

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**Marcelo Ferreira Cassini**

**SOBREVIDA DE ALOTRANSPLANTE RENAL COM  
DOADOR CADÁVER RELACIONADA À IDADE DO  
DOADOR, TEMPO DE ISQUEMIA FRIA E  
COMPATIBILIDADE HLA**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2009**

**Marcelo Ferreira Cassini**

**SOBREVIDA DE ALOTRANSPLANTE RENAL COM  
DOADOR CADÁVER RELACIONADA À IDADE DO  
DOADOR, TEMPO DE ISQUEMIA FRIA E  
COMPATIBILIDADE HLA**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto da Universidade de São Paulo,  
para obtenção do **Título de Mestre**.  
Área de concentração: Clínica  
Cirúrgica.

Orientador: **Prof. Dr. Adauto J. Cologna**

**Ribeirão Preto**

**2009**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO, PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Catálogo na Publicação  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Cassini, Marcelo Ferreira

Sobrevida de alotransplante renal com doador cadáver relacionada à idade do doador, tempo de isquemia fria e compatibilidade HLA. Ribeirão Preto, 2009.

57 p.: il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Cologna, Adauto José

1. Transplante renal 2. Sobrevida dos enxertos 3. Compatibilidade HLA 4. Idade do doador 5. Tempo de isquemia fria.

# FOLHA DE APROVAÇÃO

**Marcelo Ferreira Cassini**

Sobrevida de alotransplante renal com doador cadáver relacionada à idade do doador, tempo de isquemia fria e compatibilidade HLA.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do **Título de Mestre**. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

**Aprovado em:**

## **Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

*À mulher da minha vida Patrícia pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos.*

*Sem você nenhuma conquista valeria a pena.*

*Aos meus pais Amâncio (in memoriam) e Celuta, que dignamente me apresentaram à importância da família e ao caminho da honestidade e persistência.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Ao Prof. Aduino, o meu reconhecimento pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que transpira sabedoria; meu respeito e admiração pela sua serenidade, capacidade de análise do perfil de seus alunos, e pelo seu Dom no ensino da Ciência, inibindo sempre a vaidade em prol da simplicidade e eficiência.*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

*A Deus por me presentear com a vida de Mariana, minha filha, uma criança que transborda alegria e vive intensamente as curiosas descobertas da infância.*

*À minha família, em especial à Monica (irmã) e primos Adriana, Fabiana e Ricardo pela hospitalidade, estímulo e paciência.*

*A realização de um projeto de pesquisa como este só foi possível com o apoio de vários colaboradores. Aos membros da Divisão de Urologia (HCFMRP-USP) em especial aos Professores Martins, Haylton e Sílvio que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma, o meu reconhecimento e gratidão.*

*À Maria Cristina / Vera Lúcia (SAME / Arquivo Semi-Ativo) e Neuza L. Almeida (Assistente Social da UTR), pela solicitude, prontidão e suporte administrativo.*

*Aos amigos Rodolfo, Antônio Antunes e Vanderlei Corradini, os precursores de tudo, que exemplificam a ética e competência profissionais, a dedicação e o aprimoramento contínuos, pelo incentivo e oportunidade de convívio.*

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

*Albert Einstein*

*“Os grandes navegadores devem sua reputação  
aos temporais e tempestades.”*

*Epicuro*



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
3.1. População de Pacientes .....	10
3.2. Técnica Cirúrgica e Imunossupressão .....	12
3.3. Comitê de Ética Médica.....	13
3.4. Análise Estatística .....	14
3.5. Metodologia .....	14
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>57</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS e SÍMBOLOS

a.	Idade em anos.
ABO Rh	Classificação dos Tipos Sanguíneos (A,B e O). Rhesus (espécie de macaco) → (Fator Rh: + ou -).
CNCDO-2	Central de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos – 2.
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.
CTS	<i>Collaborative Transplant Study.</i>
C.V.	Coeficiente de Variação (igual à média dividida pelo desvio padrão vezes 100).
dl	Símbolo: decilitro (unidade de volume que equivale a um décimo de litro).
D.P.	Desvio Padrão (medida da dispersão da amostra). Definição: É a raiz quadrada da variância.
EUA	Estados Unidos da América.
Fem.	Sexo feminino.
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
HLA	Antígeno Leucocitário Humano (glicoproteína de superfície das células apresentadoras de antígenos).
HLA-A	HLA do loci A, do braço curto do cromossomo 6.
HLA-B	HLA do loci B, do braço curto do cromossomo 6.
HLA-C	HLA do loci C, do braço curto do cromossomo 6.
HLA-DP	HLA do loci DP, do braço curto do cromossomo 6.
HLA-DQ	HLA do loci DQ, do braço curto do cromossomo 6.
HLA-DR	HLA do loci DR, do braço curto do cromossomo 6.
I.C.	Intervalo de Confiança.
Ig A	Imunoglobulina do tipo A.

Masc.	Sexo masculino.
mg	Símbolo: miligrama (medida de massa que equivale à milésima parte do grama).
<i>mismatch</i>	Pode ser traduzido como: “ incompatibilidade “. (Ex.: 6 HLA <i>mismatches</i> = 6 incompatibilidades HLA)
N (n)	Número de pacientes numa determinada amostra.
PCR-DNA	Reação em Cadeia da Polimerase – Ácido Desoxirribonucléico.
PÓS-Tx.	Pós-transplante.
Q	Quartil. Um quartil é qualquer um dos três valores que divide o conjunto ordenado de dados em quatro partes iguais.
Q1	Primeiro Quartil = quartil inferior = 25° percentil = é o valor a partir do qual se encontram 25% dos valores mais baixos.
Q3	Terceiro Quartil = quartil superior = 75° percentil = é o valor a partir do qual se encontram 25% dos valores mais elevados.
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística.
SISNEP	Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa.
SPIT	São Paulo Interior Transplante.
TIF	Tempo de Isquemia Fria.
UNOS	<i>United Network for Organs Sharing.</i>
UTR	Unidade de Transplante Renal.
X <sup>2</sup>	Teste do Qui-quadrado.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para a idade do doador (0 a 15 / 16 a 40 / > 40 anos). ....	17
<b>Figura 2.</b>	Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para a idade do doador (16 a 40 / 41 a 50 / > 50 anos) .....	19
<b>Figura 3.</b>	Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para a idade do doador. (de 0 a 10 anos e 16 a 40 anos) .....	20
<b>Figura 4.</b>	Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para a etnia do receptor .....	22
<b>Figura 5.</b>	Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para o sexo do receptor .....	23
<b>Figura 6.</b>	Curva de Kaplan-Meier: sobrevida global dos enxertos .....	24
<b>Figura 7.</b>	Risco estimado de perda do enxerto em função do tempo (meses).....	24
<b>Figura 8.</b>	Curvas de Kaplan-Meier: sobrevida dos enxertos em função da compatibilidade HLA .....	28
<b>Figura 9.</b>	Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida dos enxertos em função da compatibilidade. (HLA < 3 ; HLA ≥ 3) .....	29
<b>Figura 10.</b>	Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier segundo o tempo de isquemia fria (≤ 30h; > 30h). ....	30
<b>Figura 11.</b>	Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em função do TIF (≤ 24h / 25 a 35h e > 35h) .....	31
<b>Figura 12.</b>	Retirada de (Akinlolu et al., 2001); risco relativo de morte entre doadores ideais, marginais e não transplantados (em diálise) .....	36

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	-	Idade e respectivo número de doadores .....	16
<b>Tabela 2</b>	-	Idade do doador (< 16/16-40/>40 anos) relacionada à sobrevida do enxerto (meses) .....	18
<b>Tabela 3</b>	-	Idade do doador ( $\leq 10$ e 16-40 anos) em relação à sobrevida do enxerto (meses) .....	20
<b>Tabela 4</b>	-	Transplantes renais: etnia e o sexo do receptor .....	21
<b>Tabela 5</b>	-	Sobrevida do enxerto (meses) em relação à etnia do receptor .....	22
<b>Tabela 6</b>	-	Sobrevida do enxerto (meses) em relação ao sexo do receptor .....	23
<b>Tabela 7</b>	-	Perda do enxerto pós-transplante (Pós-Tx) .....	25
<b>Tabela 8</b>	-	Sobrevida do enxerto (meses) e compatibilidade HLA .....	27
<b>Tabela 9</b>	-	Sobrevida do enxerto (meses) em função da compatibilidade. (HLA < 3 ; HLA $\geq$ 3) .....	28
<b>Tabela 10</b>	-	Sobrevida do enxerto (meses) segundo o TIF. (TIF $\leq$ 30h; TIF > 30h) .....	30
<b>Tabela 11</b>	-	Sobrevida do enxerto (meses) em função do TIF. (TIF $\leq$ 24horas ; 25 a 35 horas e TIF > 35 horas) .....	31
<b>Tabela 12</b>	-	Variáveis TIF e compatibilidade HLA em relação à sobrevida do enxerto (meses) .....	32

## RESUMO

Cassini, MF. **Sobrevida de alotransplante renal com doador cadáver relacionada à idade do doador, tempo de isquemia fria e compatibilidade HLA.** 57 p. Dissertação de (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2009.

**Introdução:** O transplante renal é amplamente reconhecido como a melhor forma de tratamento para os pacientes que necessitam de terapia de substituição renal, e isso o torna vítima de seu próprio sucesso. Apesar de ser considerado um triunfo clínico-cirúrgico, é igualmente uma fonte de frustração, pela carência de doadores de órgãos e pelo crescimento das listas de espera. Há necessidade do desenvolvimento de estratégias que tornem maior o número de rins disponíveis para transplante. A idade do doador, o tempo de isquemia fria (TIF) e o antígeno leucocitário humano (HLA) de histocompatibilidade são fatores que estão relacionados à sobrevida do enxerto e, desta forma, envolvidos na diminuição da demanda e no aumento da oferta de órgãos.

**Objetivos:** Avaliar o impacto das variáveis, idade do doador, compatibilidade HLA e tempo de isquemia fria, na sobrevida do enxerto de pacientes submetidos à alotransplantes renais com doador cadáver.

**Materiais e Métodos:** Foram analisados retrospectivamente 454 pacientes submetidos a transplantes renais com doadores cadáveres realizados de abril de 1987 a dezembro de 2003, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

**Resultados:** Das variáveis analisadas, a idade do doador foi a de maior impacto estatístico na sobrevida dos transplantes renais estudados. A sobrevida dos enxertos oriundos de doadores com idade de 16 a 40 anos (143,30 meses em média), foi significativamente maior em comparação com a sobrevida nos grupos com doadores acima de 40 anos (66,46 meses) ( $p=0,005$ ) e nos doadores de 0 a 10 anos de idade (63,29 meses) ( $p=0,01$ ).

A compatibilidade HLA e o TIF não interferiram de modo significativo na sobrevida dos transplantes estudados ( $p=0,98$  e  $p=0,16$  respectivamente).

**Conclusões:** O tempo de isquemia fria (TIF) e a compatibilidade HLA não apresentaram impacto na sobrevida dos transplantes renais analisados. Os doadores cadáveres com idade de 16 a 40 anos podem ser considerados ideais, uma vez que demonstraram de modo estatisticamente significativo, impacto favorável na sobrevida dos rins por eles doados.

Palavras chaves: Transplante renal, taxa de sobrevida; idade do doador cadáver.

## ABSTRACT

Cassini, MF. **Impact of age donors, HLA compatibility and cold ischemia time on survival rate of cadaver renal transplantation.** 57 p. Dissertação de (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2009.

**Introduction:** Renal transplantation is world wide recognized as the best therapy for patients that need kidney substitution treatment. It can be considered a clinical and surgical triumph and at the same time, it's a form of frustration by the few organs donations available and by the growth of the waiting lists. New strategies are needed to be developed to increase the numbers of kidneys for transplantation. Donors age, cold ischemia time (CIT) and human leukocyte antigen (HLA) compatibility are correlated with graft survival and consequently, with a diminished organs demand.

**Objectives:** To study the impacts of donor's age, cold ischemia time and HLA compatibility, on graft survival patients submitted to cadaver kidney allograft transplantation.

**Materials and Methods:** Records from 454 patients, submitted to cadaver kidneys allograft transplantations between April/1987 and December/2003 by Division of Urology of the Clinical Hospital of Ribeirao Preto's School of Medicine at Sao Paulo University, were analyzed.

**Results:** The age of kidneys donors was the most statistically significant data in the survival graft rate. Donors between 16 and 40 years old had a median survival rate about 143.30 months, that was significantly higher when compared with age donors above 40 years (66.46 months) ( $p= 0.005$ ) and below 10 years old (63,29 months) ( $p= 0.01$ ).

In our study, HLA compatibility and cold ischemia time didn't have statistically significant impact on renal allograft survival rate ( $p= 0.98$  and  $p= 0.16$ , respectively).

**Conclusions:** HLA compatibility and cold ischemia time didn't have significantly impact on renal allograft survival rate.

Donors between 16 and 40 years old can be considered the ideal donor's age, since they demonstrated statistically a favorable impact on grafts survival rate.

Keywords: Renal transplantation; survival rate; cadaver's age donor.

## **1. INTRODUÇÃO**



## 1 INTRODUÇÃO

O número estimado de pacientes que iniciam a terapia de substituição renal, a cada ano nos EUA, é cerca de 339 por milhão de habitantes, ou 0,03% da população total, e a média de idade destes pacientes é 65 anos. Diabetes mellitus e hipertensão arterial são as principais causas de insuficiência renal crônica (FOLEY et al., 2007). A incidência da doença renal em estágio final e sua mortalidade são maiores do que a maioria das malignidades urológicas, com exceção do câncer de próstata (JEMAL et al., 2005).

No Brasil, segundo censo (2008) da Sociedade Brasileira de Nefrologia, há mais de 87.000 pacientes em diálise, o que corresponde a 468 pacientes por milhão de habitantes, e a cada ano, há um aumento de 6,5%, em média, dos pacientes com insuficiência renal crônica. Dos pacientes renais crônicos terminais, 89,4% fazem hemodiálise, ao passo que a diálise peritoneal responde pelos 10,6% restantes; 36,3% têm idade igual ou superior a 60 anos e 1,6% têm menos de 20 anos.

Dados recentes indicam que a sobrevida dos pacientes submetidos a transplantes renais é significativamente maior do que a de indivíduos que permanecem na terapia dialítica (COLLINS et al., 2005).

Assim, o transplante renal é amplamente reconhecido como a melhor forma de tratamento para aqueles que necessitam de terapias de substituição renal (WOLFE et al., 1999), tanto do ponto de vista clínico, quanto na avaliação dos custos (MENDELOFF et al., 2004) o que o torna

vítima de seu próprio sucesso. Se por um lado o transplante passa a ser considerado um triunfo clínico-cirúrgico, por outro, ele pode ser uma fonte de frustração pela carência de doadores de órgãos.

A lista de espera de pacientes que aguardam a realização de transplante renal cresce continuamente. Com o envelhecimento da população e o aumento da expectativa de vida, os pacientes idosos (> 65 anos) na lista de espera por rins aumentaram em 5 vezes de 1990 a 2004 (HOURMANT et al., 2005).

O aumento do número de potenciais receptores não corresponde, em igual intensidade, à necessidade de doadores e, conseqüentemente ao número de transplantes realizados. Este último fato faz com que as listas, na realidade, se tornem “listas de morte”, visto que 5,0 a 6,3% dos pacientes, que aguardam a realização de transplante renal, morrem a cada ano. Entretanto, esse número é aproximadamente 2,5 vezes menor do que o número de óbitos do conjunto de todos os pacientes em diálise (RABBAT et al., 2000; WOLFE et al., 1999).

