em convergência com a realidade do nosso país, pois o Censo Brasileiro de Diálise de 2009 apontava que 89,6% dos pacientes que estavam em tratamento dialítico realizavam hemodiálise e 10,4% realizavam diálise peritoneal (Sesso *et al.*, 2010). A amostra revelou que 10,5% dos receptores apresentavam grau de sensibilização aos antígenos HLA $\geq 50\%$. O CTS, em um estudo com dados de 245 centros transplantadores, mostrou que a sobrevida em dez anos foi maior entre aqueles com PRA = 0%, 72,0%, do que com aqueles que apresentaram PRA $\geq 50\%$, 56,0% (Opelz, 2005).

Em um estudo realizado com dados do SRTR com 13.692 doadores houve uma associação dos doadores negros a um maior risco de perda de enxerto e óbito do paciente (Molnar *et al.*, 2012). Os doadores do presente estudo eram na maioria brancos (73,9%), sugerindo que os receptores de rim de doadores brancos poderiam ter melhores resultados em relação à sobrevida do enxerto e do paciente quando comparados com os receptores negros. Um estudo com 77 doadores demonstrou uma pequena tendência de resultados positivos (71,0% x 62,5%) na sobrevida do paciente transplantado renal em 5 anos quando o doador era do sexo masculino (Glyda *et al.*, 2011). Nesta pesquisa os doadores eram predominantemente do sexo masculino (55,8%), sugerindo que poderia haver a mesma tendência positiva em relação aos resultados. A causa da morte encefálica do doador também parece interferir de forma negativa no resultado do transplante. O doador ideal seria aquele com idade entre 16 e 45 que tenha sido vítima de trauma (Cohen *et al.*, 2005). A causa não traumática está associada a piores resultados em relação à sobrevida do enxerto e do paciente (Cohen *et al.*, 2005; Marconi *et al.*, 2011). Os dados

apresentaram doadores com mediana de idade de 46 (30-54) anos, que aponta como uma possibilidade favorável ao resultado do transplante. Já o predomínio de causas não traumáticas de morte encefálica (61,5%), parece depor de maneira desfavorável à sobrevida do enxerto. 42,3% dos doadores apresentaram à última creatinina sérica > 1,5 mg/dL. Estudos demonstram resultados satisfatórios de transplantes renais provenientes de doadores falecidos com creatinina terminal alta (Ugarte *et al.*, 2005; Morgan *et al.*, 2007). Este dado não pode ser avaliado isoladamente, fazendo-se necessário reconhecer quando o doador é considerado limítrofe, ou seja, doador em morte encefálica e com idade > 60 anos ou doador > 50 anos com duas das seguintes situações: história de hipertensão, creatinina terminal ≥ 1.5 mg/dL ou morte cerebral decorrente de acidente vascular cerebral (Pascual *et al.*, 2008). Também é preciso considerar a possibilidade de realização de biópsia renal para a definição da qualidade do órgão.

Dentre as compatibilidades HLA possíveis, medidas em incompatibilidades (zero a seis), houve uma maior concentração de três a quatro incompatibilidades, 67,2%, e apenas 17 casos de seis incompatibilidades e 1 caso de zero incompatibilidades. Um estudo em mais de 400 centros transplantadores ao redor do mundo com 177.584 transplantados renais apontou que a maior frequência era no grupo de 3 incompatibilidades (29%) o que fortalece os dados encontrados neste estudo (Opelz e Dohler, 2012). No meio estudado o tempo médio de isquemia fria foi de 23,3 horas. Este tempo pode ser considerado elevado e o ideal é que não ultrapassem 20,0 horas, o que sugere que os resultados dos transplantes podem ser piores quando relacionados com um tempo de isquemia fria menor (Salahudeen e May, 2008). Este tempo mais elevado pode ser justificado pela demora na procura pelo receptor mais compatível através do sistema HLA, necessidade de realização de biópsia no caso de doadores limítrofes e distâncias entre os centros captadores e os transplantadores. Com tudo isto talvez deva ser repensado o sistema de alocação, pois o tempo de isquemia fria aumentado é reconhecido como um fator de risco para a sobrevida do enxerto e podendo ocorrer danos celulares ao enxerto e retardar o início de sua função pós-transplante. Outro recurso pode ser o uso da máquina de perfusão renal que tem sido associada a um risco reduzido de ocorrência de FRE (Moers *et al.*, 2009). A FRE apresentou-se como a complicação clínica de maior incidência após o transplante renal (43,3%). Esta é, habitualmente,

o resultado de lesão isquêmica do enxerto antes ou durante a intervenção e é agravado pela síndrome de reperfusão (Yarlagadda *et al.*, 2008). Estudos internacionais mostram que a FRE é maior com doador falecido com relato de incidência na ordem de 4 a 10% com doadores vivos e de 5 a 50% com doadores falecidos (Ojo *et al.*, 1997; Gjertson *et al.*, 2000; Mikhalski *et al.*, 2008; Jeldres *et al.*, 2009) e no Brasil a incidência da FRE é de aproximadamente 50 a 85% (Lemos *et al.*, 2009; Mazzali *et al.*, 2009). A FRE aumenta a morbidade depois do transplante, prolonga a hospitalização e é um fator para a falência do enxerto (Yarlagadda *et al.*, 2007). Já a complicação cirúrgica mais freqüente foi a Vascular (19,5%) que neste estudo compreendia trombose, sangramento, hematoma e fístula. Mesmo com os avanços médicos e cirúrgicos, as complicações vasculares permanecem comuns depois do transplante renal, ocorrendo em cerca de 3% a 15% dos receptores. Esta complicação pode comprometer a função renal (Aktas *et al.*, 2011).

É sabido que a solução de preservação também é um fator de risco importante e que pode impactar na sobrevida. Em uma remoção multiorgânica é comumente utilizada a Solução University of Wisconsin que é associada a uma maior sobrevida quando comparada a Solução Euro-Collins que é utilizada, normalmente, quando a remoção é apenas de rins (Opelz e Döhler, 2007). Entretanto, não foram encontrados estes dados, de maneira completa, nos registros dos pacientes transplantados.

A chave do sucesso para a função do enxerto renal é o uso das drogas imunossupressoras. Muitas pesquisas vêm sendo realizadas com o objetivo de elaborar um desenho adequado que acomode o sistema imune do receptor, pois o mesmo ainda não existe. No presente estudo quase metade dos receptores receberam algum tipo de terapia de indução, sendo substancialmente preponderante o uso de anticorpo policlonal humano (40%). Um estudo associou o uso deste anticorpo a um menor risco de ocorrência de FRE e rejeição aguda do enxerto quando comparado com anticorpo monoclonal (Brennan *et al.*, 2006). Já o esquema imunossupressor inicial mais frequentemente utilizado neste estudo, tacrolimo, ácido micofenólico e prednisona, vem em convergência, por exemplo, ao esquema mais utilizado nos Estados Unidos (Meier-Kriesche *et al.*, 2006).

A sobrevida do enxerto e do paciente quando relacionadas ao grau de compatibilidade HLA HLA-A, -B e -DR pressupõem um melhor resultado para o transplante. O CTS, através de um estudo multicêntrico realizado com 135.970 transplantados em 41 países, demonstrou que a sobrevida do enxerto em 5 anos associada à compatibilidade HLA-A, -B e -DR apresentava melhores resultados quanto maior a compatibilidade possível entre doador e receptor. (Opelz e Dohler, 2007). Neste trabalho não foi possível demonstrar este fato muito provavelmente pelo pequeno número de transplantados em alguns grupos de compatibilidades, visto que os melhores resultados para sobrevida do enxerto foi para 0 incompatibilidades. Ressalta-se que o número de pacientes em cada grupo de compatibilidade estudado é pequeno e isso por si só dificulta muito a análise. O fato das curvas relativas à sobrevida do enxerto diferir entre si estatisticamente, neste caso, tem pouco significado visto que com uma população estudada pequena qualquer evento, no caso perda do enxerto tem um peso muito grande no resultado da curva. Talvez a curva mais informativa seja a de 3 incompatibilidades, pois neste o número de transplantados é relativamente grande (120 pacientes) e o seu resultado foi, em termos funcionais, muito satisfatório. O mesmo pode ser aplicado à sobrevida do paciente. Deve ser enfatizado, entretanto, que as curvas de sobrevida globais em 5 anos tanto de enxerto como do paciente no meio estudado demonstraram resultados extremamente bons e comparáveis (69,8% e 82,1% respectivamente) aos dados do registro mundial de transplante, que está em cerca de 73,4% e 82,1%, respectivamente (Opelz e Dohler, 2007).

