

ANÁLISE CRÍTICA DE PACIENTES COM MAIS DE DEZ ANOS DE TRANSPLANTE RENAL

Critical Analysis of Patients with Long Term Follow-up after Kidney Transplantation

Euler Pace Lasmar¹, Marcus Faria Lasmar², Leonardo Faria Lasmar³, Patrícia Vasconcelos Lima⁴, Julienne Borges Fujji⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar as alterações clínicas e as complicações nos enxertos e nos pacientes com mais de dez anos de transplante renal. **Métodos:** Estudou-se, retrospectivamente, a evolução de 67 receptores vivos, com enxerto funcionante, submetidos ao primeiro transplante renal, avaliando-se o sexo, a cor, a idade média, a doença de base, a imunossupressão, o tempo médio de transplante e suas complicações e a função renal atual dos receptores. Os doadores foram também avaliados quanto ao sexo, à cor, à idade média e ao tipo e à compatibilidade HLA. **Resultados:** O tempo médio dos transplantes foi de $13,8 \pm 2,9$ anos e a função renal atual dos pts de $48,7 \pm 20,7$ ml/min. A média de creatinina plasmática aos seis meses e em um ano foi, respectivamente, de 1,50 mg/dl e 1,47 mg/dl. As principais complicações observadas foram infecções, hipertensão arterial, rejeição aguda, nefropatia crônica do enxerto e dislipidemia. **Conclusão:** A evolução e as complicações observadas em nossos pacientes foram semelhantes às das publicações internacionais, no período anterior ao aparecimento das novas drogas imunossupressoras.

Descritores: Transplante Renal, Imunossupressores, Pacientes.

INTRODUÇÃO

O resultado do transplante (tx) renal tem melhorado substancialmente nos últimos 15 anos.¹ A introdução da ciclosporina e do anticorpo monoclonal OKT3, no início da década de 1980, aumentou significativamente a sobrevida do enxerto no primeiro ano,^{2,3} melhorando-a muito pouco a longo prazo.

A preocupação da literatura sobre o tx renal foi, principalmente, quanto à sobrevida do receptor e do enxerto nos primeiros anos, sendo escassas as publicações que abordam os problemas com o paciente (pt) e com o enxerto em prazo mais longo, a saber, mais de dez anos.

OBJETIVO

Avaliar as alterações clínicas e as complicações nos enxertos e nos pacientes (pts) com mais de dez anos de transplante renal.

MÉTODOS

Estudou-se, retrospectivamente, a evolução de 67 receptores vivos, com enxerto funcionante, submetidos ao primeiro tx renal, selecionados entre 159 pts com mais de dez anos de tx, dos quais 21 faleceram, 13 perderam o enxerto, voltando à diálise, e 58 foram transferidos para controle em outros hospitais.

Quarenta e oito receptores (71,6%) eram do sexo masculino e 19 (28,4%) do feminino, sendo 59 pts (88%) brancos, seis (8,9%) mulatos e dois (3,0%) negros. A idade média dos receptores na data do transplante foi de $32,6 \pm 11,3$ (tabela 1). As causas da doença renal foram a glomerulonefrite crônica (36,5%), nefrosclerose hipertensiva

Grau acadêmico:

1. Professor titular de Nefrologia
2. Médico da disciplina de Clínica Médica
3. Médico especializando em Clínica Médica
4. Médica Professora de Nefrologia
5. Professora de Estatística

Instituição:

Hospital Universitário São José
Hospital Mater Dei

Correspondência:

Euler Pace Lasmar
Rua Newton, 89 – CEP 30360-200 – Belo Horizonte – MG
Fax 55 31 3295-5000
E-mail: lasmar@superig.com.br

Recebido em: 09/11/2005

Aceito em: 25/11/2005

(14,2%), nefropatia diabética (4,4%), doença policística (4,4%) e indeterminada (34,9%) e outras (5,9%) (tabela 2).

Entre os doadores, 35 (52,2%) foram do sexo masculino e 32 (47,7%) do feminino, sendo a idade média de $33,0 \pm 10,2$ anos. Em 41 txs (61,1%), o doador foi vivo relacionado (DVR), em 19 (28,4%), cadáver (CAD) e em cinco (7,4%), vivos não relacionados (DVNR) (tabela 3).

Na compatibilidade HLA, 36 pts (53,7%) apresentaram três mismatches, 2 pts (3,0%), seis mismatches e quatro pts (6,0%), zero mismatches, sendo que em 25 pts (37,3%) não foi feita a tipagem (tabela 3).