Devido ao tempo de espera e a crescente disparidade entre a oferta e a demanda, alguns autores chamam a atenção para o desenvolvimento de estratégias que tornem maior o número de rins disponíveis para transplante. Essas podem incluir uma melhor detecção de possíveis doadores com parada cardíaca (ANDRÉS et al., 2000; CHO et al., 1998), e a utilização de rins oriundos de doadores escolhidos com base em critérios mais flexíveis ou expandidos, o que tem se tornado cada vez mais comum (METZGER et al., 2003). O uso de doadores mais idosos e doadores

vítimas de mortes não traumáticas, também pode fazer parte desses critérios (VEROUX et al., 2004).

Nos EUA, o número de doadores com mais de 50 anos de idade passou de 12% em 1988 para 25% em 1995 (CECKA et al., 1997 e 1999). Na Europa, rins de doadores com mais de 55 anos representaram 25% em 1995, passando para 30% em 1998 (DIFELICE et al., 2002). Paralelamente, o perfil dos doadores mudou; há dez anos, o acidente automobilístico era a principal causa de morte encefálica.

Hoje na Europa, com o aumento dos acidentes vasculares cerebrais e o maior rigor no controle do trânsito em geral, a média de idade dos doadores aumentou em 10 anos (MIRANDA et al., 2003).

Das várias estratégias para se expandir o número de rins disponíveis para transplante, o aumento da idade do doador é a mais fácil de ser adotada e a mais comumente utilizada (O'CONNOR; DELMONICO, 2005). Atualmente, a idade aceita varia de 2 a 75 anos.

Todavia, o aumento da idade do doador pode estar associado à maior taxa de retardo na recuperação da função renal e pior sobrevida do enxerto no longo prazo, fato que é ignorado por diversos centros devido à limitada oferta de rins para transplante (ALEXANDER et al., 1994; MORESO et al., 1999; TERASAKI et al., 1997).

Nos doadores acima de 60 anos de idade, a sobrevida do enxerto em 5 anos diminuiu em 25%, quando comparada com a sobrevida de transplantes realizados com doadores entre 19 e 30 anos de idade (CECKA JM, 1998).

Os rins de doadores idosos apresentam várias alterações, como a queda da taxa de filtração glomerular (LIDERMAN; GOLDMAN, 1995), o aumento de glomérulos esclerosados, o espessamento da camada íntima das arteríolas com hialinização, e a diminuição do peso e do volume renal (BROWN et al., 1986). A redução da massa renal funcional pode afetar os resultados dos transplantes (CHERTOW et al., 1996), tornando esses rins mais vulneráveis e, portanto, mais propensos a serem afetados se houver episódios de rejeição aguda, hipertensão arterial e outros (TERASAKI et al., 1996). Em contrapartida, alguns autores demonstraram que enxertos oriundos de doadores idosos apresentam danos histológicos comparáveis aos de doadores mais jovens (ROSSETTI et al., 2007). Todavia, foi observada maior taxa de rejeição aguda quando se utilizam rins de doadores com mais de 50 anos de idade (SAUDAN et al., 2001). Há relatos que períodos de isquemia fria mais prolongados podem afetar a sobrevida, no longo prazo, de enxertos oriundos destes doadores (ASDERAKIS et al., 2001; CONNOLY et al., 1996).

O primeiro antígeno leucocitário humano de histocompatibilidade (HLA) foi descrito em 1958.

A idéia da compatibilidade HLA passou a ser desenvolvida originalmente na década de 60, usando métodos baseados na ocorrência de anticorpos no soro de múltiplas sensibilizadas aos antígenos paternos expressos nas células fetais (DAUSSET et al., 1968; VAN ROOD et al., 1968).

Os antígenos de histocompatibilidade são glicoproteínas presentes na membrana celular. Eles são codificados por genes localizados no braço curto do cromossomo autossômico 6. Os antígenos da classe I são

conhecidos como HLA-A, HLA-B e HLA-C e estão presentes em praticamente todas as células nucleadas. São detectados pelos linfócitos T através de técnicas específicas. Os antígenos da classe II estão presentes nos linfócitos B, linfócitos T ativados, monócitos, macrófagos e células dendríticas; são denominados HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. Os antígenos HLA-DR são detectados pelos linfócitos B, ao passo que o HLA-DQ e DP não são testados rotineiramente.

Atualmente, a identificação do HLA é realizada com técnicas baseadas na reação em cadeia da polimerase (PCR-DNA) (OPELZ G et al., 1993; MYTILINEOS et al., 1998), detectando-se muito mais alelos. A acurácia do exame na prática, depende da precisão dos soros utilizados e sua capacidade em detectar todos os alelos mais comuns dentro da população (SCHREUDER et al., 1986; THOROGOOD et al., 1992).

A identificação HLA é considerada um dos fatores de risco importantes que determinam a sobrevida do enxerto, porém não está claro se todas as incompatibilidades estão associadas à resposta imune (OPELZ G et al., 1999).

No transplante renal podem ser definidos 27 níveis de incompatibilidades, 0/1/2 incompatibilidades nos loci A/B/DR (3<sup>3</sup>) (OPELZ G et al., 1999). Para cada locus adicional esse número aumenta. A inclusão de HLA-C eleva para (3<sup>4</sup>) e com HLA-DP passa para (3<sup>5</sup>).

Com respeito à importância relativa das incompatibilidades nos diferentes loci, vários estudos confirmam que diferenças no HLA-DR estão associadas ao maior risco de falência do enxerto, seguidas pelo HLA-B e HLA-A. O grande impacto da incompatibilidade DR se faz nos primeiros

seis meses pós-transplante, enquanto nos loci A e B ocorre em períodos mais tardios (BRADLEY et al., 1986; ZHOU; CECKA, 1993; THOROGOOD et al., 1990).

Os sistemas de distribuição de rins de doadores cadáveres para transplante levam em consideração, entre outras variáveis, a compatibilidade HLA objetivando minimizar os efeitos das diferenças antigênicas do par enxerto-hospedeiro. Se por um lado existem evidências de que a sobrevida do enxerto no longo prazo é melhor para os transplantes sem incompatibilidades (KEITH et al., 2004), graus menores de diferenças antigênicas são de menor relevância clínica (HELD et al., 1994).

Esta sistemática de alocação pode ser desvantajosa especialmente para centros menores que contêm pequeno número de pacientes na lista de espera, visto que, a chance destes indivíduos receberem órgãos com compatibilidade HLA adequada é muito reduzida (GILLICH et al., 2002). Alguns países escandinavos utilizavam, até recentemente, apenas a determinação sanguínea ABO e a prova cruzada para linfócitos (*crossmatch*) na alocação de rins (BRYNGER et al., 1988).

Nos últimos cinco anos, a influência da compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto tem diminuído, e passou a ser contestada, diante dos avanços da terapia imunossupressora, cada vez mais eficaz e menos tóxica (HALLORAN, 2004), hipótese também aventada a partir da análise dos dados da *United Network for Organ Sharing* (OPELZ; DOHLER, 2007).

A identificação do HLA do doador demanda certo tempo, e obviamente prolonga o tempo de isquemia fria (TIF). Com TIF maior de 20 horas ocorre efeito deletério quer se tratando de rins de doadores com mais

ou com menos de 55 anos de idade. O TIF prolongado reduz a sobrevida de 5 anos em 9% e 16%, para os transplantes cujos doadores têm mais e menos de 50 anos, respectivamente (ASDERAKIS et al., 2001). Os efeitos mais pronunciados com os doadores jovens ilustram que os rins, quando implantados dentro de 20 horas, podem apresentar melhores resultados. Nos rins provenientes de doadores idosos, o impacto benéfico da compatibilidade HLA parece maior do que o efeito deletério da isquemia fria, no primeiro ano pós-transplante (ASDERAKIS et al., 2001).

Alguns autores sugerem que a compatibilidade HLA não é condição *sine qua non* para o sucesso do transplante, tornando o TIF o fator decisivo (GILLICH et al., 2002; KOENE, 2002). Com a utilização de imunossupressores mais potentes e precisos, o benefício da compatibilidade HLA na sobrevida do enxerto está menos clara do que antes (TERASAKI et al., 1995).

Desta forma, alguns autores referem que a sobrevida de enxertos com pior compatibilidade e TIF mais curto pode ter resultado melhor do que os enxertos com compatibilidade mais adequada e TIF mais longo (SALAHUDEEN et al., 2004). Essa afirmação é reforçada pelo fato dos resultados dos transplantes renais com doadores vivos não relacionados serem melhores quando comparados com os de doadores cadáveres (ABENDROTH, 1998).

Entretanto, há opiniões conflitantes a respeito dos critérios de alocação que focam essencialmente o TIF, ignorando a compatibilidade HLA, mostrando que a rejeição de enxertos com 3 ou mais *mismatches* pode ser

retardada, porém não eliminada com o emprego da terapêutica imunossupressora moderna (OPELZ et al., 2001, 2002 e 2007).

Na maioria dos centros transplantadores, a alocação dos rins se faz com base na compatibilidade HLA, o que acarreta o prolongamento do tempo de isquemia fria (TIF), podendo alterar a sobrevida do enxerto. Há autores que advogam pela distribuição dos rins sem a identificação HLA, encurtando o TIF. No entanto, o assunto é ainda muito controverso, gerando infindáveis discussões na literatura.



## **2. OBJETIVOS**

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo desta dissertação foi avaliar o impacto das variáveis idade do doador, compatibilidade HLA e tempo de isquemia fria, na sobrevida do enxerto de pacientes submetidos à alotransplantes renais com doador cadáver, realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, entre abril de 1987 e dezembro de 2003.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 População de Pacientes**

Foram analisados retrospectivamente os arquivos de pacientes submetidos a transplantes renais com doadores cadáveres realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), de abril de 1987 a dezembro de 2003. A fixação destas datas se deve ao fato de que, a partir daí, teve início a distribuição de rins no interior do Estado de São Paulo, tendo como um dos critérios a compatibilidade HLA.

A data final do levantamento foi escolhida para que pudéssemos ter um seguimento mínimo de 05 anos dos transplantes realizados em 2003.

Entre janeiro e março de 2008 todos os pacientes clinicamente estáveis e com o enxerto funcionando adequadamente foram reavaliados através da análise da ficha médica de atendimento da unidade de transplante renal (UTR).

A alocação de rins no interior do estado de São Paulo foi feita de forma pioneira no Brasil pelo São Paulo Interior Transplante (SPIT). Após a adoção do método pela Secretaria Estadual de Saúde, o SPIT transformou-se na CNCDO-2 (Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos), sediada no HCFMRP-USP.

Os dados referentes aos doadores cadáveres foram pesquisados nos arquivos do SPIT e nos armazenados nos computadores da CNCDO-2 (idade, sexo, etnia, tipo sanguíneo ABO/Rh, HLA, função renal, causa da morte encefálica, data e hora da retirada dos rins), e os dos receptores foram levantados nos prontuários dos pacientes arquivados no SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística), bem como nos computadores da Unidade de Transplante Renal (UTR) do HCFMRP-USP, com enfoque especial no tempo de isquemia fria, compatibilidade HLA, idade do doador e sobrevida do enxerto.

Os pacientes que perderam o acompanhamento e os encaminhados para outros serviços, foram buscados ativamente pelo Serviço de Assistência Social da Unidade de Transplante Renal. Alguns dados sobre os tempos de isquemia fria, foram gentilmente enviados por e-mail por Opelz G., um dos coordenadores do *Collaborative Transplant Study (CTS)*, da Universidade de Heidelberg, Alemanha; trata-se de um estudo multicêntrico cujo banco de dados é abastecido por vários centros transplantadores espalhados pelo mundo, dentre eles o do HCFMRP-USP (CNCDO-2).

Os pacientes submetidos à re-transplante foram excluídos do presente estudo, bem como os que perderam o enxerto no primeiro mês pós-transplante, o que poderia caracterizar dificuldade ou mesmo falha técnica.

### **3.2 Técnica Cirúrgica e Imunossupressão**

De modo padronizado pelo serviço de transplante renal HCFMRP-USP, todas as nefrectomias dos doadores cadáveres, foram realizadas por laparotomia, sendo utilizada a solução de Euro-Collins® para a perfusão renal (COLLINS et al., 1969). Os transplantes foram realizados através da técnica usual nas fossas ilíacas direitas ou esquerdas, com as anastomoses vasculares na artéria e veia ilíacas comuns (KÜSS et al., 1951; MURRAY et al., 1955) ou aorta e veia cava nas crianças (MARTINS et al., 1979), e o implante ureteral (ureteroneocistostomia) feito através da técnica extravesical de Lich-Gregoir modificada por MacKinnon, (GREGOIR, 1964; LICH et al., 1961; MACKINNON et al., 1968) sem a utilização de cateteres ureterais de rotina.

A imunossupressão foi feita com esquema tríplice: ciclosporina ou rapamicina, azatioprina ou micofenolato de mofetil, e prednisona. Alguns pacientes necessitaram de esquemas especiais com adequação individual (OKT3, tacrolimus, sirolimus, basiliximab...). Os episódios de rejeição aguda foram tratados inicialmente com 03 dias de pulsoterapia com metilprednisolona.

### **3.3 Comitê de Ética Médica**

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP em 21/12/2006 estando registrado no Sistema Nacional de Informações Sobre Ética em Pesquisa (SISNEP) envolvendo Seres Humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número: 0297.0.004.000-06.

### **3.4 Análise Estatística**

Para se atingir os objetivos, primeiramente foi feita a digitalização dos dados em planilhas do Excel® (Microsoft); posteriormente, realizou-se a descrição dos mesmos utilizando-se o procedimento PROC MEANS do software SAS® 9.0.

### **3.5 Metodologia**

A metodologia proposta para o objetivo foi a análise da sobrevida (do enxerto), que se refere ao conjunto de procedimentos estatísticos utilizados para análise de dados relacionados ao tempo até a ocorrência do evento de interesse (perda do enxerto, no estudo em questão) (LOUZADA-NETO et al., 2002).

Geralmente, na área médica, o evento de interesse é o tempo decorrido até o óbito ou até o fim de um tratamento. Na maioria das vezes, esses estudos envolvem, além do tempo, outras variáveis de interesse, como sexo, etnia, tipos de tratamentos aplicados em períodos distintos e outras.

Para o estudo em questão, inicialmente foi utilizada uma análise exploratória dos dados, composta de estatísticas descritivas, seguidas de estimativas, gráficos de Kaplan-Meier e, para a comparação dos resultados, foi utilizado o teste não-paramétrico (Log-Rank) com modificação Peto & Peto (Gehan-Wilcoxon) para se ter uma idéia do comportamento das



variáveis em estudo. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ( $X^2$ ).

Por fim, foi utilizado o método da regressão multivariada de Cox para a verificação da influência simultânea entre as variáveis (TIF, HLA, idade do doador, sexo e etnia).

O nível de significância fixado em 5% ( $p < 0,05$ ).