Outros Fatores de Risco

Os tradicionais fatores de risco para a perda de enxerto e o óbito do paciente continuam a ter influência negativa nos resultados dos transplantes. Neste estudo, frente à análise multivariada dos fatores de risco para perda do enxerto, as variáveis associadas ao desfecho mantiveram significância com pequenas alterações dos valores em relação à análise univariada, sugerindo serem variáveis independentes das demais e com baixa interação entre elas. O resultado também demonstrou que houve um risco 2,3 vezes maior para a perda do enxerto para as *Complicações Vasculares* e 0,2 vezes para as *Complicações Endócrinas*.

As complicações cirúrgicas são uma importante causa de perda de enxerto depois do transplante renal (Humar e Matas, 2005) que podem ser minimizadas com cuidados nas técnicas cirúrgicas e a identificação e o tratamento precoce é fundamental para a sobrevida do enxerto e do paciente (Aktas *et al.*, 2011). Os problemas vasculares podem resultar em significativa morbidade, como ocorreu neste estudo (Osman *et al.*, 2003).

Já as *Complicações Endócrinas* também têm sido associadas com um resultado menos satisfatório nos transplantes. O Diabetes Mellitus pós-transplante é uma consequência de múltiplos fatores como idade do receptor, raça diversa da branca, o uso de imunossupressão (corticóides, tacrolimus, ciclosporina) e a incidência aumenta conforme o tempo de seguimento pós-transplante (Marcén *et al.*, 2006). As alterações nutricionais como desnutrição e anorexia estão fortemente relacionadas com o período dialítico e podem acarretar em complicações pós-transplante como o aumento da morbidade e mortalidade, deficiência de cicatrização e risco aumentado de infecções (Abou-Jaoude *et al.*, 2010). A eritrocitose aumenta o risco de tromboembolismo devido ao acúmulo de produtos metabólicos no sangue circulante (Malyszko *et al.*, 2012). As doenças de tireóide são comuns em pacientes com doença renal terminal e que podem evoluir após o transplante, provavelmente como consequência da imunossupressão (Papalia *et al.*, 2011).

A análise multivariada para fatores de risco para óbito do paciente demonstrou uma associação com a idade do receptor. A pequena variação do “p” por ocasião da análise univariada para multivariada em relação a esta variável indica que outras variáveis também influenciaram para o óbito do paciente e a idade do receptor não pode ser considerada uma variável independente das demais para o desfecho. O resultado demonstra também que a cada unidade de idade (ano) aumenta o risco proporcional do óbito em 3,3%, o que pode resultar em um importante impacto na sobrevida do paciente. Este risco pode ser associado a uma maior probabilidade de ocorrência de morte por insuficiência cardíaca que, no caso, é a principal causa de óbito com enxerto funcionando em receptores idosos (Nanmoku *et al.*, 2012).

As análises uni e multivariadas não demonstraram resultados significativos quando estudados os diferentes graus de compatibilidade embora a literatura sugira

que este fator de risco possa estar associado aos resultados dos transplantes. É possível inferir que este estudo apresentou grupos pequenos em cada grau de compatibilidade e isso, por si só, pode ter dificultado a análise. Os demais fatores de risco também não foram estatisticamente significativos para a análise uni e multivariada.

6. CONCLUSÕES

Os resultados demonstram uma sobrevida do enxerto e do paciente em 5 anos satisfatória e comparável a níveis internacionais. Não houve evidência de que a compatibilidade HLA tenha tido efeito na sobrevida do enxerto e do paciente, mas outros fatores de risco tradicionais como idade do receptor, complicações vasculares e endócrinas mostraram ter associação com a sobrevida do enxerto e do paciente.

O presente estudo tem limitações, pois foi realizado de forma retrospectiva, em um único centro e não foi possível obter dados de seguimento de todos os transplantados. Portanto, um estudo prospectivo, com um número maior de participantes deve ser realizado para confirmação dos dados encontrados.

BIBLIOGRAFIA

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia Celular e Molecular*. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 544p.

Abou-Jaoude MM, Nawfal N, Najm R, Honeidi M, Shaheen J, Almawi WY. Effect of pretransplantation body mass index on allograft function and patient survival after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:785-788.

Acton RT. The major histocompatibility complex. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW, editor. *Clinical Immunology Principles and Practice* v1. 2ª ed. London: Mosby;2001. p.6.1-6.13.

Aktas S, Boyvat F, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Analysis of vascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:557–561.

Baskin-Bey ES; Nyberg, SL. Matching graft recipient by predicted survival: can this be an acceptable strategy to improve utilization of deceased donor kidneys? *Transplant Rev*. 2008;22:167-170.

Basu A, Falcone J, Dvorchik I, Tan H, Schonder K, Marsh JW *et al*. Outcomes of renal transplantation in recipients with peak panel reactive antibody >30% under tacrolimus-based immunosuppression. *Ann Transplant*. 2011;16:5-13.

Bragg-Gresham JL, Metzger RA *et al*. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplant*. 2002;74:1281-1286.

Brasil. Portaria GM nº 3.407 de 05 de agosto de 1998 – Aprova o regulamento técnico sobre as atividades de transplantes e dispõe sobre a Coordenação do Sistema Nacional de Transplantes, composição e atribuições do Grupo Técnico de Assessoramento - GTA. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/legislacao.htm> Acesso em 25 jan. 2013.

Brasil. Portaria nº 2.600 de 21 de outubro de 2009 – Aprova o Regulamento Técnico do sistema nacional de Transplantes. Disponível em

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html

Acesso em 01 ago. 2012.

Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo, D. Rabbit. Antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355:1967-1977.

Bronzatto EJM, Quadros KRS, Santos RLS, Alves-Filho G, Mazzali M. Delayed Graft Function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc.* 2009;41:849-851.

Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DA, Andrade EI, de Assis Acurcio F, Caiaffa WT *et al.* Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saúde Pública* 2010;44:639-649.

Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:34-41.

Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D *et al.* Data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1, suppl 1):v-vii.

Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, Cavalier E, Detry O, Squifflet JP *et al.* Outcome of the living kidney donor. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:41–50.

Domínguez-Gil B, Delmonico FL, Shaheen FAM, Matesanz R, O'Connor K, Minina M *et al.* The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transplant Internat.* 2011;24:373-378.

Dubois V, Perrat G, Assaqa A, Carrie J, Primard Y, Gebuher L. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. *Transplant Proc.* 2002;34:847-849.

Eckhoff DE, Young CJ, Gaston RS, Fineman SW, Deierhoi MH, Margaret T. Foushee MT *et al.* Racial disparities in renal allograft survival: a public health issue? *J Am Coll Surg* 2007;204:894-902.

Elgueta S, Fuentes C, Arenas A, Labrana C, Gajardo JG, Lopez M *et al.* Evaluation of the stages involved in cold ischemia time in renal transplants in Chile. *Transplant Proc.* 2010;42:248-249.

Emiroglu R, Yagmurdur MC, Karakayali F, Haberal C, Ozcelik U, Colak T *et al.* Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations. *Transplant Proc.* 2005;37:2954-2956.

Fonseca I, Almeida M, Martins LS, Santos J, Dias L, Lobato L *et al.* First-year function predicts long-term renal allograft loss. *Transplant Proc.* 2011;43:106-112.

Fresnedo GF, Ruiz JC, Alamillo CG, Francisco ALM, Arias M. Survival after dialysis initiation: a comparison of transplant patients after graft loss versus nontransplant patients. *Transplant Proc.* 2008;40:2889-2890.

Garcia VD, Pestana JOM, Ianhez LE. História dos transplantes no Brasil. In: Garcia VD, Abbud-Filho M, Neumann J, Pestana JOM, editors. *Transplante de órgãos e tecidos*. 2a ed. São Paulo: Segmento Pharma; 2006. p. 27-42.