A imunossupressão constituiu-se de ciclosporina (CSA), azatioprina (AZA) e prednisona (PRED) em 33 pts (49,2%), associada à indução com orthoclone OKT3 em 12 pts (17,9%) e AZA com PRED em 22 pts (32,8%) (Tabela 4).

A função renal atual foi estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault e a análise estatística para comparação entre as médias, utilizando o Teste Qui-Quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher, com 95% de intervalo de confiança e significância estipulada de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O tempo médio dos transplantes foi de $13,8 \pm 2,9$ anos e a função renal atual dos pts de $48,7 \pm 20,7$ ml/min. A média da creatinina plasmática aos seis meses e em um ano foi, respectivamente, de 1,5 mg/dl e 1,47 mg/dl, sendo o delta da creatinina $-0,026$. A imunossupressão inicial foi modificada em 20 pts (44,3%) que usavam CSA, AZA e PRED e em cinco pts (22,6%) com AZA e PRED (tabela 4). As causas destas modificações foram: nefrotoxicidade importante pela CSA, nefropatia crônica do enxerto, tumores, minimização da imunossupressão em decorrência de hepatite pelo vírus C, e necessidade da prevenção da gota com alopurinol nos pts que usavam azatioprina. Oito pacientes (8,9%) apresentaram função retardada do enxerto e as principais complicações observadas foram: infecção (76,1%), hipertensão arterial (71,6%), rejeição aguda (47,7%), nefropatia crônica do enxerto (32,8%) e dislipidemia (26,9%) (Tabela 5). Dos seis pts (9,0%) que apresentaram câncer, quatro foram de pele, um de lábio e um de próstata.

Não foi observada relação entre a nefropatia crônica do enxerto e a incidência de rejeição aguda ($p=0,87$) e função retardada do enxerto ($p=0,28$).

Tabela 1 – Características demográficas dos receptores

Idade (anos)	$32,6 \pm 11,3$
Sexo (m, f)	46, 21
Cor (b, p, m)	59, 6, 2
Tempo de tx (anos)	$13,8 \pm 2,9$
Função renal atual (dep creat, ml/min)	$48,7 \pm 20,7$
Creatinina plasmática (mg/dl)	
- 6 meses	1,5 (média)
- 1 ano	1,47 (média)
Delta da creatinina	$-0,026$

Tabela 2 – Causas da doença renal primária

Tipo	Nº	%
Glomerulonefrite crônica	23	36,5
Nefrosclerose hipertensiva	9	14,2
Nefropatia diabética	3	4,4
Doença policística	3	4,4
Indeterminada	22	34,9
Outras	4	5,9

Tabela 3 – Características demográficas dos doadores

Idade, sexo, cor	Doador	Compatibilidade HLA				
		Tipo	Nº	%	MM	Nº
Idade (anos) $33,0 \pm 10,2$	DVR	41	61,1	0	4	6,0
	DVNR	5	7,4	3	36	53,7
Sexo (m, f) 35, 32	Cad	19	28,4	6	2	3,0
	Indet	2	2,9	NT	25	37,3

DVR = vivo relacionado; DVNR = vivo não-relacionado; Cad = cadáver; Indet = indeterminado; NT = não tipado; MM = mismatches

Tabela 4 – Imunossupressão inicial e atual

Imunossupressão inicial	Pts	%	Imunossupressão atual	Pts	%
CSA+AZA+PRED	45	67,1	CSA+PRED	12	26,6
CSA+AZA+PRED	45	67,1	CSA+MMF+PRED	6	13,3
CSA+AZA+PRED	45	67,1	MMF+PRED	1	2,2
CSA+AZA+PRED	45	67,1	SIRO+PRED	1	2,2
AZA+PRED	22	32,9	MMF+PRED	4	18,1
AZA+PRED	22	32,9	SIRO+PRED	1	4,5

CSA = ciclosporina; AZA = azatioprina; PRED = prednisona; MMM = micofenolato mofetil; SIRO = sirolimus

Tabela 5 – Principais complicações nos receptores

Tipo	Nº	%
Infecções		76,1
(bactéria; fungos; vírus e outros)	47; 10; 4; 6	70,1; 11,3; 5,2; 7,8
Hipertensão arterial	48	71,6
Rejeição aguda	31	47,7
Nefropatia crônica do enxerto	22	32,8
Dislipidemia	18	26,9
Nefrotoxicidade por CSA	16	24,6
Anemia	13	19,4
Citomegalovirose	8	12,3
Eritrocitose	8	12,3
Necrose tubular aguda (função retardada do enxerto)	8	12,3
Câncer	6	9,0

CSA = ciclosporina

DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que os receptores eram jovens quando foram submetidos ao tx, com predominância do sexo masculino, da cor branca e de doadores vivos relacionados, com idade média de 32,6 anos e, na maioria, com três compatibilidades HLA (haploidênticos).