## **4. RESULTADOS**

## 4 RESULTADOS

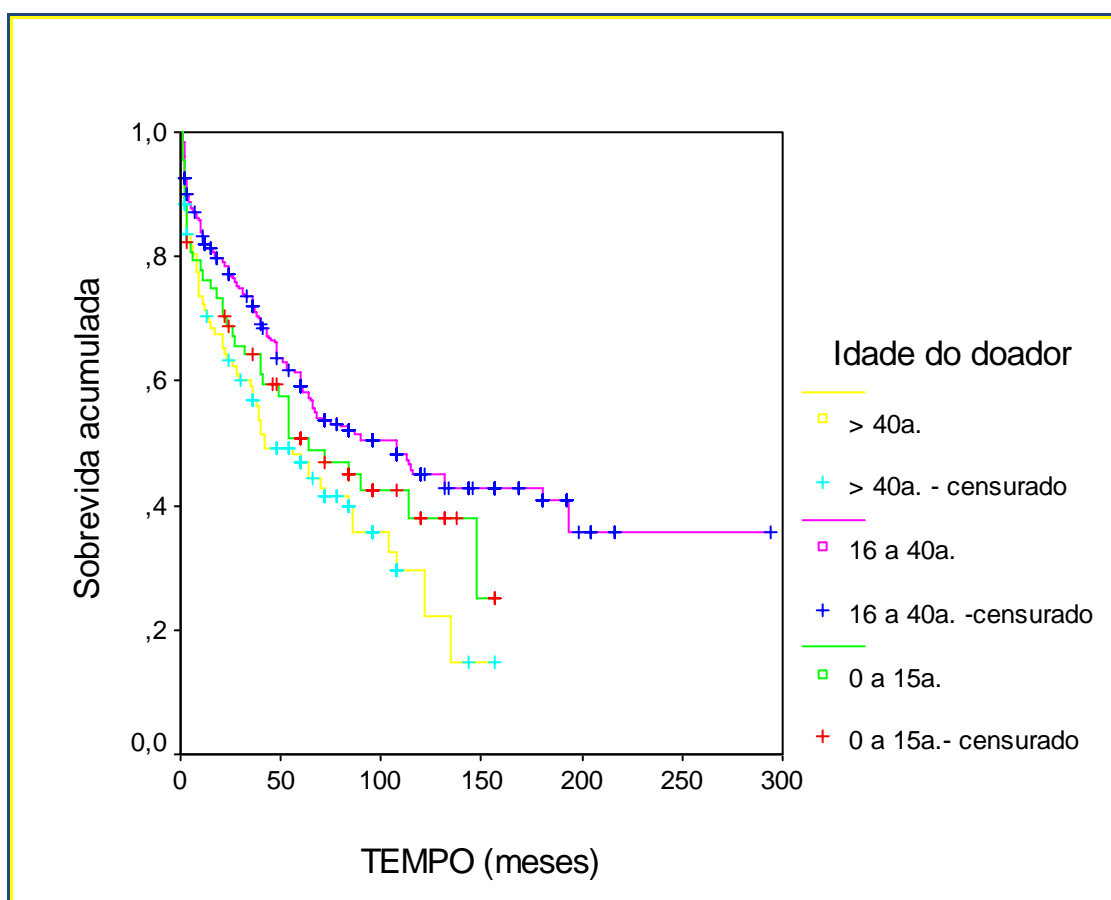
Entre abril de 1987 e dezembro de 2003 foram realizados, no HCFMRP-USP, 506 transplantes renais com doadores cadáveres (não computados os casos de re-transplantes). Destes, 52 (10,27%) pacientes foram excluídos já que, 25 perderam o enxerto antes de 30 dias de pós-operatório (critério de exclusão), e 27 pacientes perderam o acompanhamento (dentre os transferidos para outros centros no pós-operatório tardio), não sendo encontrados mesmo após uma exaustiva busca ativa por parte do Serviço de Assistência Social da Unidade de Transplante Renal. Assim, o estudo completo analisou 454 pacientes, sendo 175 mulheres (38,54%) e 279 homens (61,46%) transplantados.

A grande maioria dos doadores (62,55%) tinha entre 16 e 40 anos (Tabela 1).

**Tabela 1** – Idade e respectivo número de doadores.

Idade dos Doadores	Número de Doadores n(%)
Menos de um ano (8 meses)	02 – (00,45%)
01 a 10 anos	26 – (05,72%)
11 a 15 anos	40 – (08,81%)
16 a 40 anos	284 – (62,55%)
41 a 50 anos	72 – (15,86%)
51 a 59 anos	27 – (05,95%)
60 anos	03 – (00,66%)
<b>Total</b>	<b>454</b>

Das variáveis analisadas, a idade do doador foi a de maior impacto estatístico na sobrevida dos transplantes renais estudados. A sobrevida dos enxertos oriundos de doadores com idade entre 16 e 40 anos (143,30 meses em média), foi significativamente maior em comparação com a sobrevida nos grupos com doadores acima de 40 anos (66,46 meses) ( $p=0,005$ ). (Figura 1; Tabela 2)



**Figura 1.** Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para a idade do doador (0 a 15 / 16 a 40 / > 40 anos). ( $p = 0,005$ )

**Tabela 2** - Idade do doador relacionada à sobrevida do enxerto (meses).

Idade (anos)	Média	Erro Padrão	I.C. 95 %	Mediana	Erro Padrão	I.C. 95%
< 16 (n=68)	79,94	8,14	63,98- 95,90	64,00	17,38	29,97- 98,06
16 – 40 (n=284)	143,30	9,51	124,66-161,95	108,00	16,03	76,59-139,41
> 40 (n=102)	66,46	6,39	53,93- 78,99	42,00	11,32	19,82- 64,18

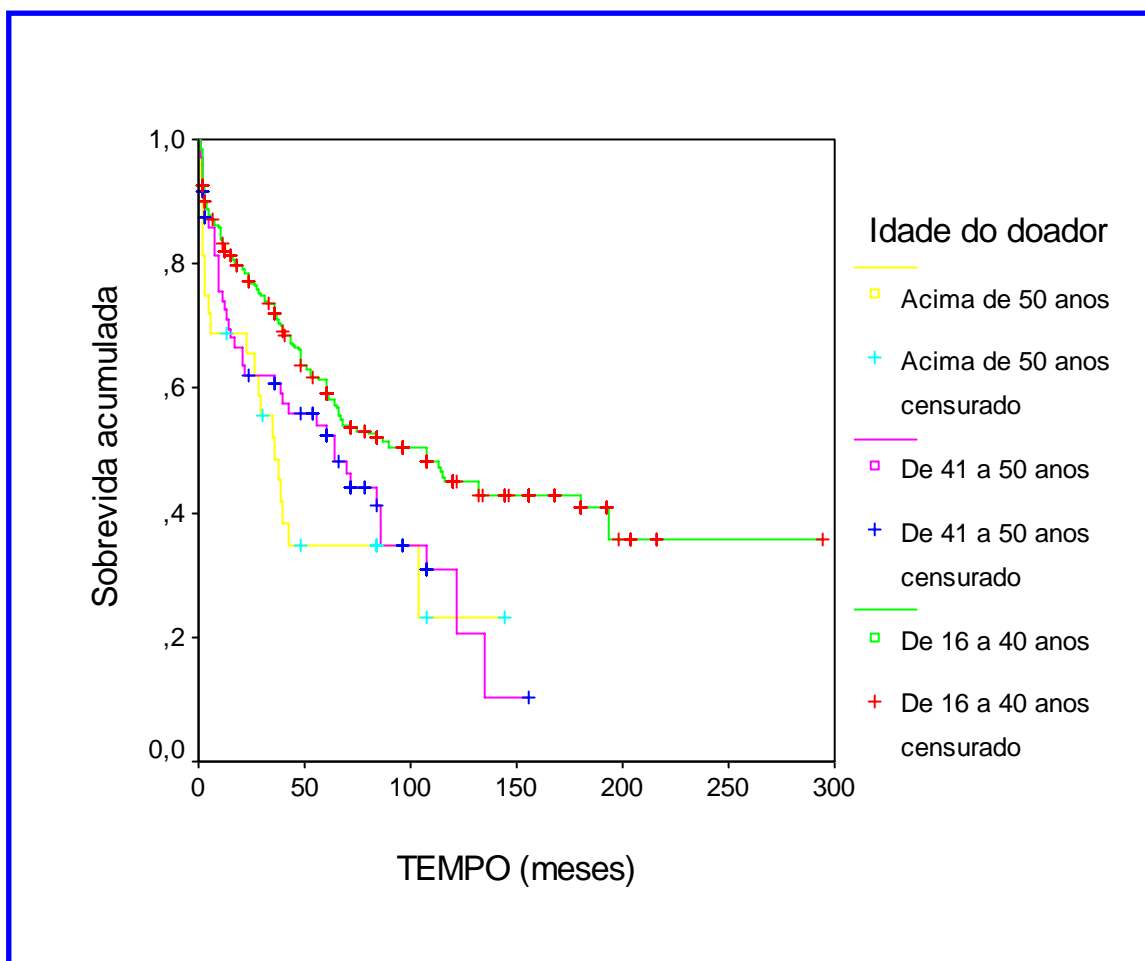
Teste de Log-Rank = 10,43 ( $p= 0,005$ )

A sobrevida dos enxertos cujos doadores tinham menos de 16 anos foi menor do que a dos doadores entre 16 e 40 anos, porém sem diferença estatística (Figura 1).

Da mesma forma, não houve diferença estatística significativa quando se comparou a sobrevida dos enxertos cujos doadores tinham menos de 16 anos e mais de 40 anos.

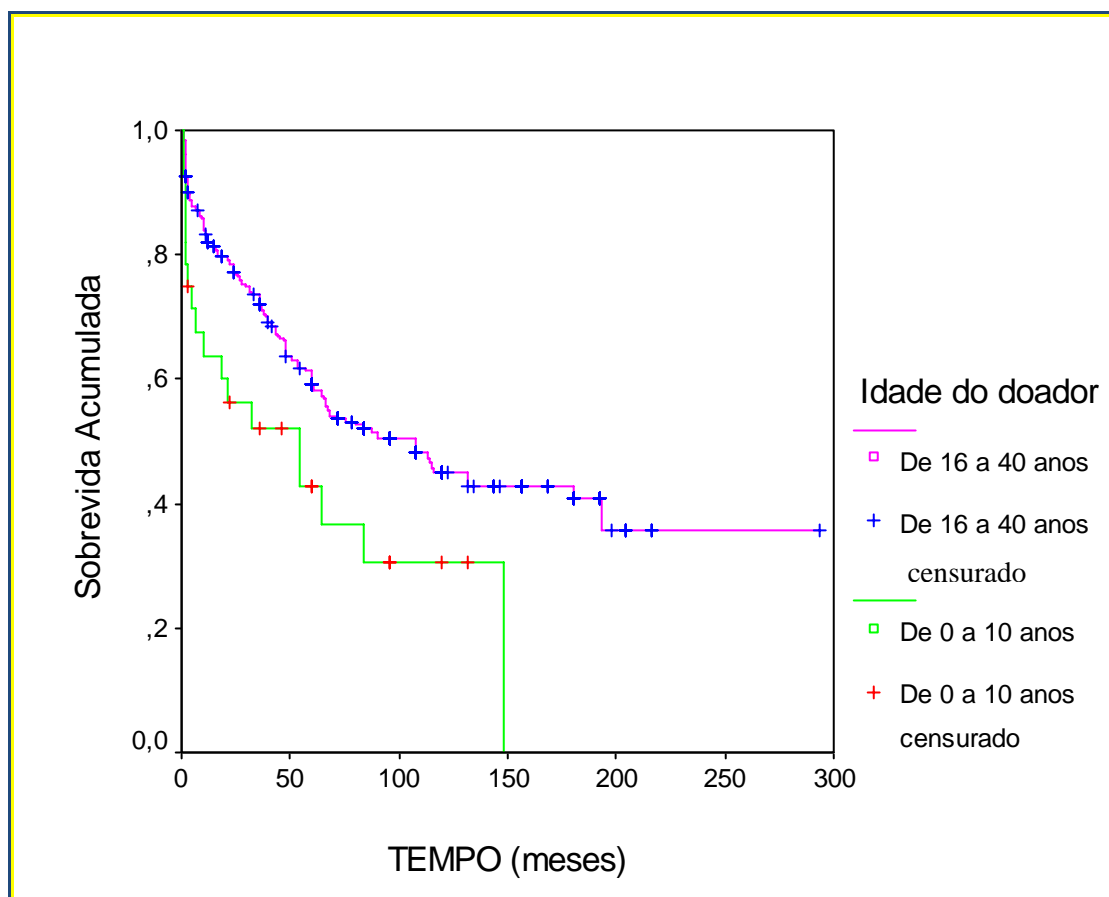
Ao se analisar os grupos de doadores entre 41 e 50 anos, comparando-os com os maiores de 50 anos não foi encontrada diferença estatística significativa na sobrevida do enxerto.

Porém, quando se comparou a sobrevida do enxerto entre os doadores de 16 a 40 anos e os doadores entre 41 e 50 anos houve diferença estatística ( $p= 0,02$ ); confrontando-se os mesmos doadores ideais com doadores acima de 50 anos verificou-se diferença estatística ainda maior ( $p= 0,005$ ), o que indica que a sobrevida do enxerto diminui significativamente com o aumento da idade do doador. (Figura 2)



**Figura 2.** Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para a idade do doador (16 a 40 / 41 a 50 / > 50 anos). ( $p=0,02$ )-( $p=0,005$ )

Foram também comparados os grupos de doadores de 0 a 10 anos ( $n=28$ ) e 16 e 40 anos ( $n=284$ ), onde se encontrou diferença estatística significativa, ou seja, o grupo cujos doadores tinham idade entre 16 e 40 anos apresentou sobrevida significativamente maior do que o grupo com doadores entre 0 e 10 anos ( $p= 0,01$ ), (Figura 3; Tabela 3).



**Figura 3.** Curvas de sobrevivida (Kaplan-Meier) para a idade do doador (de 0 a 10 anos e 16 a 40 anos). ( $p= 0,01$ )

**Tabela 3** - Idade do doador em relação à sobrevivida do enxerto (meses).

Idade Anos	Média	Er. Padrão	I.C. 95 %	Mediana	Er.Padrão	I. C. 95 %
Até 10 a.	63,29	12,74	38,31- 88,27	54,00	24,31	6,35-101,65
16 - 40 a.	143,30	9,51	124,66-161,95	108,00	16,03	76,59-139,41

Teste do Log-Rank = 6,35 ( $p= 0,01$ )

Na análise étnica, os receptores brancos corresponderam à imensa maioria com 68,28% dos transplantes. (Tabela 4)

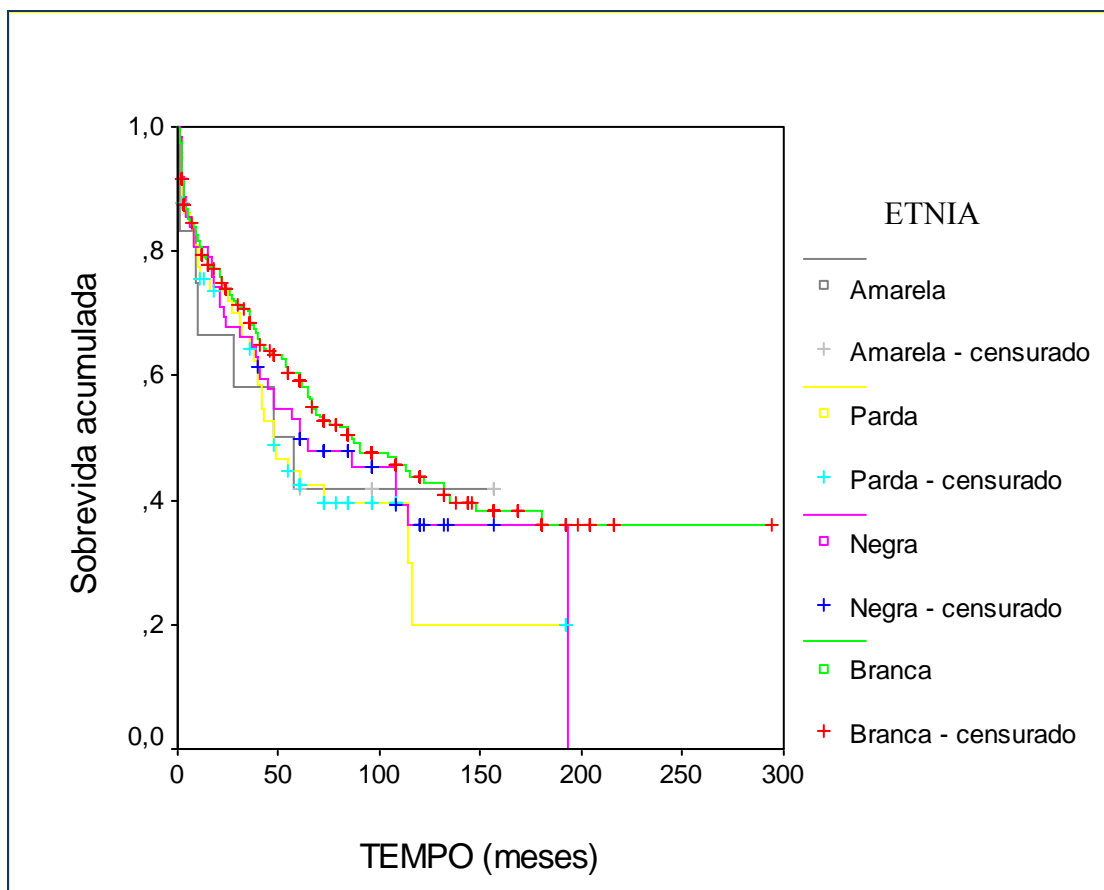
**Tabela 4** - Transplantes renais: etnia e o sexo do receptor.