Gaston RS, Danovitch GM, Adams PL, Wynn JJ, Merion RM, Deierhoi MH *et al.* The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003 Jul;3:775-785.

Gentil MA, Munoz_Terol JM, Pérez-Valdívía MA, Sola E, Bedoya R, Castro P *et al.* Regional survey of patient survival after cadaver renal transplant failure. *Transplant Proc.* 2009;41:2089-2091.

Gjertson DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. *Clin Transpl.* 2000;46:467-480.

Głyda M, Czapiewski W, Karczewski M, Pięta R, Oko A. Influence of donor and recipient gender as well as selected factors on the five-year survival of kidney graft. *Pol Przegl Chir.* 2011;83:188-195.

Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Park SI, Pinheiro-Machado PG *et al.* Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:3667-3670.

Higgins RS, Fishman JA. Disparities in solid organ transplantation for ethnic minorities: facts and solutions. *Am J Transplant.* 2006;6:2556-2562.

Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial.* 2005;18:505-510

Jeldres C, Cardinal H, Duclos A, Sharlat SF, Suardi N, Capitanio U *et al.* Prediction of delayed graft function after renal transplantation. *Can Urol Assoc J.* 2009;3:377-382.

Laging M, Gestel JAK, Wetering J, IJzermans JNM, Weimar W, Roodnat JI. The relative importance of donor age in deceased and living donor kidney transplantation. *Transplant Internat.* 2012;25:1150-1157.

Lee S, Shin M, Kim E, Kim J, Moon J, Jung G *et al.* Donor characteristics associated with reduced survival of transplanted kidney grafts in Korea. *Transplant Proc.* 2010;42:778-781.

Leichtman AB, Cohen D, Keith D, O'Connor K, Goldstein M, McBride V *et al.* Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant.* 2008; 8:946-957.

Lemos FBC, Martins KC, Agena F, Fadel LM, Machado DJ, Ventura CG *et al.* A influência do tempo de isquemia fria na ocorrência de função retardada do enxerto no Brasil. *Anais ABTO 2009.*

Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Internat.* 2007;72, 247-259.

Lim WH, Dogra G, Chadban SJ, Campbell SB, Clayton P, Cohn S *et al.* Lack of impact of donor age on patient survival for renal transplant recipients ≥ 60 years. *Transplant Internat.* 2012;25:401-408.

Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin.* 2009;25:165-184.

Malyszko J, Oberbauer R, Watschinger B. Anemia and Erythrocytosis in patients after kidney. *Transplant.* 2012;25:1013-1023.

Mansour I, Messaed C, Azoury M, Klayme S, Naaman R. Panel-reactive antibodies using complement-dependent cytotoxicity, flow cytometry and ELISA in patients awaiting renal transplantation or transplanted patients: a comparative study. *Transplant Proc.* 2001;33:2844-2847.

Marcén R, Morales JM, del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, *et al.* Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. *Transplant Proc.* 2006;38:3530-3532.

Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A. Donor Cause of Brain Death in Renal Transplantation: A Predictive Factor for Graft Function? *Transpl Proc.* 2011;43:74-76.

Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A. Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transpl Proc.* 2011;43:74-76.

Matesanz R. Factors influence the development of an organ donation program. *Transplant Proc.* 2004;36:739-741.

Mazalli M, Bronzatto EJM, Alves Filho G. Retardo da função do enxerto em receptores de transplante renal com doador falecido. Fatores de risco e impacto na sobrevivência de paciente e enxerto. *Anais XI Congresso Brasileiro de Transplante de* 2009.

Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr H, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M *et al.* O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):472-484.

Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, *et al.* Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant.*2006; 6:1111-1131.

Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, Broeders N, Touly M, Hoang AD *et al.* Cold Ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosup. *Transplant.* 2008;15;85:S3-9.

Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, *et al.* Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.*2009;360:7-19.

Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Mucsi I *et al.* Donor race and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2012;25: DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01686.x.

Morgan C, Martin A, Shapiro R, Randhawa PS, Kayler LK. Outcomes after transplantation of deceased-donor kidneys with rising serum creatinine. *Am J Transplant.* 2007;7:1288-1292.

Morris PJ. A medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2678-2680.

Nanmoku K, Matsuda Y, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N *et al.* Clinical characteristics and outcomes of renal transplantation in elderly recipients. *Transplant Proc.* 2012;44:281-283.

National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification: 2002. Disponível em http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm Acesso em 06 nov. 2012.

National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):850-886.

Nothen RR. A Doação de órgãos no cenário da unidade de terapia intensiva. Programa de Atualização em Medicina Intensiva. *Artmed / Panamericana*, 2006.

Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997;63:968-974.

Opelz G, Döhler B. Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2012;12:3031-3038

Opelz G, Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplant*. 2007;84:137-143.

Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplant*. 2007;83:247-253.

Opelz G. Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005;365:1522-1523.

Opelz G. New Immunosuppressants and HLA matching. *Transplant Proc*. 2001;33:467-468.

Opelz G; Wujciak T; Döhler B; Scherer S; Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. *Collabor. Transp. Study Rev. Imm* 1999;1:334-342.

Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB *et al*. Vascular complications after liver donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol*. 2003;169:859-862.

Papalia T, Greco R, Lofaro D, Mollica A, Bonofiglio R. Thyroid status and kidney transplantation outcomes. *Transplant Proc*.2011;43:1042-1044.

Pascual J, Zamora, J e Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008;52 (3):553-586.

Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364:1814-27.

Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transp*. 2005;5:843-849.

Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, da Costa AG. Impact of donor age on renal allograft function and survival. *Transplant Proc.* 2009;41:794-796.

Salahudeen AK, May W. Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the United States over last decade. *Transplant Proc.* 2008;40:1285-1289.

Scientific Registry of Transplant Recipients. SRTR. Disponível em http://www.srtr.org/national_stats.aspx Acesso em 24 jan. 2013.

Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdmann EA. Censo brasileiro de diálise, 2009. *J Bras Nefrol.* 2010;32:380-384.

Silva E, Alba A, Castro A, Carrascal M, Buckel E, Aguiló J *et al.* Evaluation of HLA matchmaker compatibility as predictor of graft survival and presence of anti-HLA antibodies. *Transplant Proc.* 2010;42:266-269.

Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens* 2009;74:101-116.

Tilney NL. Transplantation and its biology: from fantasy to routine. *J Appl Physiol.* 2000;89:1681-1689.

Tinckam K. Histocompatibility methods. *Transplant Rev.* 2009;23:80-93.

Tong A, Chapman JR, Wong G, Kanellis J, McCarthy G, Craig JC. The motivations and experiences of living kidney donors: a thematic synthesis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(1):15-26.

Turner D. The human leucocyte antigen (HLA) system. *Vox Sanguinis* 2004; 87:S87-S90.

Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, Burdick JF, Ratner L, Haas M, *et al.* Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplant.* 2005;80:794-800.

United Network of Organ Sharing. UNOS. Disponível em <http://optn.transplant.hrsa.gov/> Acesso em 24 jan. 2013.

United States Renal Data System. 2012 Annual Report. Disponível em <http://www.usrds.org/adr.aspx> Acesso em 19 nov. 2012.

Van Rood V, Van Leeuwen A, Bruning JW, Porter KA The importance of leukocyte antigens in renal transplantation. *Folia Med Neerl.* 1968;11:4-11.

Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, Zacliffe VR, Bartz MCM, Raquel Wanzuita et al. Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido. Parte III: recomendações órgãos específicas. *Rev. bras. ter. intensiva* 2011;23:410-425.

Yarlagadda SG, Coca SG, Formica Jr. RN, Poggio ED, Patrikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1039-1047.

Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ *et al.* Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2995-3003.

Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:248-256.

Zukowski M, Bohatyrewicz R, Biernawska J, Kotfis K, Knap R, Zegan M *et al.* Cause of death in multiorgan donors and its relation to the function of transplanted kidneys. *Transplant Proc.* 2009;41:2972-2974.

APÊNDICE

Apêndice A – Artigo Submetido

RESULTADOS DA DISTRIBUIÇÃO DE RINS POR COMPATIBILIDADE HLA NA SOBREVIDA DO ENXERTO

Karla Cusinato Hermann; David Saitovitch.