A literatura assinala que essas características são importantes para o aumento da sobrevida do enxerto.^{4,5} Embora a rejeição aguda e a função retardada do enxerto sejam consideradas fatores preditivos para a nefropatia crônica do enxerto⁶, não se observou relação nos pts estudados.

Recentemente, a literatura⁷ demonstrou a importância do nível da creatinina plasmática e do delta da creatinina, aos seis meses e em um ano, como fatores preditivos da sobrevida do enxerto em longo prazo. Valores inferiores a 1,5 e 0,3 mg/dl, respectivamente, constituem fatores de bom prognóstico. Nos pts estudados, a média foi de 1,47 mg/dl nos primeiros seis meses e o delta -0,026 mg/dl, o que realça a importância desses valores preditivos, que estão em concordância com os resultados de outros autores.⁷

Com o aparecimento de novas drogas, a partir de 1997, a imunossupressão foi modificada em 44,3% dos pts que utilizavam CSA, AZA e PRED e em 22,6% dos pts com AZA e PRED, mostrando que a imunossupressão passou a ser dinâmica e individualizada. Estas modificações foram importantes para o tratamento da nefrotoxicidade grave por CSA, nefropatia crônica do enxerto, tumores, minimização da imunossupressão nos pts com hepatite por vírus C e na prevenção da gota com alopurinol nos pts que usavam AZA.

Ao analisar as complicações, observou-se elevada incidência de rejeição aguda (47,7%), já que a maioria dos doadores foram vivos relacionados (61,1%). Provavelmente, isso decorreu da imunossupressão com AZA e PRED (32,9%), utilizadas naquela época. A incidência da nefrotoxicidade por CSA (24,6%), bem como de outras complicações, foi semelhante às observadas na literatura.^{8,9}

CONCLUSÃO

A evolução e as complicações observadas em nossos pacientes, com mais de dez anos de tx renal, foram semelhantes às das publicações internacionais, no período anterior ao aparecimento das novas drogas imunossupressoras.

ABSTRACT

Objective: To assess clinical alterations and complications in grafts and patients (pts) with more than ten years after kidney transplant.

Methods: A retrospective study was performed on the evolution of 67 living receptors with functioning graft submitted to the first kidney transplant including analysis of gender, color, average age at the transplant, basic illness, immunosuppressant, average transplant time, complications and present kidney function of the receptors. Donors were also analyzed related to their average gender, color, age, type, and HLA compatibility. **Results:** The average transplant time was of 13.8 ± 2.9 years, and the present kidney function of pts is 48.7 ± 20.7 ml/min. The average plasmatic creatinine after 6 months and 1 year was respectively 1.50 mg/dl and 1.47 mg/dl. The major observed complications were infections, high blood pressure, acute rejection, chronic allograft nephropathy and dislipidemia. **Conclusion:** Evolution and complications observed in our patients were similar to those found in international publications during the prior period of the discovery of new immunosuppressant drugs.

Keywords: Kidney Transplant, Immunosuppressive Agents, Patients.

REFERÊNCIAS

1. Hariharan S, Jonhson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N England J Med.* 2000;342:605-12.
2. Hariharan S, Mc Bride MA, Bennet LE et al. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation.* 1997;64:1748-54.
3. Merion RM, White DJG, Thiru S et al. Cyclosporine: five years experience in cadaveric renal transplantation. *N England J M.* 1984;310:148-54.
4. Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation.* 1996;61:1581-6.
5. Ojo AO, Harison JA, Walfe RA et al. Long term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000;57:307-15.
6. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int.* 1999;56:783-9.
7. Hariharan S, MC Bride MA, Cherikh WS et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62:311-8.
8. Thiel G, Bock A, Spondlin M et al. Long-term benefits and risks of cyclosporin A (sandimmun): an analysis at 10 years. *Transplant Proc.* 1994;26:2493-8.
9. Danovitch Gabriel: Handbook of Kidney Transplantation. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott and Wilkins; 2001.