Etnia	Sexo	N (%)
Branca	Feminino	116 – (25,55%)
	Masculino	194 – (42,73%)
Negra	Feminino	22 – (04,85%)
	Masculino	45 – (09,92%)
Parda	Feminino	31 – (06,82%)
	Masculino	33 – (07,27%)
Amarela	Feminino	6 – (01,32%)
	Masculino	7 – (01,54%)
Total: N = 454		

Mesmo não fazendo parte do objetivo principal, as variáveis etnia e sexo foram analisadas, e pôde-se concluir que ambas não interferiram na sobrevida do enxerto, ( $p = 0,33$  e  $p = 0,58$ , respectivamente), (Figuras 4 e 5 e Tabelas 5 e 6).

Apesar de se encontrar menor sobrevida entre as etnias negra e parda, não houve diferença estatística significativa ao compará-las com as demais etnias (Figura 4 e Tabela 5).



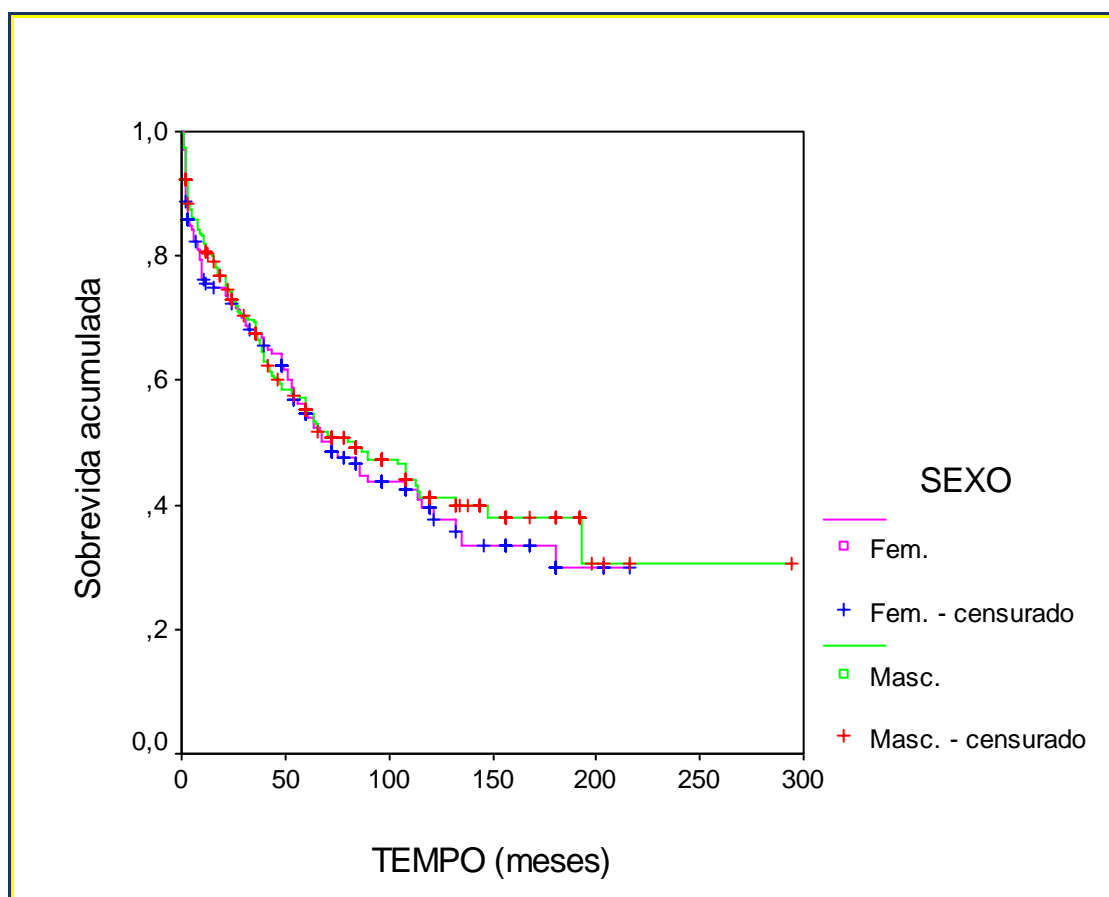


**Figura 4.** Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para a etnia do receptor ( $p=0,33$ ).

**Tabela 5** – Sobrevida do enxerto (meses) em relação à etnia do receptor.

	Média	Erro padrão	I.C. 95%	Mediana	Erro Padrão	I.C. 95%
Branca	138,38	8,45	121,81-154,90	86,00	13,67	59,20-112,80
Negra	94,64	10,73	73,30-115,67	60,00	21,52	17,83-102,17
Parda	77,34	11,67	54,46-100,22	48,00	6,94	34,42- 61,59
Amarela	77,83	19,63	39,35-116,31	48,00	25,11	0,00- 97,22

Teste de Log-Rank = 3,45 ( $p = 0,33$ )



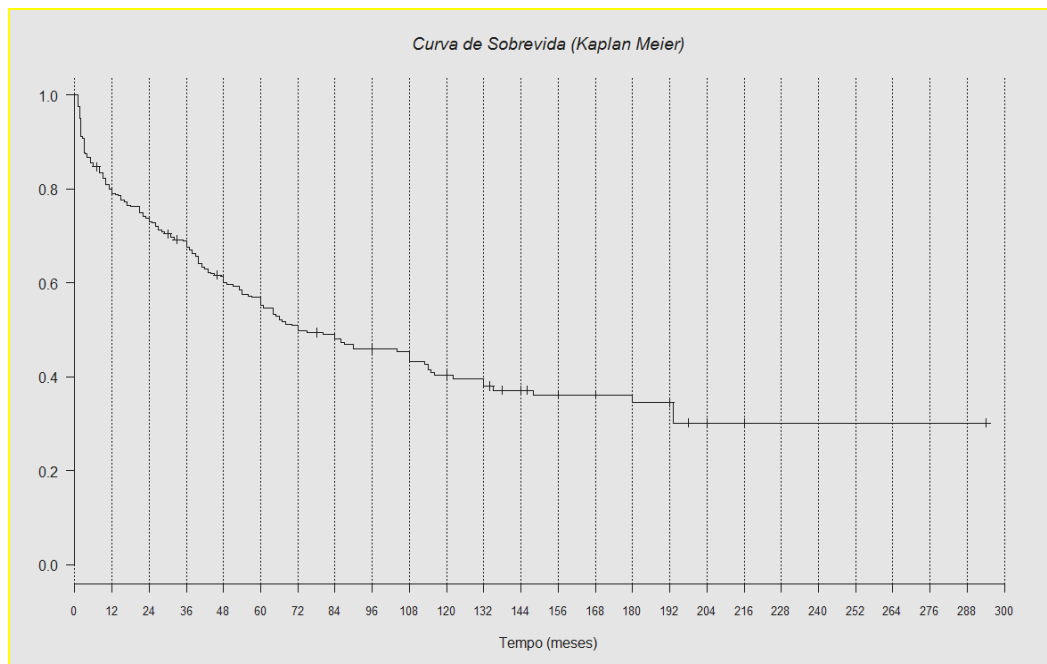
**Figura 5.** Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) para o sexo do receptor ( $p=0,58$ ).

**Tabela 6** – Sobrevida do enxerto (meses) em relação ao sexo do receptor.

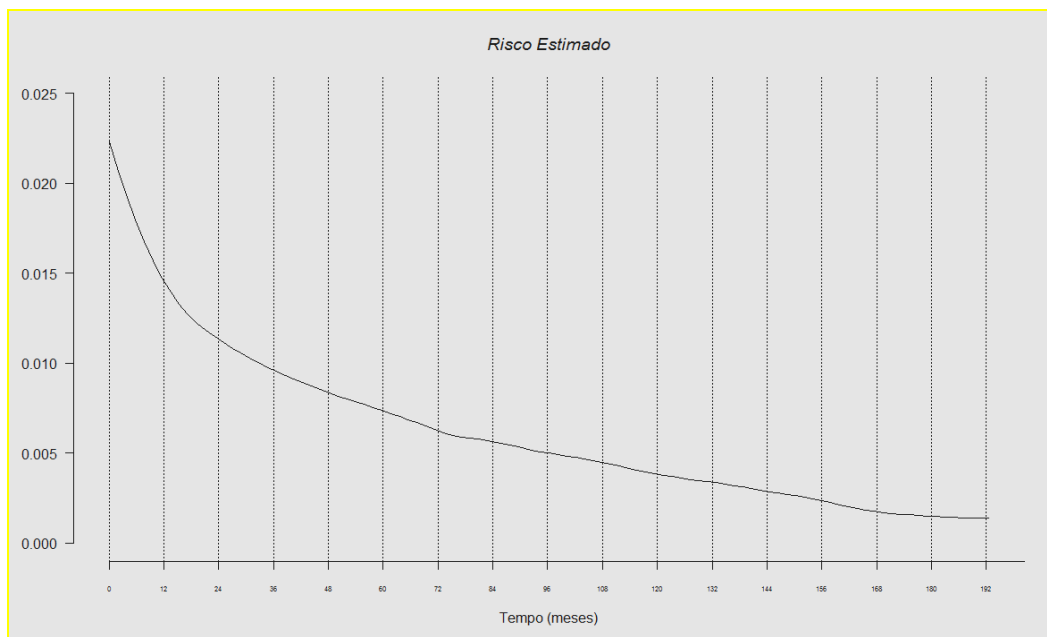
	Média	Erro Padrão	I.C. 95%	Mediana	Erro Padrão	I.C. 95%
Masc.	130,87	10,62	110,06-151,68	84,00	13,49	57,57-110,43
Fem.	101,35	7,55	86,55-116,15	72,00	10,73	50,97- 93,63

Teste de Log-Rank = 0,31 ( $p = 0,58$ )

A sobrevida global média dos transplantes renais de doadores cadáveres, no HCFMRP-USP, foi de 56% em 05 anos e 40% em 10 anos (Figuras 6).



**Figura 6.** Curva de Kaplan-Meier: sobrevida global dos enxertos.



**Figura 7.** Risco estimado de perda do enxerto em função do tempo (meses).

O risco relativo de se perder o enxerto diminui com o passar do tempo do transplante (Figura 7). Essa foi a conclusão ao se fazer o cruzamento da sobrevida do enxerto em períodos específicos (1, 5, 10, 15 ou mais anos) com a variável “perda do enxerto”, aplicando-se o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para tendências. (Tabela 7)

**Tabela 7** - Perda do enxerto pós-transplante (Pós-Tx).

Período Pós- Tx (anos)	Perda do Enxerto (N)
0 a 1	122 (26,87 %)
2 a 5	103 (22,68 %)
6 a 10	44 ( 9,69 %)
11 a 15	7 ( 1,55 %)
> 15	3 ( 0,66 %)
Total 454	279 (61,45 %)

$(p < 0,001)$

Note na tabela 7, (porcentagens da coluna “perda do enxerto”) que há diferença significativa na perda do enxerto nos períodos de 0 a 5 anos pós-transplante, quando comparada com todos os demais períodos. A partir de 5 anos do transplante, a taxa de perda do enxerto diminui em mais de 50%, e continua decrescendo progressivamente com o passar do tempo.

Assim, observa-se tendência significativa (Teste do  $X^2 = 156,62$ ;  $p = 0,001$ ) na qual conforme se afasta da data do transplante, há queda progressiva e contínua das taxas de perda do enxerto.

Ainda com relação à perda do enxerto, as principais causas no curto prazo foram as rejeições agudas refratárias ou associadas às complicações clínicas decorrentes da imunossupressão, seguidas pelas complicações vasculares (7,92%), sendo trombozes (3,96%) e estenoses (3,96%). Já no longo prazo, a perda do enxerto deveu-se principalmente à rejeição crônica do enxerto (nefropatia crônica do enxerto) e a nefropatia “de novo” nos pacientes diabéticos ou portadores de Doença de Berger (nefropatia por IgA).

Deve-se enfatizar que muitas das complicações cirúrgicas, que geralmente ocorreram num período de pós-operatório mais precoce, foram perfeitamente passíveis de tratamento sem que houvesse a perda do enxerto, como por exemplo, as fístulas urinárias (6,52%), linfocelos (2,19%) e estenoses da artéria renal ou das anastomoses arteriais (3,96%).

Diferentemente destas citadas anteriormente, as trombozes vasculares, sejam arteriais ou venosas, foram complicações que se comportaram de forma mais grave e na sua totalidade (18 casos – 3,96%) evoluíram com a perda do enxerto.