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia).
Faculdade de Medicina/HSL. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
(PUCRS). Porto Alegre, Brasil.

Descritores: transplante de rim, histocompatibilidade, análise de sobrevida

Correspondência:

Karla C. Hermann

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 2º andar

Porto Alegre – RS

Brasil – 90035-903

Telefone: [55] (51) 3359-8000

E-mail: khermann@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Objetivo: Conhecer os resultados, no meio pesquisado, dos transplantes de rins provenientes de doadores falecidos feitos com distribuição conforme compatibilidade HLA, bem como a associação destes resultados com os outros fatores de risco para perda do enxerto e óbito do paciente.

Método: Estudo de coorte histórica, em um único centro, envolvendo 315 pacientes transplantados com rins provenientes de doadores falecidos. Foram avaliados os resultados dos transplantes ocorridos de maio de 2001 a maio de 2011 através das curvas das sobrevidas global e por compatibilidade HLA do enxerto e do paciente em 5 anos, assim como foram analisados os fatores de risco para perda de enxerto e óbito do paciente. Para as curvas de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e as comparações entre elas foram realizadas com o teste Log Rank. Para a análise univariada e multivariada dos fatores de risco associados aos desfechos foi utilizado o método de Regressão de Cox.

Resultados: Em 5 anos a sobrevida global do enxerto foi de 69,8% e do paciente foi de 82,1%. Para cada grau de compatibilidade HLA houve um resultado diferente em relação à sobrevida.. Frente à análise multivariada apenas a idade do receptor mostrou-se associada ao óbito (HR 1,033/p=0,023). A perda de enxerto foi relacionada às complicações vasculares e endócrinas (HR 2,388/p=0,001 e HR 0,283/p=0,014, respectivamente).

Conclusão Os resultados demonstram uma sobrevida do enxerto e do paciente em 5 anos satisfatória, sendo que a compatibilidade HLA não mostrou-se influente nos resultados, mas outros fatores de risco tradicionais como idade do receptor, complicações vasculares e endócrinas mostraram ter associação com a sobrevida do enxerto e do paciente.

ABSTRACT

Objective: Knowing the results in the researched of kidney transplants from deceased donors performed with HLA compatibility distribution as well as the association of these findings with other risk factors for graft loss and patient death.

Method: A historical cohort study in a single center, involving 315 patients transplanted with kidneys from deceased donors. We evaluated the results of transplants occurred from May 2001 to May 2011 through the curves and overall survival by HLA compatibility and graft patient in 5 years, as well as analyzed the risk factors for graft loss and patient death . For survival curves, we used the Kaplan-Meier method and comparisons between them were made with the log rank test. For univariate and multivariate analysis of risk factors associated with the outcomes we used the method of Cox Regression.

Results: 5-year overall survival of the graft was 69.8% and the patient was 82.1%. For each degree of HLA compatibility was a different outcome regarding survival. Facing the multivariate analysis only age receptor was associated with death (HR 1.033 / $p = 0.023$). The graft loss was related to vascular and endocrine complications (HR 2.388 / $p = 0.001$ and HR 0.283 / $p = 0.014$, respectively).

Conclusion: The results show an satisfactory graft survival and patient in 5 years, with no HLA compatibility proved influential in the results, but other traditional risk factors such as age receptor, vascular and endocrine shown to have an association with survival graft and the patient.

Introdução

O transplante renal é reconhecido como a melhor forma de tratamento para os pacientes que necessitam de terapia de substituição renal, melhorando de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a taxa de mortalidade. Sabe-se que a compatibilidade HLA melhora de forma geral os resultados dos transplantes²⁰. No Rio Grande do Sul a partir de 2001 iniciou-se a transplantar baseado em compatibilidade HLA entre doador e receptor, mas os resultados desta mudança de política ainda não são conhecidos no meio pesquisado.

Também são conhecidos outros fatores de risco para a sobrevida do enxerto e do paciente como idade do doador²⁵, causa de morte encefálica do doador¹⁵, última creatinina sérica do doador²⁸, sensibilização por reatividade contra painel de linfócitos²², função retardada do enxerto^{16,12,31} e tempo de isquemia fria²⁸.

Portanto, esta pesquisa pretende conhecer, no meio estudado, os resultados dos transplantes de rins provenientes de doadores falecidos feitos com distribuição conforme compatibilidade HLA e os fatores de risco associados à perda do enxerto e óbito do paciente.

Métodos

Estudo de coorte histórica composta por transplantados de rim provenientes de doadores falecidos no período de maio/2001 a maio/2011 do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Critérios de exclusão: pacientes menores de 18 anos, com registros incompletos e com transplante de múltiplos órgãos. Foram coletados dados de 315 transplantados no referido hospital e dos respectivos doadores falecidos na Central de Transplantes do Rio Grande do Sul.

A escolha pelo acompanhamento de resultados de transplantes realizados com rins provenientes de doadores falecidos é para uniformizar o cenário. A data inicial tem relação com o começo da distribuição de rins por compatibilidade HLA no Rio Grande do Sul. A data final permitiu um seguimento mínimo de um ano pós-transplante. As variáveis de desfecho foram: retorno à diálise por falência total do enxerto e óbito do paciente. As sobrevidas do enxerto e sobrevida do paciente foram

consideradas no 60º mês pós-transplante, nos casos em que foi possível. Escolheu-se o limite de 5 anos, para contabilizar integralmente um maior número de acompanhamentos completos.

As variáveis preditoras foram relativas ao receptor (idade, sexo, raça, causa da doença renal terminal, tipo de diálise, tipagem HLA, painel de reatividade contra os antígenos do sistema HLA, complicações cirúrgicas, complicações clínicas e esquema de imunossupressão) ao doador (idade, sexo, raça, causa da morte encefálica, última creatinina sérica e tipagem HLA) e ao transplante (tempo de isquemia fria e número de incompatibilidades HLA).

As complicações cirúrgicas foram classificadas como: *vasculares* (trombose, sangramento, hematoma, fístula), *urológicas* (reimplante ureteral, laceração vesical, anastomose ureto-vesical, estenose de uretra, hidrocele), *infecções* (peritonite, ferida operatória), *locais* (deiscência, evisceração, hérnia, linfocele, coleções) e *outras*.

As complicações clínicas foram classificadas em: *função retardada do enxerto*, *disfunção do enxerto* (necrose tubular aguda, nefrotóxicas, rejeição aguda, *nefropatia crônica do enxerto*), *infecções* (citomegalovírus, herpes, pielonefrite de enxerto, tuberculose, papiloma vírus, trato urinário, aspergillus, estomatite, sepse, toxoplasmose cerebral), *metabólicas* (diabetes mellitus, eritrocitose, desnutrição, hiperparatireóide, hiperplasia de tireóide, anorexia, paratireóide, bócio), *ósseas* (osteoporose), *cardiovasculares* (hipertensão, trombose venosa profunda, angina, acidente vascular isquêmico, infarto agudo do miocárdio, derrame pericárdico, obstrução de membros inferiores, edema agudo de pulmão, congestão pulmonar, acidente vascular encefálico hemorrágico, dislipidemia), *neoplásicas*, *digestórias* (úlceras, colelitíase), *hematológicas* (plaquetopenia, púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica, aplasia de medula) e *outras*.

A Função Retardada do Enxerto é a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante.³¹ A Necrose Tubular Aguda, a Nefrotoxicidade, a Rejeição Aguda e a Nefropatia Crônica do Enxerto foram confirmadas por biópsia.

A tipagem HLA foi realizada por método sorológico ou por reação em cadeia da polimerase (PCR) por *Sequence-Specific Primers* ou por *Sequence Specific Oligonucleotide*. É possível haver entre zero e seis incompatibilidades (mismatches) de HLA entre doador e receptor, considerando a tipagem rotineira de HLA-A, -B e -DR.¹

A avaliação da reatividade contra painel de linfócitos (*Painel Reactive Antibody*) foi realizada por ensaio imunoenzimático ELISA ou por citometria de fluxo. A classificação é em não-sensibilizado, sensibilizado e altamente sensibilizados, expressos, respectivamente como <10%, 11-50% e >50%.¹

A creatinina sérica foi determinada por química seca em método automático. Os níveis recomendados de creatinina para doação de rins para transplante é 1,5 mg/dL.²⁹

Na terapia de indução foi usado o anticorpo policlonal de coelho antitimócito humano (Timoglobulina) ou o anticorpo monoclonal quimérico anti-receptor de interleucina-2 (Basiliximab). Os precursores do ácido micofenólico utilizados na imunossupressão foram o Micofenolato Mofetil e o Micofenolato Sódico.

Os dados foram analisados com o programa Statistical Program for Social Sciens (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para Windows na versão 20.0. Foram considerados significativos valores $p < 0,05$.

Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov Z. para verificar a distribuição das variáveis contínuas que foram expressas como média e desvio padrão (paramétricas) e mediana e intervalo interquartil (não paramétricas). As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. Para a comparação entre as variáveis contínuas foi utilizado o Teste t de Student e Mann Whitney. Para a comparação entre as variáveis categóricas, o Teste qui-quadrado ou exato de Fisher.

Para a curva de sobrevida global e a relação com as variáveis foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As comparações na curva de sobrevida foram realizadas com o teste Log Rank e para a análise univariada e multivariada dos fatores de risco associados aos desfechos foi utilizado o método de Regressão de Cox. Apenas as

variáveis que apresentaram $p < 0,2$ na análise univariada foram utilizadas na análise multivariada.

Foi utilizado o Termo para Compromisso para Utilização de Dados e o projeto foi aprovado pelo Comitê Científico e Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Resultados

Foram obtidos dados do receptor, do doador, do transplante e da imunossupressão de 315 transplantes. Como 13 receptores não tiveram seus registros de seguimento encontrados eles foram incluídos apenas para as análises de caracterização da amostra, com isso, 302 transplantados tiveram suas evoluções pós-transplante analisadas. Outros 30 receptores não tiveram seguimento completo por motivo de transferência para outros centros, mas foram considerados para análise enquanto estiveram em acompanhamento no HSL/PUCRS.

Características dos receptores, doadores e transplantes

Os receptores eram preponderantemente brancos (81,5%), com distribuição semelhante de gênero (151 do sexo feminino e 164 do sexo masculino), com idade mínima de 18 anos (fixada nos critérios de inclusão) e máxima de 75 anos. A etiologia da doença renal terminal na maioria dos casos não era conhecida (32,6%) e as causas conhecidas mais prevalentes foram Hipertensão Arterial (17,8%), Rins Policísticos (12,7%) e Glomerulopatias (9,2%). O tratamento dialítico mais utilizado, 79,9%, para pacientes em lista de espera para transplante foi a hemodiálise e 10,5% apresentaram alto grau de sensibilização aos antígenos HLA. Os doadores eram, na maioria, brancos (73,9%), do sexo masculino (55,8%), com idade mínima de 5 e máxima de 74 anos. A maior parte dos doadores teve como causa da morte encefálica eventos não traumáticos (61,5%) e 42,3% dos doadores apresentaram à última creatinina sérica alta. A maioria dos transplantados apresentou entre 3 e 4 incompatibilidades HLA (67,2%) e o tempo de isquemia fria médio foi de $23,3 \pm 6,1$ horas. No total 49,8% dos receptores receberam algum tipo de terapia de indução e o esquema imunossupressor inicial mais frequentemente utilizado, 51,4%, incluiu a combinação tacrolimo, ácido micofenólico e prednisona. As complicações clínicas e

cirúrgicas mais prevalentes foram, respectivamente, a Função Retardada do Enxerto, 43,3%, e as Vasculares, 19,5% (Tabela 1).

Sobrevida do enxerto e do paciente

Ocorreram 76 perdas do enxerto e 38 óbitos, resultando, em 5 anos, em uma sobrevida do enxerto em 69,8% e do paciente em 82,1%. A análise da sobrevida do enxerto por grau de compatibilidade HLA (Figura 1) mostrou que apenas 1 paciente foi transplantado com zero incompatibilidade de HLA, sendo a sobrevida do enxerto de 100,0%. Com uma incompatibilidade, 4 pacientes foram transplantados e 2 perderam o enxerto no período. Com duas incompatibilidades ocorreram 15,8% das perdas de enxerto. A maioria dos pacientes transplantou com três incompatibilidades e esta população apresentou os melhores resultados de sobrevida do enxerto (81,9%). Com quatro incompatibilidades houve a maior frequência de perdas de enxerto (n=32). O resultado menos favorável à sobrevida, 48,9% ocorreu com cinco incompatibilidades. As curvas de sobrevida, quando comparadas, diferiram entre si (Teste de Log Rank, $p=0,003$). Já a sobrevida do paciente (Figura 2) demonstra que com zero e uma incompatibilidades não ocorreram óbitos. Com duas e três incompatibilidades encontramos os melhores resultados em relação à sobrevida do paciente, 83,3 e 86,3% respectivamente. Para quatro incompatibilidades houve a maior frequência de óbitos (n=15). A pior sobrevida do paciente aparece com cinco incompatibilidades. Já para seis incompatibilidades obtivemos um resultado na sobrevida do paciente de 76,2%. Através do Teste de Log Rank as curvas de sobrevida não apresentaram diferença entre elas ($p=0,459$).

Outros Fatores de Risco

A Tabela 3 traz a análise univariada e multivariada dos fatores de risco para perda do enxerto e óbito. Na análise univariada para fatores de risco para a perda do enxerto encontrou-se significância estatística na razão de incidência para as complicações vasculares e endócrinas (HR 2,341/ $p=0,001$ e HR 0,276/ $p=0,012$, respectivamente). Frente à análise multivariada as variáveis mantiveram significância (HR 2,388/ $p=0,001$ e HR 0,283/ $p=0,014$, respectivamente). A análise univariada dos fatores de risco para óbito encontrou significância estatística para a idade do receptor (HR 1,0034/ $p=0,015$) e para Função Retardada do Enxerto (HR

0,506/ $p=0,044$). Contudo, frente à análise multivariada apenas a idade do receptor mostrou-se associada com o desfecho (HR 1,033/ $p=0,023$).

Discussão

Apenas 11,7% dos receptores eram negros, que apresentam maior risco de desenvolver doença renal terminal e deveriam ser o grupo racial com maior número de transplantes realizados.⁶ Este achado pode ser explicado pelas diferenças no acesso aos cuidados de saúde que não é igualitário entre os grupos raciais.⁹ Quanto ao gênero, a distribuição semelhante encontrada difere do esperado, onde os homens têm maior risco de desenvolver doença renal e, portanto, deveriam estar em maior número entre os receptores. Representantes do sexo masculino são, normalmente, 15,0% em maior número que o grupo feminino quando analisadas as diferenças entre os sexos em relação aos transplantes.⁷ Os receptores apresentaram-se jovens, o que sugere que estes possam ter uma menor probabilidade de óbito precoce, pois há um menor risco de morte súbita por insuficiência cardíaca, que é a principal causa de óbito com enxerto funcionando em receptores idosos.¹⁹ Ao ser considerada a etiologia da doença renal terminal a primeira informação que chama a atenção é a elevada frequência de pacientes classificados com causa desconhecida (32,6%). É possível que estes pacientes estejam recebendo o diagnóstico tardio de nefropatia, o que pode levar ao retardo na adoção de medidas terapêuticas que poderiam ter impacto potencial na evolução da doença. Um estudo nacional mostrou que 90.356 pacientes, entre 2000 e 2004, iniciaram tratamento dialítico e a causa da falência renal era desconhecida em 44,0% dos casos, o que vem ao encontro dos dados encontrados nesta pesquisa.⁵ As demais causas de terminalidade renal foram Hipertensão Arterial, 17,8%, Rins Policísticos, 12,7% e Glomerulopatia, 9,2%. Um estudo americano da lista de espera para transplante renal apresentava 21,0%, 6,0% e 21,0% respectivamente.¹¹ A semelhança do cenário estudado com o nacional se dá em apenas uma das causas, Hipertensão Artéria, pois as demais têm prevalências diferenciadas. Os dados também demonstraram que 79,9% dos pacientes antes do transplante eram submetidos à hemodiálise e 20,1% à diálise peritoneal o que está em convergência com a realidade do nosso país, pois o Censo Brasileiro de Diálise de 2009 apontava que 89,6% dos pacientes que estavam em tratamento dialítico realizavam

hemodiálise e 10,4% realizavam diálise peritoneal.²⁷ A amostra revelou que 10,5% dos receptores apresentavam grau de sensibilização aos antígenos HLA (PRA) $\geq 50\%$, que pode representar um importante fator de risco para a sobrevida do transplante a longo prazo. Um estudo em 245 centros transplantadores mostrou que a sobrevida em dez anos foi maior entre aqueles com PRA=0%, 72,0%, do que com aqueles que apresentaram PRA $\geq 50\%$, 56,0%.²²