Na análise do HLA (Antígeno Leucocitário Humano de histocompatibilidade), dentre as compatibilidades possíveis (de 0 a 6), evidenciamos duas ou 3 compatibilidades em 69,82% dos casos (n=317), apenas 4 pacientes com HLA idêntico (6 compatibilidades), e 12 pacientes com HLA 0 (6 *mismatches*), estes últimos submetidos a transplantes priorizados por ausência de acesso vascular ou peritoneal para diálise. (Tabela 8)

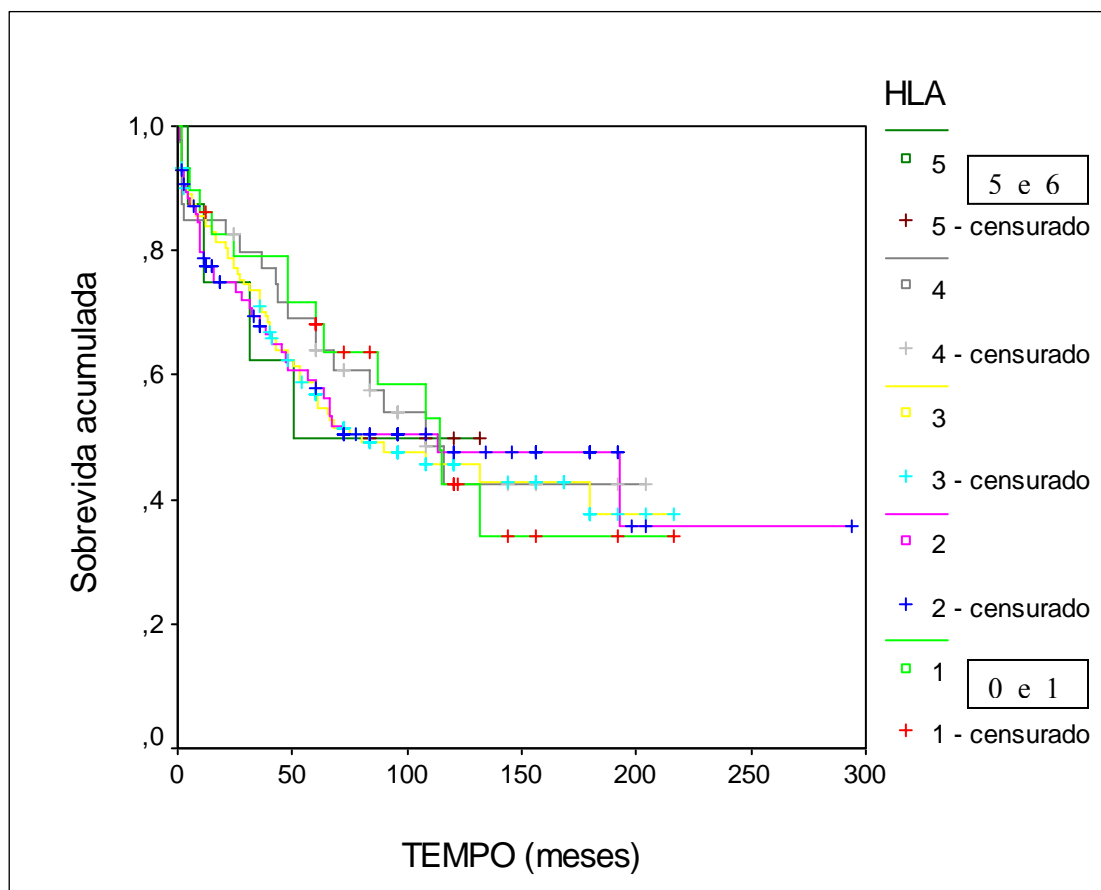
**Tabela 8** - Sobrevida do enxerto (meses) e compatibilidade HLA.

HLA	N	Média	D.P	C.V	Mínimo	Mediana	Máximo
0	12	54,50	37,93	69,60	3,00	60,00	114,00
1	41	69,11	60,53	87,59	1,00	60,00	216,00
2	131	57,58	58,24	101,14	1,00	40,00	294,00
3	186	59,66	50,26	84,25	1,00	53,00	216,00
4	69	71,15	47,95	67,40	1,20	72,00	204,00
5	11	63,91	44,71	69,96	4,00	56,00	132,00
6	4	69,75	36,77	52,72	21,00	75,00	108,00

n = 454

O tempo mediano de sobrevida dos enxertos não apresentou um aumento linear com a melhora da compatibilidade HLA (de 0 para 6), (Tabela 8).

Em virtude do número reduzido de pacientes com HLA 0 (n= 12) e HLA 6 (n = 4), agrupamos o HLA = 6 + 5 (5) e o HLA = 0 + 1 (1), para a análise estatística do impacto do HLA na sobrevida dos enxertos, (Figura 8), e observou-se que não houve diferença estatística ( $p=0,98$ ).



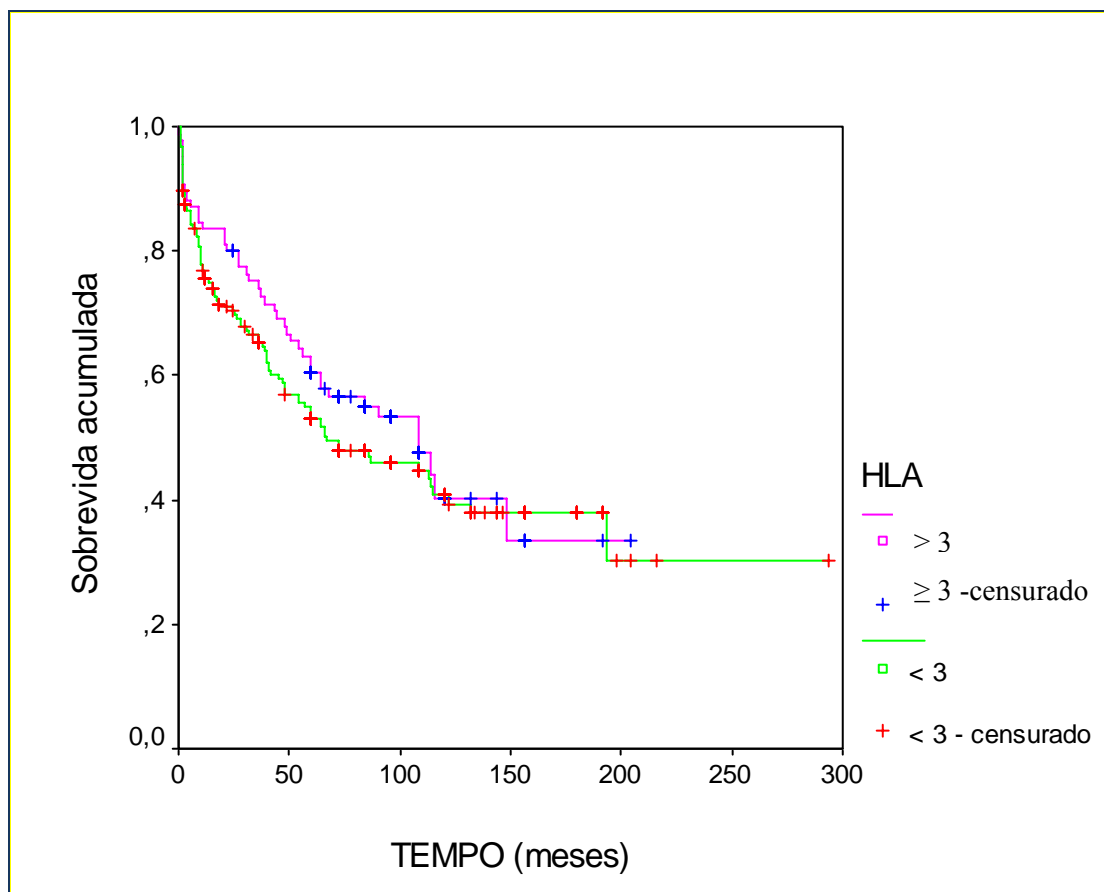
**Figura 8.** Curvas de Kaplan-Meier: sobrevida dos enxertos em função da compatibilidade HLA. ( $p = 0,98$ )

Também foi realizada análise dividindo-se os receptores com compatibilidade HLA maior ou igual a 3 e menor do que três ( $HLA \geq 3$  ;  $HLA < 3$ ), não sendo encontrada diferença significativa ( $p = 0,36$ ). (Tabela 9; Figura 9).

**Tabela 9** - Sobrevida do enxerto (meses) em função da compatibilidade. ( $HLA \geq 3$  ;  $HLA < 3$ )

	Média	Erro Padrão	IC 95%	Mediana	Erro Padrão	IC 95%
HLA < 3	127,79	12,07	104,12- 151,45	67,00	19,57	28,64-105,36
HLA $\geq$ 3	108,31	9,97	88,76- 127,85	108,00	16,99	74,70-141,30

Teste de Log-Rank = 0,85 -  $p = 0,36$



**Figura 9.** Curvas de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida dos enxertos em função da compatibilidade (HLA < 3; HLA  $\geq$  3). ( $p = 0,36$ )

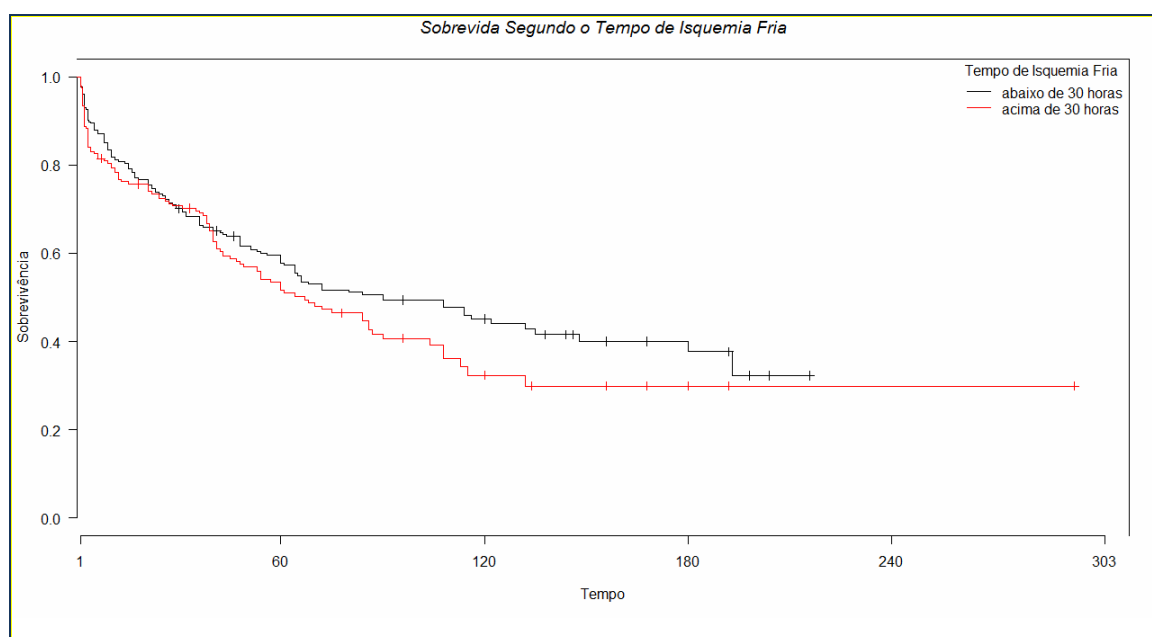
O tempo de isquemia fria (TIF) dos transplantes renais analisados no HCFMRP-USP foi de 30,7 horas em média, (D.P. = 6,41), sendo que dos 454 pacientes do estudo, 258 tiveram TIF  $\leq$  30 horas (56,82%) e 196 receptores com TIF > 30 horas (43,18%). Os pacientes com TIF  $\leq$  30 horas tiveram uma sobrevida ligeiramente superior, quando comparados com os demais (TIF > 30 horas), porém tal diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 10; Figura 10). O maior TIF encontrado nos transplantes com doadores cadáveres estudados foi de 56 horas e o menor de 17 horas.



**Tabela 10** - Sobrevida do enxerto (meses) segundo o TIF.

TIF	N	Média	D.P	C.V	Mínimo	Mediana	Máximo
≤ 30 horas	258	66,78	55,66	83,34	1,00	60,00	216,00
> 30 horas	196	55,04	48,14	87,46	1,00	51,00	294,00

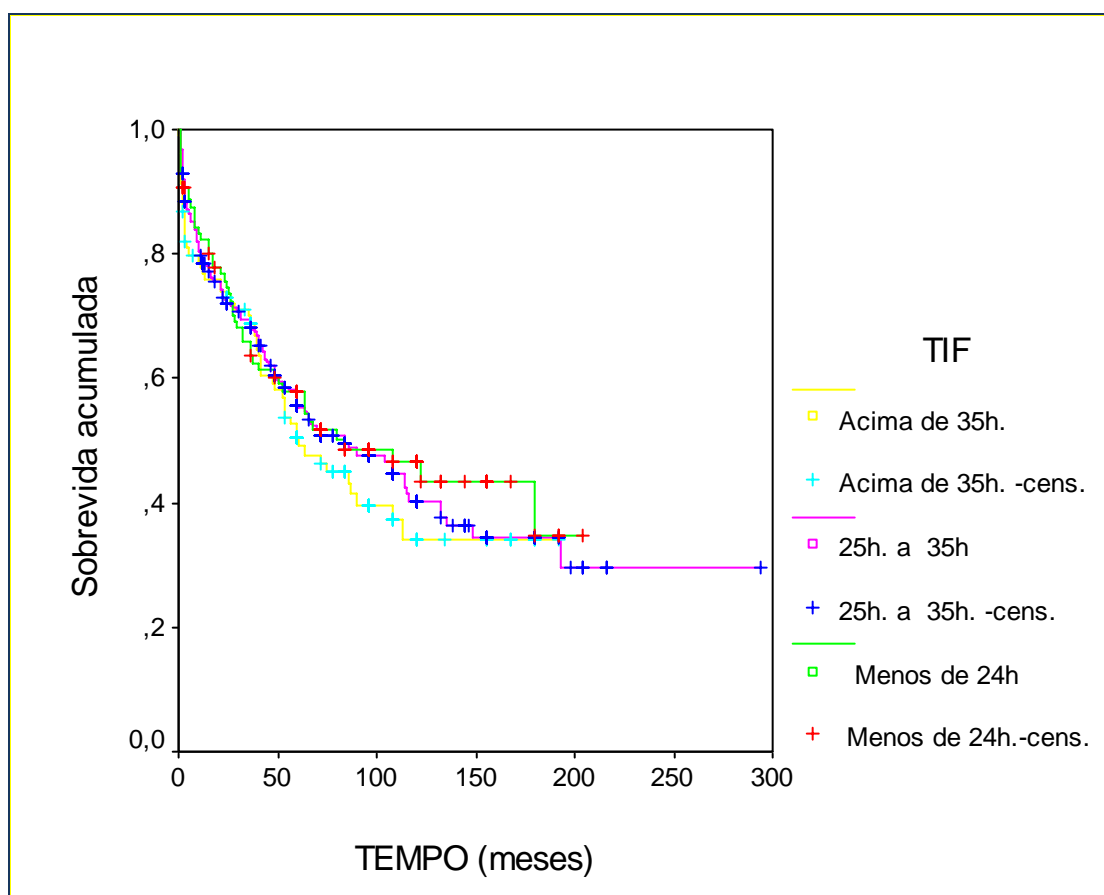
( $p = 0,16$ )

**Figura 10.** Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo o tempo de isquemia fria. ( $p = 0,16$ )

Tentou-se ainda, caracterizar melhor o TIF em  $\leq 24$  horas, 25 a 35 horas e  $> 35$  horas e, a partir daí, foi analisado seu impacto na sobrevivência do enxerto empregando-se análise univariada (Tabela 11; Figura 11).

**Tabela 11** - Sobrevida do enxerto (meses) em função do TIF.

	Média	Erro Padrão	IC 95 %	Mediana	Erro Padrão	IC 95%
≤ 24 h n= 52	107,31	9,42	88,84-125,78	84,00	25,70	33,63 – 134,37
25 a 35 h n= 259	128,05	9,94	108,58– 147,53	84,00	14,89	54,82 – 113,18
> 35 h n= 143	91,59	8,46	75,02–108,17	61,00	9,26	42,84 – 79,16

 $(p = 0,59)$ 

**Figura 11.** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em função do TIF.  
 (≤ 24horas / 25 a 35 horas e > 35 horas).  
 (Teste de Log-Rank = 1,06 -  $p = 0,59$ )

Nota-se aos 150 meses, por exemplo (Figura 11), menor sobrevida dos enxertos nos pacientes cujo TIF > 35 horas quando comparados com TIF < 24 horas, porém sem diferença estatística significativa ( $p = 0,59$ ).