Dados do SRTR com 13.692 doadores associaram doadores negros a um maior risco de perda de enxerto e óbito do paciente.¹⁸ Os doadores do presente estudo eram na maioria brancos (73,9%), sugerindo que os receptores de rim destes doadores poderiam ter melhores resultados em relação à sobrevida do enxerto e do paciente quando comparados com os receptores negros. Um estudo com 77 doadores demonstrou uma pequena tendência de resultados positivos (71,0% x 62,5%) na sobrevida do paciente transplantado renal em 5 anos quando o doador era do sexo masculino.⁸ Nesta pesquisa os doadores eram predominantemente do sexo masculino (55,8%), sugerindo que poderia haver a mesma tendência positiva em relação aos resultados. A causa da morte encefálica do doador também parece interferir de forma negativa no resultado do transplante. O doador ideal seria aquele com idade entre 16 e 45 que tenha sido vítima de trauma. A causa não traumática está associada a piores resultados em relação à sobrevida do enxerto e do paciente.¹⁵ Os dados apresentam doadores com mediana de idade de 46 (30-54) anos, que aponta como uma possibilidade favorável ao resultado do transplante, mas o predomínio de causas não traumáticas de morte encefálica (61,5%) parece depor de maneira desfavorável à sobrevida do enxerto. 42,3% dos doadores apresentaram à última creatinina $>1,5$ mg/dL. Estudos demonstram resultados satisfatórios de transplante de rim proveniente de doadores falecidos com creatinina terminal alta.²⁸ Este dado não pode ser avaliado isoladamente, fazendo-se necessário reconhecer quando o doador é considerado limítrofe, ou seja, doador em morte encefálica e com idade >60 anos ou doador >50 anos com duas das seguintes situações: história de hipertensão, creatinina terminal ≥ 1.5 mg/dL ou morte cerebral decorrente de acidente vascular cerebral.²⁵

Dentre as compatibilidades HLA possíveis houve uma maior concentração de três a quatro incompatibilidades, 67,2%, e apenas 17 casos de seis

incompatibilidades e 1 caso de zero incompatibilidades. O CTS demonstrou que a melhor compatibilidade HLA está associada a uma maior sobrevida do enxerto, mas o presente estudo não pode ser conclusivo em função do pequeno número de pacientes em alguns grupos. No meio estudado o tempo médio de isquemia fria foi de 23,3 horas. Este tempo pode ser considerado elevado e o ideal é que não ultrapassem 20 horas, o que sugere que os resultados dos transplantes podem ser piores quando relacionados com um tempo de isquemia fria menor.²⁶ O tempo elevado pode ser justificado pela demora na procura pelo receptor mais compatível através do sistema HLA, necessidade de realização de biópsia no caso de doadores limítrofes e distâncias entre os centros captadores e os transplantadores. A FRE apresentou-se como a complicação clínica de maior incidência após o transplante renal (43,3%). No Brasil a incidência da FRE é de aproximadamente 50 a 85%.^{12,16} A FRE aumenta a morbidade depois do transplante, prolonga a hospitalização e é um fator para a falência do enxerto.³⁰ Já a complicação cirúrgica mais freqüente foi a Vascular (19,5%). Mesmo com os avanços médicos e cirúrgicos, as complicações vasculares permanecem comuns depois do transplante renal (3% a 15%) e podem comprometer a função renal.³

A solução de preservação também é um fator de risco importante e que pode impactar na sobrevida. Em uma remoção multiorgânica é comumente utilizada a Solução University of Wisconsin que é associada a uma maior sobrevida quando comparada a Solução Euro-Collins que é utilizada, normalmente, quando a remoção é apenas de rins.²¹ Entretanto, não foram encontrados estes dados, de maneira completa, nos registros dos pacientes transplantados.

Neste estudo quase metade dos receptores receberam algum tipo de terapia de indução, sendo substancialmente preponderante o uso de anticorpo policlonal humano (40%), que pode estar associado a um menor risco de ocorrência de FRE e rejeição aguda do enxerto quando comparado com anticorpo monoclonal.⁴ Já o esquema imunossupressor inicial mais frequentemente utilizado neste estudo (tacrolimo, ácido micofenólico e prednisona) vem em convergência ao esquema mais utilizado nos Estados Unidos.¹⁷

A sobrevida do enxerto e do paciente quando relacionadas ao grau de compatibilidade HLA pressupõem um melhor resultado para o transplante. Um

estudo multicêntrico realizado em 41 países demonstrou que em 5 anos a sobrevida do enxerto apresentava melhores resultados quanto maior a compatibilidade HLA entre doador e receptor.²⁰ Neste trabalho não foi possível demonstrar este fato muito provavelmente pelo pequeno número de transplantados em alguns grupos de compatibilidades, visto que os melhores resultados para sobrevida do enxerto foi para 0 incompatibilidades. Ressalta-se que o número de cada grupo de compatibilidade estudado é pequeno e isso por si só dificulta muito a análise. O fato das curvas de sobrevida do enxerto diferir entre si estatisticamente, neste caso, tem pouco significado visto que com número pequeno qualquer evento, no caso perda do enxerto tem um peso muito grande no resultado da curva. Talvez a curva mais informativa seja a de 3 incompatibilidades, pois neste o número é relativamente grande (120 pacientes) e o seu resultado foi, em termos funcionais, muito satisfatório. O mesmo pode ser aplicado à sobrevida do paciente. Deve ser enfatizado, entretanto, que as curvas de sobrevida globais em 5 anos tanto de enxerto como do paciente no meio estudado demonstraram resultados extremamente bons e comparáveis (69,8% e 82,1% respectivamente) aos dados do registro mundial de transplante, que está em cerca de 73,4% e 82,1%, respectivamente.²⁰

Outros Fatores De Risco

Neste estudo, frente à análise multivariada dos fatores de risco para perda do enxerto as variáveis mantiveram significância com pequenas alterações dos valores em relação à análise univariada, sugerindo serem variáveis independentes das demais e com baixa interação entre elas. O resultado também demonstrou que houve um risco 2,3 vezes maior para a perda do enxerto para as *Complicações Vasculares* e 0,2 vezes para as *Complicações Endócrinas*.

As complicações cirúrgicas são uma importante causa de perda de enxerto depois do transplante renal que podem ser minimizadas com cuidados nas técnicas cirúrgicas e a identificação e o tratamento precoce é fundamental para a sobrevida do enxerto e do paciente.^{10,3} Os problemas vasculares podem resultar em significativa morbidade, como ocorreu neste estudo.²³

Já as *Complicações Endócrinas* também têm sido associadas com um resultado menos satisfatório nos transplantes. O Diabetes Mellitus pós-transplante é uma consequência de múltiplos fatores como idade do receptor, raça diversa da branca, o uso de imunossupressão (corticóides, tacrolimus, ciclosporina) e aumenta a incidência conforme o tempo de seguimento pós-transplante.¹⁴ As alterações nutricionais como desnutrição e anorexia estão fortemente relacionadas com o período dialítico e podem acarretar em complicações pós-transplante como o aumento da morbidade e mortalidade, deficiência de cicatrização e risco aumentado de infecções.² A eritrocitose aumenta o risco de tromboembolismo devido ao acúmulo de produtos metabólicos no sangue circulante.¹³ As desordens de tireóide (hiperparatireóide, hiperplasia de tireóide, paratireóide e bócio) são comuns em pacientes com doença renal terminal e que podem evoluir após o transplante, provavelmente como consequência da imunossupressão.²⁴

A análise multivariada para fatores de risco para óbito do paciente demonstrou uma associação com a idade do receptor. A pequena variação do “p” por ocasião da análise univariada para multivariada em relação a esta variável indica que outras variáveis também influenciaram para o óbito do paciente e a idade do receptor não pode ser considerada uma variável independente das demais para o desfecho. O resultado demonstra também que a cada unidade de idade (ano) aumenta o risco proporcional do óbito em 3,3%, o que pode resultar em um importante impacto na sobrevivência do paciente. Este risco pode ser associado a uma maior probabilidade de ocorrência de morte por insuficiência cardíaca que, no caso, é a principal causa de óbito com enxerto funcionando em receptores idosos.¹⁹

As análises univariada e multivariada também demonstraram que a compatibilidade não apresentou resultados significativos embora a literatura sugira que este fator de risco possa estar associado aos resultados dos transplantes. É possível inferir que este estudo apresentou alguns grupos pequenos em cada grau de compatibilidade e isso, por si só, pode dificultar a análise. Os demais fatores de risco também não foram estatisticamente significativos para a análise uni e multivariada.

Conclusões

Os resultados demonstram uma sobrevida do enxerto e do paciente em 5 anos satisfatória, sendo que a compatibilidade HLA não mostrou-se influente nos resultados, mas outros fatores de risco tradicionais como idade do receptor, complicações vasculares e endócrinas mostraram ter associação com a sobrevida do enxerto e do paciente.

O presente estudo tem limitações, pois foi realizado de forma retrospectiva, em um único centro e não foi possível obter dados de seguimento de todos os transplantados. Portanto, um estudo prospectivo, com um número maior de participantes deve ser realizado para confirmação dos dados encontrados.

Bibliografia

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia Celular e Molecular*. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 544p.
2. Abou-Jaoude MM, Nawfal N, Najm R, Honeidi M, Shaheen J, Almawi WY. Effect of pretransplantation body mass index on allograft function and patient survival after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:785-788.
3. Aktas S, Boyvat F, Sevmis S, Moray G, Karakayali H, Haberal M. Analysis of vascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43:557-561.
4. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo, D. Rabbit. Antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355:1967-1977.
5. Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DA, Andrade EI, de Assis Acurcio F, Caiaffa WT et al. Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saúde Pública* 2010;44:639-649.
6. Eckhoff DE, Young CJ, Gaston RS, Fineman SW, Deierhoi MH, Margaret T. Foushee MT et al. Racial disparities in renal allograft survival: a public health issue? *J Am Coll Surg*. 2007;204:894-902.
7. Gastón RS, Danovitch GM, Adams PL, Wynn JJ, Merion RM, Deierhoi MH et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3:775-785.

8. Głyda M, Czapiewski W, Karczewski M, Pięta R, Oko A. Influence of donor and recipient gender as well as selected factors on the five-year survival of kidney graft. *Pol Przegl Chir.* 2011;83:188-195.
9. Higgins RS, Fishman JA. Disparities in solid organ transplantation for ethnic minorities: facts and solutions. *Am J Transplant.* 2006;6:2556-2562.
10. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial.* 2005;18:505-510.
11. Leichtman AB, Cohen D, Keith D, O'Connor K, Goldstein M, McBride V et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant.* 2008;8:946-957.
12. Lemos FBC, Martins KC, Agena F, Fadel LM, Machado DJ, Ventura CG et al. A influência do tempo de isquemia fria na ocorrência de função retardada do enxerto no Brasil. Anais ABTO 2009.
13. Malyszko J, Oberbauer R, Watschinger B. Anemia and erythrocytosis in patients after kidney. *Transplant.* 2012;25:1013-1023.
14. Marcén R, Morales JM, del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, et al. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a prospective multicenter study at 2 years. *Transplant Proc.* 2006;38:3530-3532.
15. Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A. Donor cause of brain death in renal transplantation: a predictive factor for graft function? *Transpl Proc.* 2011;43:74-76.
16. Mazalli M, Bronzatto EJM, Alves Filho G. Retardo da função do enxerto em receptores de transplante renal com doador falecido. Fatores de risco e impacto na sobrevida de paciente e enxerto. Anais XI Congresso Brasileiro de Transplante de 2009.
17. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant.* 2006;6:1111-1131.
18. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Mucsi I et al. Donor race and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2012;25: DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01686.x.

19. Nanmoku K, Matsuda Y, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Goto N et al. Clinical characteristics and outcomes of renal transplantation in elderly recipients. *Transplant Proc.* 2012;44:281-283.
20. Opelz G, Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplant.* 2007;84:137-143(B).
21. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplant.* 2007;83:247-253(A).
22. Opelz G. Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005;365:1570-1576.
23. Osman Y, Shokeir A, Ali-el-Dein B, Tantawy M, Wafa EW, el-Dein AB et al. Vascular complications after liver donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival. *J Urol.* 2003;169:859-862.
24. Papalia T, Greco R, Lofaro D, Mollica A, Bonofiglio R. Thyroid status and kidney transplantation outcomes. *Transplant Proc.* 2011;43:1042-1044.
25. Pascual J, Zamora J e Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:553-586.
26. Salahudeen AK, May W. Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the United States over last decade. *Transplant Proc.* 2008;40:1285-1289.
27. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdmann EA. Censo brasileiro de diálise, 2009. *J Bras Nefrol.* 2010;32:380-384.
28. Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, Burdick JF, Ratner L, Haas M, et al. Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplant.* 2005;80:794-800.
29. Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, Zaclikevis VR, Bartz MCM, Raquel Wanzuita et al. Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido. Parte III: recomendações órgãos específicas. *Rev. bras. ter. intensiva* 2011;23:410-425.
30. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2995-3003(B).
31. Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:248-256(A).

TABELAS

Tabela 1: Características do estudo (n = 315)

Receptores	Valor
Raça branca: n (%)	257 (81,5)
Sexo feminino: n (%)	164 (52,0)
Idade (anos): média (\pm DP)	48,8 \pm 12,7
Causas da doença renal terminal: n (%)	
Diabetes Mellitus	24 (8,2)
Hipertensão Arterial	52 (17,8)
Rins Policísticos	37 (12,7)
Glomerulopatia	27 (9,2)
Outros	72 (24,7)
Desconhecida	103 (32,6)
Tipo de diálise: n (%)	
Hemodiálise	211 (79,9)
Diálise Peritoneal	53 (20,1)
Preemptivo	5 (1,5)
Desconhecido	46 (14,6)
PRA: n (%)	
\leq 10%	244 (77,5)
11 - 50%	38 (12,1)
> 50%	33 (10,5)
Doadores	Valor
Raça branca: n (%)	233 (73,9)
Sexo masculino: n (%)	176 (55,8)
Idade (anos): mediana (IIQ)	46,0 (30-54)
Causas da morte encefálica: n (%)	
Traumática	119 (38,0)
Não Traumática	194 (61,5)
Desconhecida	2 (0,6)

Última creatinina sérica (mg/dL): n (%)

≤1,5	180 (57,7)
>1,5	132 (42,3)
Desconhecida	3 (0,9)

Transplantes	Valor
---------------------	--------------

Compatibilidade HLA (mismatch): n (%)

0 MM	1 (0,3)
1 MM	4 (1,2)
2 MM	48 (15,2)
2 MM	121 (38,4)
4 MM	91 (28,8)
5 MM	21 (6,6)
6 MM	17 (5,4)
Desconhecida	12 (3,8)
TIF (horas): média (±DP)	23,34 (6,15)

Imunossupressão	Valor
------------------------	--------------

Terapia de Indução: n (%)	157 (49,8)
Inicial: n (%)	
Tac/Aza/Pred	3 (0,9)
Csa/Aza/Pred	3 (0,9)
Tac/Map/Pred	162 (51,4)
Csa/Map/Pred	124 (39,3)
Desconhecida	23 (7,3)

PRA, Painel Reactive Antibody (reatividade contra painel de linfócitos); DP, Desvio Padrão; IIQ, Intervalo Interquartil; MM, mismatches (incompatibilidades); TIF, Tempo de Isquemia Fria; Tac, Tacrolimus; Aza, Azatioprina; Pred, Prednisona; Csa, Ciclosporina; Mpa, Acido micofenólico.