Desta forma, isoladamente, as variáveis TIF e HLA não apresentaram impacto significativo na sobrevida dos transplantes renais analisados, resultado que gerou a idéia de agrupá-las para uma análise “bi-variada” (HLA + TIF → Impacto na Sobrevida) (Tabela 12).

**Tabela 12** - Variáveis TIF e compatibilidade HLA em relação à sobrevida do enxerto (meses).

HLA	N	Variável	Média	D.P.	C.V.	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
0	12	TIF	29,50	4,89	16,58	24,00	25,50	30,00	31,00	42,00
		T	54,50	37,93	69,60	3,00	17,00	60,00	78,00	114,00
1	41	TIF	30,42	6,53	21,47	15,30	24,00	30,00	35,00	48,00
		T	69,11	60,53	87,59	1,00	5,00	60,00	120,00	216,00
2	131	TIF	30,23	7,23	23,91	11,50	25,00	30,00	34,00	52,00
		T	57,58	58,24	101,14	1,00	4,00	40,00	84,00	294,00
3	186	TIF	30,41	6,79	22,32	16,00	25,00	30,00	36,00	56,00
		T	59,66	50,26	84,25	1,00	6,00	53,00	84,00	216,00
4	69	TIF	29,24	7,62	26,05	0,00	25,00	29,00	34,00	45,00
		T	71,15	47,95	67,40	1,20	21,00	72,00	96,00	204,00
5	11	TIF	31,27	5,53	17,69	24,00	26,00	33,00	34,00	40,00
		T	63,91	44,71	69,96	4,00	22,00	56,00	108,00	132,00
6	4	TIF	29,63	2,21	7,47	27,50	27,75	29,50	31,50	32,00
		T	69,75	36,77	52,72	21,00	43,50	75,00	96,00	108,00

TIF (em horas) – **T** (tempo de sobrevida enxerto em meses)

HLA (antígeno leucocitário humano de histocompatibilidade)

A tabela 12 mostra que o TIF médio variou muito pouco (de 29,24 horas a 31,27 horas) entre as diferentes variações de compatibilidade

HLA, não se observando diferença significativa ( $p= 0,59$ ); também não foi notada correlação entre o TIF e a frequência de compatibilidades HLA.

Entre as compatibilidades HLA 0 e 6 (analisando-se os extremos; Tabela 12), nota-se um TIF médio semelhante (29,50 horas e 29,63 horas, respectivamente) com maior sobrevida dos transplantes com 6 compatibilidades HLA (“compatibilidade ideal”), (15,25 meses maior em relação à média e 15 meses em relação à mediana), porém tal diferença não foi estatisticamente significativa.

Por fim, foram realizadas verificações da influência simultânea das variáveis, sexo, etnia, compatibilidade HLA, TIF e idade do doador pelo Método da Regressão Multivariada de Cox (Anexo A).

No modelo com todas as variáveis preditoras, observou-se que somente a variável idade do doador foi significativa ( $p = 0,007$ ), demonstrando que a diferença está na comparação entre a faixa etária de 16 a 40 anos, contra a faixa etária acima de 40 anos ( $p = 0,002$ ). Como o *odds ratio* foi de 1,60 – I. C. 95% (1,19 a 2,17), superior a 1, os receptores que receberam rins provenientes de doadores cuja faixa etária era de 16 a 40 anos tiveram uma probabilidade significativamente maior de sobrevida do que os da faixa acima de 40 anos.

## **5. DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

A partir do momento histórico em que o transplante passa a ser considerado o tratamento padrão para os pacientes com insuficiência renal terminal, inicia-se a busca de órgãos com o intuito de disseminar esta forma de terapia para um número cada vez maior de pacientes. Consequentemente, um dos principais problemas a ser enfrentado é como aumentar a disponibilidade de órgãos para transplante, objetivo que pode ser alcançado através de:

- Campanhas que estimulem a doação de órgãos, (aumento da oferta).
- Tratamento adequado da hipertensão arterial e *Diabetes mellitus* (principais causas (61,5%) de insuficiência renal em nosso meio – Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2008); diminuição da demanda;
- Emprego de critérios expandidos para se aproveitar rins oriundos de doadores idosos, doadores com parada cardíaca ou vítimas de mortes não traumáticas, (aumento da oferta);
- Aumento da sobrevida dos enxertos (diminuição da demanda), avaliando-se a importância da compatibilidade HLA, tempo de isquemia fria (TIF) e o impacto da imunossupressão moderna, na intenção de se reduzir as rejeições e os re-transplantes;

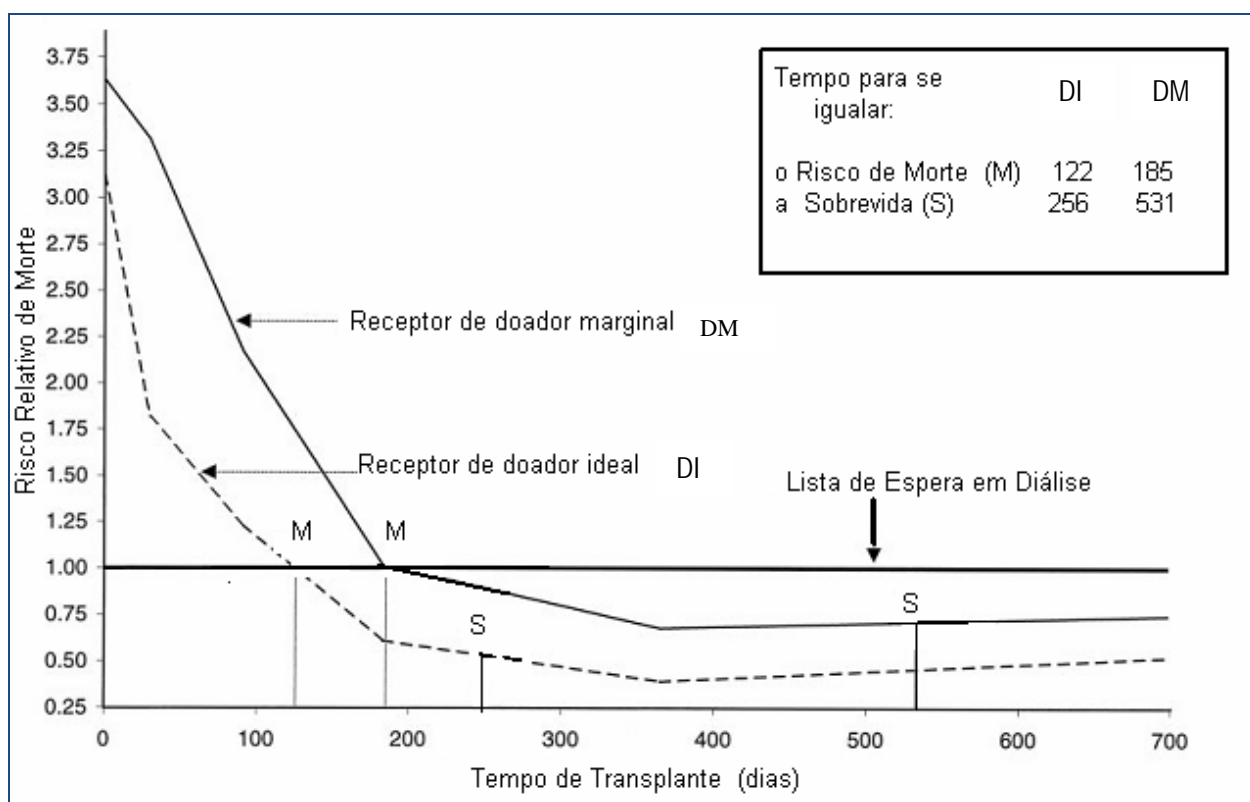
Seguindo este raciocínio, surgem grandes dúvidas, tais como:

- 1) se os rins de doadores idosos (pelos critérios expandidos) comprometem a sobrevida dos transplantes.
- 2) se os imunossupressores modernos podem compensar uma menor compatibilidade HLA em função de um TIF mais curto e adequado.

No presente estudo, como resultado principal, evidenciou-se que os rins provenientes de doadores com mais de 40 anos têm sobrevida significativamente menor do que os enxertos oriundos de doadores entre 16 e 40 anos ( $p = 0,005$ ). Este achado nos alerta para o fato de que os pacientes que recebem rins de doadores idosos podem ter maior probabilidade de retornarem para a lista de re-transplante, o que depõe contra a utilização dos critérios expandidos para doação, uma vez que gera a falsa impressão de se estar aumentando o número de rins disponíveis, quando na verdade pode não estar havendo diminuição real das listas de espera. Esta linha de raciocínio é reforçada ainda mais pelos seguintes achados: o avanço da idade do doador, de 41 a 50 anos e para os maiores de 50 anos, mostrou uma diminuição progressiva e significativa da sobrevida dos enxertos ( $p = 0,02$  e  $p = 0,005$  respectivamente), quando comparada com a sobrevida dos enxertos de doadores ideais (de 16 a 40 anos), (Figura 2).

Um importante fator que deve ser levado em consideração é que a taxa de mortalidade de pacientes que reiniciam a diálise após perda do enxerto é significativamente maior quando comparada com a mortalidade de pacientes que entram em diálise pela primeira vez (FRESNEDO et al., 2008).

Na literatura, encontram-se justificativas para a utilização de rins de doadores marginais, como por exemplo, o fato de que tais receptores têm sobrevida significativamente maior do que a dos pacientes que não são submetidos a transplantes, e que ficam nas listas de espera em diálise (AKINLOLU et al., 2001); ainda que este estudo mostre que o risco relativo de morte dos receptores de rins ideais seja estatisticamente menor do que a dos receptores de rins marginais (Figura 12).



**Figura 12.** Retirada de (Akinlolu et al., 2001); risco relativo de morte entre doadores ideais, marginais e não transplantados (em diálise).

Outra justificativa seria o fato dos enxertos de doadores idosos apresentarem danos histológicos comparáveis aos de doadores mais jovens (ROSSETTI et al., 2007).



Emiroglu et al. (2005), publicaram uma série retrospectiva com 207 transplantes realizados entre 1985 a 2004 em que os receptores foram divididos em dois grupos (com HLA e TIF semelhantes). O grupo 1 formado por receptores cujos doadores tinham menos de 50 anos (n= 126), e o grupo 2 cujos doadores tinham idade igual ou superior a 50 anos (n= 81). O estudo concluiu que não houve diferença estatística na taxa de sobrevida em cinco anos entre ambos os grupos e que doadores com mais de 50 anos de idade podem aumentar a disponibilidade de rins para transplantes.

Dados do *United States Renal Data System* de 1996 a 2000 com mais de 32.000 transplantes (Y. MUN WOO et al., 2005) revelam que os benefícios da imunossupressão moderna observados nos transplantes cujos doadores tinham menos de 55 anos, (menor taxa de rejeição e menor retardo na recuperação da função renal) não foram vistos nos casos cujos doadores tinham 55 anos ou mais.

Lee et al. (2000), publicaram um estudo americano multicêntrico cujos dados foram obtidos a partir do *United Network for Organ Sharing* (UNOS), no qual foram analisados 64.064 transplantes renais de doadores cadáveres com 0 HLA *mismatch*, realizados entre 1990 e 1998, sendo os pacientes divididos em quatro grupos de acordo com a idade do doador (menor ou maior que 55 anos) e tempo de isquemia fria (menor ou maior que 24 horas).

A conclusão deste estudo afirma que receptores cujos rins foram provenientes de doadores com mais de 55 anos tiveram sobrevida estatisticamente pior no curto e longo prazo, independente do TIF (> ou < 24 horas) e do HLA (todos com 0 *mismatch*).

Assim, na literatura encontram-se trabalhos em concordância e discordantes com o resultado principal do nosso estudo. De modo geral, há vários trabalhos mostrando que o aumento da idade do doador diminui a sobrevida do enxerto no curto e longo prazo. Há trabalhos sugerindo que os critérios expandidos podem aumentar a oferta de rins para transplantes, bem como alguns ensaios clínicos defendendo uma alocação de rins onde os órgãos doados seriam destinados a uma lista de candidatos com expectativa de vida similar a do doador. (“velho para velho” e “novo para novo”) (EDWINA; SCOTT, 2008).

Uma metanálise abordando os critérios expandidos para doadores renais (PASCUAL et al., 2008) concluiu que pacientes com menos de 40 anos não devem receber rins cujos doadores têm mais de 60 ou menos de 50 anos com dois dos seguintes critérios: história de hipertensão arterial, nível de creatinina maior que 1,5 mg/dl ou morte secundária a um acidente vascular cerebral. Porém, receptores com mais de 40 anos de idade, especialmente com nefropatia diabética, mostraram maior sobrevida recebendo rins de doadores marginais do que os pacientes que ficaram em diálise (sem transplante).

E surpreendentemente também, há relatos de centros europeus (Espanha) voltando a incentivar mais transplantes com doadores vivos, em detrimento dos cadáveres, baseados nas análises de sobrevida dos enxertos (maior nos de doadores vivos) e no envelhecimento cada vez mais evidente dos doadores falecidos (MIRANDA et al., 2003).

Outro dado relevante encontrado em nosso meio, é que houve diferença estatística significativa na sobrevida dos enxertos oriundos de

doadores com idade de 16 a 40 anos, quando comparada com a sobrevida de rins doados por crianças entre 0 e 10 anos ( $p= 0,01$ ). Isso pode ser explicado pelas dificuldades técnicas na realização das anastomoses vasculares, principalmente nos eventuais transplantes em bloco, em virtude do calibre da luz das artérias e da delicadeza extrema do procedimento, que pode comprometer a evolução do transplante no curto prazo.

De modo geral, a sobrevida global dos enxertos estudados (56% em 5 anos e 40% em 10 anos) foi similar a de outros centros espalhados pelo mundo.

Na Europa, a análise dos dados de 226.916 transplantes renais do *Collaborative Transplant Study* (CTS) de 1985 a 2006 (20 anos) mostrou uma sobrevida aproximada de 50% em 10 anos. Este estudo, ao comparar a sobrevida nos dez primeiros anos (1985 – 1995) com os dez anos subsequentes (1996 – 2006), revela também que não houve aumento significativo da sobrevida global apesar da evolução dos imunossupressores, e da melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Nos EUA, dados do UNOS (*United Network for Organs Sharing*), mostram resultados semelhantes. Uma análise retrospectiva de trinta anos de transplante renal (KANEKU; TERASAKI, 2006) com mais de 138.000 casos, mostrou que houve uma melhora significativa apenas da sobrevida no curto prazo, com os maiores avanços ocorridos nos primeiros seis meses pós-transplante. Infelizmente, a taxa de perda do enxerto após o primeiro ano permaneceu a mesma observada há 10 anos atrás. A sobrevida dos enxertos em 10 anos se mantém essencialmente estável, ao se comparar os períodos após 1996, e entre 1987 a 1995. O estudo conclui ainda que

fatores com pouca influência na sobrevida antigamente, como o sexo do receptor, continuam tendo pouca influência atualmente, e os que exerciam grande impacto na sobrevida no passado, continuam exercendo grande influência nos dias de hoje, como os doadores vivos em relação aos cadáveres, a idade do doador e do receptor, a causa da insuficiência renal do receptor, a etnia do receptor e o retardo ou não da retomada da função do enxerto no período de pós-transplante imediato.

O desenvolvimento de novos imunossuppressores não tem sido suficiente para se evitar a rejeição crônica do enxerto (KANEKU; TERASAKI, 2006).

No HCFMRP-USP nota-se claramente uma mudança paulatina e progressiva do regime de imunossupressão padrão, do antigo esquema tríplice (ciclosporina A, azatrioprina e prednisona) para o atual que mantém a prednisona e substitui os outros dois por micofenolato de mofetil e rapamicina.

O impacto desta mudança na sobrevida dos transplantes não foi avaliado neste estudo, pela dificuldade em se criar uma metodologia adequada de análise, uma vez que muitos dos pacientes submetidos ao transplante no passado e que hoje se encontram com boa função renal, há algum tempo já estavam usando os chamados imunossuppressores mais modernos. Assim, não houve como dividir os pacientes em grupos que genuinamente usaram apenas o esquema antigo ou o novo.

Analisando os nossos pacientes transplantados, verifica-se que na imensa maioria deles houve, ao longo do tempo, a substituição dos

regimes para o esquema de imunossupressão atual, tido como mais tolerável, adequado e menos tóxico.

Com relação à perda do enxerto, o presente estudo mostrou que, com o passar do tempo, a partir da data do transplante, há uma queda da taxa de perda do enxerto, resultado que foi estatisticamente significativo e de acordo também com o relatado por AKINLOLU et al., 2001 (Figura 12). No período de pós-operatório imediato, em virtude da maior possibilidade de haver complicações clínicas e decorrentes da imunossupressão, e da maior incidência de complicações cirúrgicas com necessidade de reintervenção, há conseqüentemente, maior taxa de perda do enxerto, bem como um aumento da taxa de mortalidade do receptor.

Com o passar do tempo (Figura 12), havendo a estabilização clínica e cirúrgica do paciente e sua adaptação às menores doses dos imunossupressores, o receptor e o enxerto tendem a evoluir de forma mais favorável, havendo progressivamente uma diminuição da incidência de complicações clínicas e uma queda da taxa de perda do enxerto ( $p < 0,001$ ).

Desde o início da era dos transplantes de órgãos, é notória a preocupação com a reação antígeno-anticorpo na origem da rejeição dos enxertos. Durante a trajetória dos transplantes até os dias atuais, a compatibilidade ABO(Rh) e HLA, e o *crossmatch* ganharam papel de destaque em virtude da importância de se descobrir a melhor relação imunológica entre o enxerto e o hospedeiro, na tentativa de se minimizar os danos relativos às rejeições, sejam elas hiperagudas, agudas ou crônicas.

O antígeno leucocitário humano de histocompatibilidade (HLA), descrito pela primeira vez em 1958, passa a ser alvo de inúmeras

pesquisas. Vários trabalhos, atualmente na literatura, testam sua real importância diante dos chamados novos imunossuppressores, na busca de respostas cujos questionamentos relacionam a compatibilidade HLA com a sobrevida dos enxertos. A procura por receptores mais compatíveis pode prolongar o tempo de isquemia fria (TIF) que comprovadamente traz danos celulares ao enxerto e retarda o início da sua função.

Assim, diante da nova era de modernos imunossuppressores, emerge a grande dúvida de se transplantar mais rapidamente um rim, em detrimento da melhor compatibilidade, com menor comprometimento da sobrevida do enxerto, dúvida esta que necessita ser respondida, o mais rápido possível pela comunidade científica.

O presente estudo não encontrou impacto significativo do HLA na sobrevida dos enxertos estudados no HCFMRP-USP.

Dentre as compatibilidades HLA possíveis (0 a 6), houve grande concentração, 69,82% (n = 317) dos pacientes, com duas e 3 compatibilidades, apenas quatro pacientes com 6 compatibilidades (ou 0 *mismatch*) e 12 pacientes com nenhuma compatibilidade (0 HLA), cujos transplantes foram realizados devido à priorização dos pacientes. Desta forma, a análise dos extremos, que poderia mostrar um impacto significativo, ficou estatisticamente prejudicada pelo tamanho reduzido da amostra. Com isso, os testes estatísticos não mostraram impacto ao se correlacionar a compatibilidade HLA à sobrevida do enxerto ( $p= 0,98$ ).

Uma análise de trinta anos dos registros do UNOS (*United Network for Organs Sharing*) nos Estados Unidos, relativos a transplantes renais, mostrou que a diferença entre a melhor e a pior compatibilidade HLA

variou apenas 15% nos 10 anos iniciais, diminuindo para 10% nos dados mais recentes, o que mostra uma distribuição também bastante concentrada e semelhante à amostra estudada (KANEKU; TERASAKI, 2006).

Tentou-se ainda subdividir os pacientes em dois grupos (compatibilidade HLA < 3 e HLA ≥ 3) para análise bivariada, não havendo resultado estatisticamente significativo ( $p= 0,36$ ). Portanto, nosso estudo não conseguiu demonstrar impacto significativo da compatibilidade HLA na sobrevida dos enxertos cadavéricos transplantados no HCFMRP-USP entre abril de 1987 e dezembro de 2003.

Na literatura encontram-se vários trabalhos reforçando a importância da compatibilidade HLA na sobrevida dos transplantes renais.

Uma análise comparativa de duas décadas sobre o efeito da compatibilidade HLA na sobrevida de transplantes renais foi publicada por Opelz et al. (2007). Neste estudo foram incluídos dados do *Collaborative Transplant Study* (CTS) de aproximadamente 227.000 transplantes realizados entre 1985 e 2004, cujos resultados mostraram, de modo significativo, o impacto favorável de uma melhor compatibilidade HLA associada à maior sobrevida dos enxertos.

A influência da compatibilidade HLA na sobrevida dos transplantes renais foi analisada também num estudo com mais de 150.000 receptores de 1987 a 1997, cujos dados foram provenientes de centros participantes do CTS (OPELZ et al., 1999). Neste trabalho, foi observado que 10 anos após o transplante a taxa de sobrevida do enxerto cadavérico foi 17% maior nos receptores com compatibilidade 6 (0 *mismatch*), quando comparada com os transplantes com 0 compatibilidade (6 *mismatches*) ( $p =$

0,0001). Durante o primeiro ano pós-transplante, houve um maior impacto do HLA DR (classe II) na sobrevida, do que dos HLA loci A e B (classe I). Nos anos subsequentes no entanto, a influência dos 03 loci (A, B e DR) passou a ser equivalente e adicional. O estudo conclui que para evolução mais satisfatória, com relação à sobrevida dos enxertos, o ideal é que haja uma compatibilidade total, ou seja, nos três loci. Outra conclusão importante deste estudo é que dentre os transplantes de cadáveres cujos receptores apresentaram uma reação contra painel de anticorpos > 50%, a diferença de sobrevida em 5 anos entre 0 e 6 *mismatches* pode atingir 30%.

No presente trabalho não foi levada em consideração a porcentagem de reação contra o painel de anticorpos para análise da sobrevida dos enxertos.

Peddi et al. (2001), relataram um estudo cujos objetivos foram analisar a taxa de rejeição aguda, o esquema de imunossupressão (azatioprina e prednisona x azatioprina, prednisona e ciclosporina) e a sobrevida de longo prazo dos enxertos provenientes de 506 doadores vivos HLA-idênticos - e desta forma com baixíssimo tempo de isquemia fria (TIF); mostraram que ao se comparar a evolução dos pacientes, os que não receberam ciclosporina A (CyA), apresentaram elevada incidência de rejeição aguda (47%), e que 86% dos episódios de rejeição foram moderados ou graves requerendo tratamento com anticorpos antilinfocitários. Todas as rejeições agudas ocorreram apenas nos pacientes sem CyA.

No longo prazo (10 anos), a taxa de sobrevida foi semelhante nos dois grupos (com e sem CyA).



Este trabalho mostra a importância dos imunossupressores na fase precoce de pós-operatório independente da compatibilidade HLA ser ideal e o TIF curto, porém nos revela que tal compatibilidade se torna muito mais significativa e importante na sobrevida dos enxertos no longo prazo.

O tempo de isquemia fria (TIF) é definido como o período que se estende desde o início da perfusão renal (na captação) ao momento em que são liberadas as pinças vasculares e restabelecida a circulação sanguínea no interior do enxerto. Trata-se de um tema muito discutido na literatura e de certa forma há um consenso de que quanto menor o TIF, menos lesão celular sofre o enxerto, e como consequência maior será a rapidez na recuperação da função renal.

No HCFMRP-USP, o tempo médio de isquemia fria nos transplantes renais estudados foi de 30,7 horas, o que é considerado elevado diante dos padrões internacionais que consideram como ideal o TIF de até 20 horas (SALAHUDEEN; MAY, 2008).

Apesar do armazenamento a baixas temperaturas (4 graus Celsius) promover a diminuição do metabolismo celular, o tempo de isquemia prolongado gera lesão tecidual significativa traduzindo no retardo da recuperação da função renal e assim, influenciando a sobrevida do enxerto já no curto prazo (três anos) (SALAHUDEEN; MAY, 2008).

Em nosso meio, o TIF médio de 30,7 horas pode ser explicado pela dificuldade de acesso do receptor ao centro transplantador. De modo geral os pacientes são de baixo poder aquisitivo, muitas vezes vêm de longas distâncias e com grandes dificuldades nos meios de transporte. Em certas situações, pode ocorrer demora no encaminhamento do rim ao local onde o

transplante será realizado, o que seria evitado se houvesse um maior número de unidades transplantadoras microrregionais.

Associado a isso, o paciente pode se encontrar inapto clinicamente para o procedimento naquele momento, havendo a necessidade de se chamar o próximo receptor da lista de espera, o que poderia ser evitado com a utilização de protocolos clínicos de reavaliação periódica dos pacientes das listas.

Outro fator de atraso está na demora do processo de realização dos testes de determinação do HLA do doador e da realização do *crossmatch* (reação cruzada entre os linfócitos do doador com o soro do receptor).

Apesar destas justificativas, uma vez que em centros ditos desenvolvidos encontramos tempos de isquemia fria que giram em torno de 16 a 20 horas, o fato do TIF médio, em nosso meio ser de 30,7 horas, nos alerta para a necessidade de se repensar a forma pela qual os rins estão sendo alocados, já que a importância de um tempo curto de isquemia fria, encontra-se bem estabelecida na literatura.

Ao se analisar o impacto do tempo de isquemia fria na sobrevida dos enxertos, encontrou-se uma maior sobrevida nos pacientes com TIF  $\leq 30$  horas em comparação ao TIF  $> 30$  horas, porém sem diferença estatística significativa ( $p= 0,16$ ).

A subdivisão do TIF, em  $\leq 24$  horas, 25 a 35 horas e  $> 35$  horas, não mostrou impacto significativo desta variável na sobrevida dos enxertos ( $p= 0,59$ ), mesmo através da análise bivariada (TIF e compatibilidade HLA). Uma possível explicação para este fato é que houve um grande número de tempos de isquemia fria em torno da média de 30,7 horas (entre 29,24 e 31,27 horas).

Poucos pacientes apresentaram tempos de isquemia fria extremos, bem maiores ou muito menores que a média, e este número reduzido de pacientes prejudicou a análise estatística do real impacto do TIF na sobrevida dos enxertos.

Desta forma, tanto o HLA quanto o TIF isolados ou agrupados, não se apresentaram como variáveis de impacto significativo na sobrevida dos transplantes estudados.

Na literatura, existem vários relatos que demonstram a importância do TIF < 24 horas na sobrevida do enxerto ou mesmo na diminuição do tempo de retomada da função renal e dos episódios de rejeição aguda (MIKHALSKI et al., 2008). Alguns trabalhos mostram que o TIF elevado (> 36 horas) anula o benefício oferecido por uma melhor compatibilidade HLA (LEE et al., 2000).

A importância do tempo de isquemia fria nos transplantes renais é clara e indubitavelmente ficou marcada pela seguinte conclusão: “Há uma melhor taxa de sobrevida nos transplantes renais de doadores vivos não relacionados, do que nos doadores cadáveres” (CECKA JM, 1998), e conseqüentemente o TIF extremamente curto nos “entre vivos”, representa uma importante variável de impacto nestes casos.

Finalmente, no Método de Regressão de Cox (Anexo A), em que houve verificações simultâneas buscando identificar a influência de todas as variáveis (inclusive sexo e etnia), ficou demonstrado mais uma vez que, apenas a variável idade do doador apresentou impacto estatisticamente significativo ( $p= 0,007$ ) na sobrevida dos enxertos estudados.

## **6. CONCLUSÕES**

## **6 CONCLUSÕES**

Das variáveis estudadas, a idade do doador cadáver (de 16 a 40 anos) foi a única com impacto significativo na sobrevida dos enxertos analisados, (em comparação com os doadores de 0 a 10 anos e com os maiores de 40 anos).

O tempo de isquemia fria (TIF) e a compatibilidade HLA não apresentaram impacto estatístico significativo na sobrevida dos transplantes renais analisados.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**REFERÊNCIAS\***

ABENDROTH D. Decreasing the cold ischemia time. **Transp. Proc.**, v. 30, n 8. p. 4288-4290, 1998.

AKINLOLU O.O.; JULIE A.H.; HERWIG-ULF M.K.; CHIKE N.O.; ROBERT A.W.; ALAN B.L.; LAWRENCE Y.A.; BRUCE K.; FRIEDRICH K.P. Survival in recipients of marginal cadaveric donors kidneys compared with others recipients and wait-listed transplant candidates. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 12, p. 589-597,2001

ALEXANDER J.W.; BENNETT L.E.; BREEN T.J. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. **Transplantation**, v. 27, n. 57, s. 6, p. 871-876, 1994.

ANDRÉS A; MORALES J.M.; HERRERO J.C. PRAGA M, MORALES E, HERNÁNDEZ E, ORTUÑO T, RODÍCIO JL, et al. Double versus single renal allografts from aged donor. **Transplantation**, v. 27, n. 69, s. 10,p. 2060-2066, 2000.

ASDERAKIS A.; DYER PA.; AUGUSTINE T. , WORTHINGTON J, CAMPBELL B, JOHNSON RW. Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from “Young” and “Old” donors. **Transplantation**, v. 72, n. 4, p. 674-678, 2001.

BRADLEY B.A.; GILKS W.; GARE S.M. KLOUDA PT, SELWOOD NH. Beneficial HLA matching in centers using cyclosporine-A. **Clin. Transplant.**, v. 1, p. 93-98, 1986.

BROWN W.W.; DAVIS B.B.; SPRY L.T. WONGSURAWAT N, MALONE JD, DOMOTO DT. Aging and the kidney. **Arch. Intern. Med.**, v. 146, p. 1790-1792, 1986.

---

\* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BRYNGER H.; PERSSON H.; FLATMARK A. ALBRECHTSEN D, FRÖDIN L, TUFVESSON G, GÄBEL H, WEIBULL H, et al. No effect of blood transfusions on HLA matching on renal success rate in recipients treated with cyclosporine-A/prednisolone or cyclosporine-A/ azathioprine /prednisolone: the Scandinavian experience. **Transp. Proc.**, v. 20, n. 3, s. 3, p. 261-263, 1988.

CECKA J.M.; TERASAKI P.I., GJERTSON D.W., TAKEMOTO S., CHO Y.W., YUGE J. The UNOS scientific renal transplant registry. **Clin. Transpl.**, 1996. Los Angeles UCLA Tissue Typing Laboratory, 1997.

CECKA J.M. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. **Clin. Transpl.**, p. 1-16, 1998.

CECKA J.M. The UNOS scientific renal transplant registry 1998. **Clin. Transp.**, Los Angeles UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999.

CHERTOW G.M.; MILFORD E.L.; MACKENZIE H.S.; BRENNER B.M. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. **JAMA**, v. 276, p. 1732-1736, 1996.

CHO Y.W.; TERASAKI P.I.; CECKA J.M.; GJERTSON D.W. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, p. 221-225, 1998.

Collaborative Transplant Study. University of Heidelberg, Germany, [www.ctstransplant.org](http://www.ctstransplant.org). Acesso em Novembro de 2008.

COLLINS A.J.; KASISKE B.; HERZOG C.; COLLINS AJ, KASISKE B, HERZOG C, CHAVERS B, FOLEY R, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 45, n. 1(suppl 1), A5-7, p. S1-280. 2005.

COLLINS G.M.; BRAVO-SHUGARMAN M.; TERASAKI P.I. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours'ice storage. **Lancet**, v. 6, n. 2(7632), p. 1219-1222, 1969.



CONNOLLY J. K.; DYER P.A.; MARTIN S.; PARROTT NR, PEARSON RC, JOHNSON RW. Importance of minimising HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. **Transplantation**, v. 61, p. 709-712, 1996.

DAUSSET J.; RAPPAPORT F.; LEGRAND L. Choice of donors by tissue group of HU-1 system. In: Dausset J, et al. **Advances in transplantation**. 1<sup>a</sup> ed., Copenhagen, Munksgaard: 1968, p. 749-755.

DIFELICE A.; FURCI L.; CAPPELLI G. Renal Transplantation from “sub-optimal” donors: a clinical morphological evaluation. **Organs e Tissues**, v. 1, p. 31-36, 2002.

EDWINA S. BASKIN-BEY; SCOTT L. NYBERG. Matching graft to recipient by predicted survival: can this be an acceptable strategy to improve utilization of deceased donor kidneys? **Transp. Rev.**, v. 22, p. 167-170, 2008.

EMIROGLU R.; YAGMURDUR M.C.; KARAKAYALI F.; HABERAL C.; OZCELIK U.; COLAK T.; HABERAL M. Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantation. **Transp. Proc.**, v. 37, p. 2954-2956, 2005.

FOLEY R.N.; COLLINS A.J. End-stage renal disease in the United States: an update from United States Renal Data System. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 18, n. 10, p. 2644-2648, 2007.

FRESNEDO G.F.; RUIZ J.C.; ALAMILLO C.G; DE FRANCISCO A.L.M.; ARIAS M. Survival after dialysis initiation: A comparison of transplant patients after grafts loss versus nontransplant patients. **Transp. Proc.**, v. 40, n. 9, p. 2889-2890, 2008.

GILLICH M.S.; HEIMBACH D.; SCHOENEICH G. MÜLLER SC, KLEHR HU. Comparison of blood group versus HLA dependent and its influence on donor kidney survival. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 17, p. 884-886, 2002.

GREGOIR W. Le traitement chirurgical du reflux vésico urétéral congenital. **Acta. Chir. Bel.**, v. 63, p. 431. 1964.

HALLORAN P.F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. **N. Engl. J. Med. Review.**, v. 23, n. 351, s. 26, p. 2715-2729, 2004.

HELD P.J.; KAHAN B.D.; HUNSIKER L.G.; LISKA D.; WOLFE R.A.; PORT F.K.; GAYLIN D.S.; GARCIA J.R. et al. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric renal transplants. **N. Engl. J. Med.**, v.331, p. 765-770, 1994.

HOURMANT M. Kidney Transplantation in aged patients. **Rev. Prat.**, v. 31; n. 55, s. 20, p. 2263-2267, 2005.

JEMAL A.; WARD E.; HAO Y. THUN M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. **JAMA**, v. 14, n. 294. s. 10, p. 1255-1259, 2005.

KANEKU H.K.; TERASAKI P.I. Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS renal transplant registry. **Clin. Transpl.**, p. 1-27, 2006.

KEITH D.S.; DEMATTOS A.; GOLCONDA M.; PRATHER J.; NORMAN D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor transplantation. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 15, p. 1086-1109, 2004.

KOENE R.A. Should the allocation of cadaveric kidney for transplantation be based on HLA matching? **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 17, p. 717-718, p. 2002.

KÜSS R.; TEINTURIER J.; MILLIEZ P. Quelques essais de greffes de rein chez L'Homme. **Mem. Acad. Chir.**, v. 77, p. 755-764, 1951.

LEE M.C.; CARTER J.B.S.; RANDALL H.B.; HIOSE R.; STOCK P.G.; MELZER J.S.; DAFOE D.C.; FREISE E.C. et al. The effect of age and prolonged cold ischemia times on the national allocation of cadaveric renal allografts. **J. Surg. Res.**, v.91, p. 83-88, p. 2000.

LICH JR. R.; HOESTON L.W.; DAVIS L.A. Recurrent urosepsis in children. **J. Urol.**, v. 86, p. 554-556, 1961.

LIDERMAN R.D.; GOLDMAN R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. **Exp. Gerontol.**, v. 21, p. 380-383, 1995.

LOUZADA-NETO, F; MAZUCHELI, J; ACHCAR, J. A. Análise de Sobrevivência e Confiabilidade. Monografias del IMCA - Instituto de Matemáticas y Ciencias Afines (IMCA) – Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, Peru, n° 30, 2002.

MACKINNON K.J.; OLIVER J.A.; MOREHOUSE D.; TAQUCHI Y. Cadaver renal transplantation: emphasis on urological aspects. **J. Urol.** v. 99, p. 486-490, 1968.

MARTINS A.C.P.; CHERRI J.; COLOGNA A.J. Técnica de transplante renal em crianças. **J. Brasil. Urol.**, v. 15, p. 17-19, 1979.

MENDELOFF J.; KO K.; ROBERTS M.S.; BYRNE M, DEW MA. Procuring organ donors as a health investment: how much should we be willing to spend? **Transplantation**, v. 27, n. 78, s. 12, p. 1704-1710, 2004.

METZGER R.A.; DELMONICO F.L.; FENG S.; PORT F.K.; WYNN J.J.; MERION R.M. Expanded criteria for kidney transplantation. **Am. J. Transp.**, v. 3, n. 4, p. 114-125, 2003.

MIKHALSKI D.; WISSING K.M.; GHISDAL L.; BROEDERS N.; TOULY M.; HOANG A.D.; LOI P.; MBOTI F. Cold ischemia a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. **Transplantation**, v. 85, p. S3-S9, 2008.

MIRANDA B.; CAÑÓN J.; NAYA M.T.; CUENDE N, GARRIDO G, FERNÁNDEZ-ZINCKE E Kidney donor profile in Spain: risks factors and characteristics of the organs rejected for transplantation. **Ann Transplan.**, v. 8, n. 2, p. 9-16, 2003.

MORESO F.; SERÓN D.; GIL-VERNET S.; RIERA L.; FULLADOSA X.; RAMOS R.; ALSINA J.; GRINYÓ J.M. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival on rejection-free patients. **Nephrol. Dial. Transpl.**, v.14, p. 930-935, 1999.

MURRAY J.E.; MERRILL J.P.; HARRISON J.H. Renal homotransplantation in identical twins, 1955. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 12, n. 1, p. 201-204, 2001.

MYTILINEOS J.; LAMPERT M.; SCHERER S.; MYTILINEOS J.; LEMPERT M.; SCHWARZ V.; OPELZ G. Comparison of serological and DNA PCR-SSCP typing results for HLA-A and HLA-B in 421 black individual: a Collaborative Transplant Study report. **Hum. Immunol.**, v. 59, p. 512-514, 1998.

O'CONNOR K.J.; DELMONICO F.L. Increasing the supply of kidneys for transplantation. **Semin. Dial.**, v. 18, n. 6, p. 460-462, 2005.

OPELZ G. For the Collaborative Transplant Study. New immunosuppressants and HLA matching. **Transp. Proc.**, v. 33, p. 467-478, 2001.

OPELZ G.; DÖHLER B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. **Transplantation**, v. 27, n. 84, s. 2, p. 137-143, 2007.

OPELZ G.; MYTILINEOS J.; SCHERER S.; DUNCKLEY H.; TREJAUT J.; CHAPMAN J.; FISCHER G.; FAE I. et al. Analysis of HLA-DR matching in DNA-typed cadaver kidney transplant. **Transplantation**, v. 55, p. 782-785, 1993.

OPELZ G. Very short ischaemia is not the answer. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 17, n. 715-716, p. 2002.

OPELZ G.; WUJCIAK T.; DÖHLER B.; SCHERER S.; MYTILINEOS J. HLA compatibility and organ transplant survival. **Collabor. Transp. Study Rev. Imm.**, v. 1, n. 3, p. 334-342, 1999.

PASCUAL J.; ZAMORA J.; PIRSCH J.D.; A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 52, n. 3, p. 553-586, 2008.

PEDDI V.R.; WEISKITTEL P.; ALEXANDER J.W.; WOODLE E.S.; FIRST M.R. HLA-identical renal transplant recipients: immunosuppression, long-term complications, and survival. **Transp. Proc.**, v. 33, p. 3411-3413, 2001.

RABBAT C.G.; THORPE K.E.; RUSSELL J.D.; CHURCHILL D.N. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario Canada. **Am. Soc. Nephrol.**, v.11, n. 5, p. 917-922, 2000.

ROSSETTI O.; SOLDANO S.; ASENI P.; COLOMBO V.; ROSELLI E.; DE GASPERI A.; SANSALONE C.V.; Renal grafts from elderly donors: histological studies and long-term results. **Transp. Proc.**, v. 39, n. 6, p. 1820-1822, 2007.

SALAHUDEEN A.K.; HAIDER N.; MAY W. Cold ischaemia and the reduced long term survival of cadaveric renal allografts. **Kidney. Int.**, v. 65, p. 713-718, 2004.

SALAHUDEEN A.K.; MAY W. Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the United States over the last decade. **Transp. Proc.**, v. 40: p. 1285-1289, 2008.

SAS/STAT® User's Guide, Version 9, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2002-2003.

SAUDAN P.; BERNEY T.; GOUMAZ C.; MOREL P.; MARTIN P.Y. Renal transplantation with donors aged over 50: a long-term, single centre experience. **Swiss Med. Wkly.**, v. 131, n. (9-10), p. 117-121, 2001.

SCHREUDER G.M.; HENDRICKS G.F.; D'AMARO J.; PERSIJN G.G. An eight years study of HLA typing proficiency in Eurotransplant. **Tissue Antigens**, v. 27, p. 131-141, 1986.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN); CENSO, 2008. ([www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf](http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf)) Acesso em janeiro 2009.

TERASAKI P.I.; CECKA J.M.; GJERTSON D.W.; TAKEMOTO S. High survival rate of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. **N. Engl. J. Med.**, v. 10, n. 333, s. 6, p. 333-336, 1995.

TERASAKI P.I.; GJERTSON D.W.; CECKA J.M. Fit and watch hypothesis for kidney transplantation. **Transplantation**, v. 62, p. 441-443, 1996.

TERASAKI P.I.; GJERTSON D.W.; CECKA J.M.; TAKEMOTO S.; CHO Y.W. Significance of donor age effect of kidney transplants. **Clin. Transpl.**, v. 11, p. 366-372, 1997.

THOROGOOD J.; PERSIJN G.G.; SCHIEUDER G.M. The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate post-transplantation interviews. **Transplantation**, v. 50, p. 146-150, 1990.

THOROGOOD J.; SCHREUDER G.M.; PERSIJN G.G.; VAN ROOD J.J. Quality of serological donor HLA-typing analysis of graft survival by HLA in renal transplantation recipients treated with cyclosporine. **Transp. Proc.**, v. 24, p. 2485-2487, 1992.

VAN ROOD V.; VAN LEEUWEN A.; BRUNING J.W.; PORTER K.A. The importance of leukocyte antigens in renal transplantation: **Folia. Med. Neerl.**, v. 11, n. 1, p. 4-11, 1968.

VEROUX P.; PULIATTI C.; VEROUX M.; CAPPELLO D, MACARONE M, PULIATTI D, VIZCARRA D. Kidney transplantation from marginal donors. **Transp. Proc.**, v. 36, n. 3, p. 497-498, 2004.

Y. MUN WOO; JOHN S. GILL; NATHAN JOHNSON; BRIAN J.G. PEREIRA; S. HARIHARAN. The advanced age deceased kidney donor: Current outcomes and future opportunities. **Kidney International**, v. 67, p. 2407-2414, 2005.

WOLFE R.A.; ASHBY V.B.; MILFORD E.L.; OJO A.O.; ETTENGER R.E.; AGODOA L.Y.; HELD P.J; et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. **N. England. J. Med.**, v. 341, n. 23, 1725-1730, 1999.

ZHOU Y.C.; CECKA J.M.; Effect of HLA matching on renal transplantation survival. **Clin. Transpl.**, v. 7, p. 499-510, 1993.

**ANEXO**

**ANEXO A** - Descrição da influência multivariada pelo Método da Regressão de Cox.

		B	SE	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Step 1	RAÇA			,322			
	RAÇA(1)	-,058	,418	,889	,943	,416	2,140
	RAÇA(2)	-,299	,191	,117	,742	,510	1,078
	RAÇA(3)	-,081	,241	,736	,922	,575	1,478
	SEXO	,055	,136	,686	1,057	,809	1,379
	HLA	-,069	,061	,260	,933	,828	1,052
	CODIDADE			,006			
	CODIDADE(1)	,281	,186	,131	1,324	,920	1,905
	CODIDADE(2)	,488	,155	,002	1,628	1,201	2,208
	CODTIF			,626			
	CODTIF(1)	,188	,196	,337	1,207	,822	1,772
	CODTIF(2)	,085	,168	,613	1,089	,783	1,514
Step 2	RAÇA			,306			
	RAÇA(1)	-,051	,418	,902	,950	,419	2,153
	RAÇA(2)	-,307	,190	,106	,736	,507	1,068
	RAÇA(3)	-,093	,239	,698	,911	,570	1,456
	HLA	-,067	,061	,273	,935	,830	1,054
	CODIDADE			,005			
	CODIDADE(1)	,289	,185	,117	1,335	,930	1,917
	CODIDADE(2)	,490	,155	,002	1,632	1,203	2,212
	CODTIF			,608			
	CODTIF(1)	,193	,195	,323	1,213	,827	1,779
	CODTIF(2)	,086	,168	,610	1,090	,784	1,515
Step 3	RAÇA			,294			
	RAÇA(1)	-,046	,417	,913	,955	,422	2,164
	RAÇA(2)	-,310	,190	,102	,734	,506	1,064
	RAÇA(3)	-,094	,239	,696	,911	,570	1,455
	HLA	-,066	,061	,280	,937	,832	1,055
	CODIDADE			,006			
	CODIDADE(1)	,290	,184	,116	1,336	,931	1,918
	CODIDADE(2)	,483	,155	,002	1,621	1,196	2,197
Step 4	HLA	-,065	,061	,286	,937	,832	1,056
	CODIDADE			,006			
	CODIDADE(1)	,274	,184	,136	1,315	,918	1,885
	CODIDADE(2)	,484	,155	,002	1,622	1,198	2,195
Step 5	CODIDADE			,007			
	CODIDADE(1)	,272	,184	,139	1,313	,916	1,882
	CODIDADE(2)	,473	,154	,002	1,605	1,186	2,171