Tabela 2: Complicações ocorridas após o transplante (n = 302)

Complicações	Valor
Complicações clínicas: n (%)	
Função Retardada do Enxerto	131 (43,3)
Disfunção do Enxerto	
Necrose Tubular Aguda	64 (21,1)
Nefrotoxicidade	19 (3,6)
Rejeição Aguda	52 (17,2)
Nefropatia Crônica do Enxerto	7 (2,3)
Infecções	98 (32,4)
Endócrinas	39 (12,9)
Outras	83 (27,4)
Complicações cirúrgicas: n (%)	
Vasculares	59 (19,5)
Urológicas	14 (4,6)
Infecções	15 (4,9)
Locais	48 (15,8)
Outras	27 (8,9)

Tabela 3 – Regressão de Cox com análise univariada e multivariada para os fatores associados com o óbito e com a perda do enxerto.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Óbito				
Idade do Receptor	1,034 (1,007 – 1,063)	0,015*	1,033 (1,004 – 1,063)	0,023*
Raça (Negra)	2,018 (0,083 – 4,613)	0,096	2,009 (0,817 – 4,941)	0,129
Complicações				
Cirúrgicas Locais	0,402 (0,123 – 1,311)	0,131	0,516 (0,155 – 1,714)	0,280
Clínicas FRE	0,506 (0,260 – 0,983)	0,044*	1,905 (0,260 – 0,983)	0,060
Clínicas Infecciosas	0,610 (0,295 – 1,262)	0,183	0,594 (0,280 – 1,261)	0,175
Clínicas Metabólicas	0,275 (0,066 – 1,145)	0,076	0,311 (0,074 – 1,312)	0,112
Perda de Enxerto				
Tempo de Isquemia Fria	1,025 (0,988 – 1,064)	0,185	1,015 (0,976 – 1,055)	0,461
Complicações				
Cirúrgicas Vasculares	2,341 (1,448 – 3,786)	0,001*	2,388 (1,455 – 3,921)	0,001*
Cirúrgicas Locais	0,402 (0,123 – 1,259)	0,189	0,614 (0,304 – 1,239)	0,173
Clínicas FRE	1,476 (0,935 – 2,331)	0,095	1,403 (0,879 – 2,239)	0,156
Clínicas Metabólicas	0,276 (0,100 – 0,756)	0,012*	0,283 (0,103 – 0,778)	0,014*

HR, Hazard Ratio; IC, Intervalo de Confiança; FRE, Função Retardada do Enxerto

ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Curva de sobrevida do enxerto por compatibilidade HLA

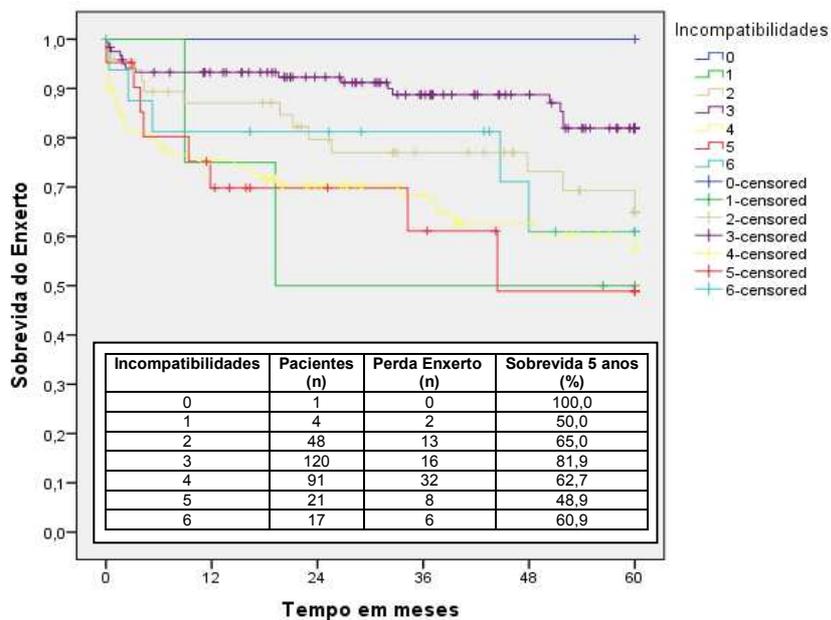
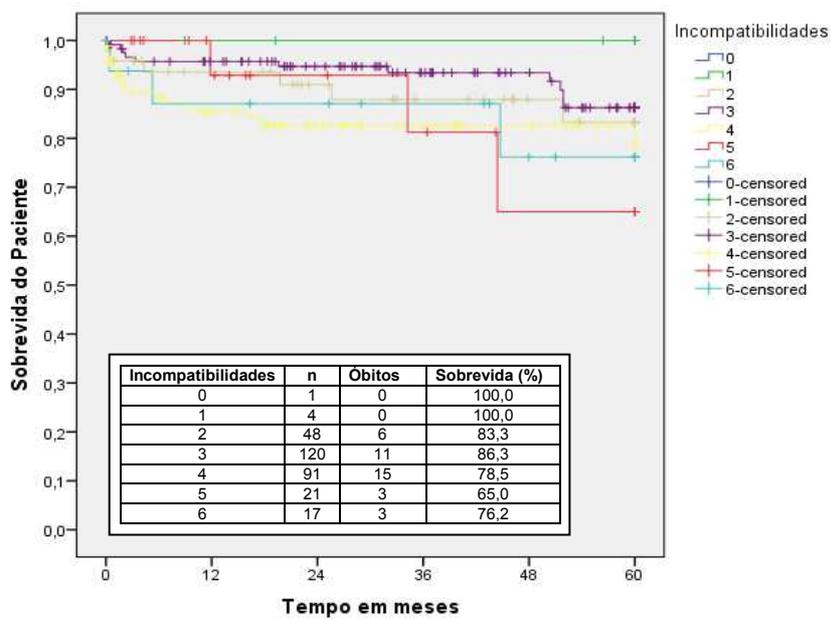


Figura 2 – Curva de sobrevida do paciente conforme compatibilidade HLA



Apêndice B - Comprovação da Submissão do Artigo



São Paulo, 30 de Janeiro de 2013

Prezado(a) Senhor(a) Karla Hermann,

Acusamos o recebimento do artigo “Resultados da distribuição de rins por compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto”, enviado para análise na Revista de Saúde Pública, com vista a possível publicação. O artigo está registrado sob o protocolo nº 4727.

Para acompanhar o processo de avaliação, acesse o endereço www.rsp.fsp.usp.br

Atenciosamente,

Secretaria RSP

Apendice D – Justificativa de Não Apresentação do

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Projeto de Pesquisa “Impacto da distribuição de rins por compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto proveniente de doador falecido” refere-se à pesquisa em banco de dados já existentes no Serviço de Nefrologia da PUC/RS e, portanto, não sendo necessária a assinatura no Termo de Consentimento Informado.

Sendo assim, comprometo-me a cumprir as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde relacionado em IV.1.g. “a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa”.

Atenciosamente,

Prof. Dr. David Saitovitch

Porto Alegre, 12 de setembro de 2011

ANEXOS

Anexo A – Aprovação no Comitê Científico



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 541/11-PG

Porto Alegre, 08 de setembro de 2011.

A Pós-Graduanda
Karla Cusinato Hermann
N/Faculdade

Prezada Pós-Graduanda:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada "IMPACTO DA DISTRIBUIÇÃO DE RINS POR COMPATIBILIDADE HLA NA SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO PROVENIENTE DE DOADOR FALECIDO" **foi aprovada** pela Comissão Científica do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa ou Comissão de Ética no Uso de Animais, através do setor de **Pesquisas e Estágios**, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Após aprovação do CEP ou CEUA entregar cópia na secretaria do Programa. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Magda Lahorgue Nunes
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. David Saitovich

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – 3º andar – CEP 90610-000
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51) 3320-3318 – Fax (51) 3320-3316
E-mail: medicina-pg@pucrs.br
www.pucrs.br/famed/pos

Anexo B – Aprovação no Comitê de Ética

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1501/11

Porto Alegre, 07 de outubro de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05599 intitulado **“Impacto da distribuição de rins por compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto proveniente de doador falecido”**

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. David Saitovitch
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep