

FARID SAMAAAN

**PREVALÊNCIA, PROGRESSÃO, COMPLICAÇÕES E
FATORES RELACIONADOS À DOENÇA RENAL CRÔNICA
APÓS O TRANSPLANTE RENAL.**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo - Escola Paulista de Medicina,
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências.

SÃO PAULO
2010

FARID SAMAAAN

**PREVALÊNCIA, PROGRESSÃO, COMPLICAÇÕES E
FATORES RELACIONADOS À DOENÇA RENAL CRÔNICA
APÓS O TRANSPLANTE RENAL.**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo - Escola Paulista de Medicina,
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Pacheco-Silva

SÃO PAULO
2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Samaan, Farid

Prevalência, progressão e fatores relacionados à doença renal crônica após o transplante renal. Farid Samaan. São Paulo – 2010.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Nefrologia.

Título em inglês: **Prevalence, progression, complications, and factors associated with chronic kidney disease after renal transplantation.**

1. Transplante Renal; 2. Progressão; 3. Doença renal crônica; 4. Nefropatia Crônica do Enxerto.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Chefe do departamento: Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação: Profa. Dra. Miriam Aparecida Boim

FARID SAMAAN

**PREVALÊNCIA, PROGRESSÃO, COMPLICAÇÕES E
FATORES RELACIONADOS À DOENÇA RENAL CRÔNICA
APÓS O TRANSPLANTE RENAL.**

Banca Examinadora: Prof. Dra. Patrícia Ferreira Abreu

Prof. Dr. Niels Olsen Saraiva Câmara

Prof. Dra. Helady Sanders

Prof. Dr. Marcelino de Souza Durão Junior (suplente)

Trabalho realizado no Departamento de Medicina – Disciplina de
Nefrologia, Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental (LICE) -
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.
Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
Superior – CAPES.

Dedico este trabalho à Linda Samaan, por ser mãe e pai há muitos anos, e pelo exemplo de abnegação, humildade e perseverança.

*“Não corte,
Não se corte,
Corte o caminho,
E veja se consegue
Uma vitória feliz.”*

Hakudo Nakayama

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela benção da vida e por ter colocado no meu caminho pessoas tão maravilhosas, cada uma à sua maneira contribuiu para minha formação como ser humano e médico, e, portanto todos participaram indireta ou diretamente para conclusão deste trabalho.

Agradeço aos meus pais Samaan Nassim Samaan (*in memorian*) e Linda Samaan por terem me convencido, desde criança, de que estudar e ser bom e justo com as pessoas vale a pena na vida. A eles também devo a chance rara de ter irmãos no sentido mais amplo da palavra, por isso agradeço ao Nassim, à Diba e à Monira por todos esses anos de ensinamentos, companheirismo e cumplicidade.

Sinto-me grato e honrado pela oportunidade de cursar a Pós-Graduação ao lado da genialidade de meu orientador Prof. Dr. Álvaro Pacheco-Silva. Agradecimento especial com profunda admiração ao Dr. Lúcio Requião-Moura, amigo desde o tempo de Residência Médica, pelo esforço e benevolência que teve em me auxiliar em todas as fases deste trabalho.

Agradeço à Escola Paulista de Medicina por ser meu segundo lar por mais de dez anos e por ter me dado amigos e uma profissão. Ao Prof. Dr. Odair Marson por ter despertado em mim o interesse pela Nefrologia na Graduação. A todos os colegas da 64ª Turma de Medicina, em particular a Teresa, Denise, Celso, Felipe, Ciro, Fugui, Honda e Cláudio, pela amizade duradoura.

Pelo comprometimento e generosidade, agradeço aos preceptores da Residência de Nefrologia, sobretudo Dr. Carlos Alberto Balda, Dra. Patrícia Ferreira Abreu, Dr. Cláudio Santiago Melaragno, Dr. Marcelino Souza Durão Jr. e Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn.

Aos colegas da Residência Médica no Hospital São Paulo, pelo intenso e prazeroso convívio e pela amizade que dura até hoje. Obrigado a Amanda, Anamada, Hilton, João, Daniel, Rafael, Roberto, Lúcio, Bethânia e Gustavo (*in memorian*).

A Dr. Paulo Sérgio Luconi, Dr. Cláudio e Dra. Waldere, muito mais que pelas oportunidades de trabalho, pela amizade e ensinamentos, pelo exemplo de ética profissional e pela confiança depositada em mim.

Sou eternamente grato a todos da Escola Estadual Luiz Lázaro Zamenhoff. Meu sincero reconhecimento às professoras do primário Hosana, Elsi, Marlene e Maria Lídia, e aos amigos Francisco, Zelão, Batata, Lafayette, Renato, Dênis e Roberto.

Ao amigo de duas décadas Truong Huy Lam, pelo bom humor de sempre, pelo exemplo de amor próprio e pela firmeza de caráter.

Aos Mestres Takashi, Luci e Edson Nakama pelos ensinamentos de respeito ao próximo, pela enorme influência em minha maneira de enfrentar as dificuldades da vida, e por serem eterna fonte de inspiração para a paz interior.

Por fim, mas sempre em primeiro lugar, à querida Adriane jamais poderei retribuir à altura pelo amor, amizade e colo. A você e a nossos filhos Miguel e Helena, devo uma grande renovação em meu modo de pensar e agir e uma maior ainda inspiração para o trabalho e para a vida.

ÍNDICE

Dedicatória	vi
Agradecimentos	viii
Lista de Figuras	xiii
Lista de Quadros	xv
Lista de Tabelas	xvi
Abreviaturas.....	xvii
Resumo	xviii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 – Definindo Doença Renal Crônica: de Richard Bright ao K/DOQI	2
1.2 – Importância	6
1.2.1 – Epidemiologia da Doença Renal Crônica	6
1.2.2 – Morbi-mortalidade em Diálise	9
1.2.3 – Custos	11
1.3 – Terapia de Substituição Renal: Comparação entre Diálise e Transplante	12
1.3.1 – Morbi-mortalidade	12
1.3.2 – Qualidade de Vida	13
1.3.3 – Custos	14
1.4 – Problemas com o Transplante	15
1.4.1 – Rejeição Aguda	15
1.4.2 – Morte com Enxerto Funcionante	16
1.4.3 – Lesões Crônicas no Enxerto e Perda Progressiva de Função Renal	18

2. OBJETIVOS	21
2.1 – Objetivo Geral	22
2.2 – Objetivos Específicos	22
3. PACIENTES E MÉTODOS	23
3.1 – Desenho do Estudo e Critérios de Exclusão	24
3.2 – Variáveis e Definições	24
3.3 – Cálculo da Função do Enxerto Renal	27
3.4 – Classificação da Doença Renal Crônica e Variáveis Relacionadas	27
3.5 – Análise Estatística	28
4. RESULTADOS	33
4.1 – Características Gerais da População e Evolução da Função do Enxerto Renal	34
4.1.1 – Dados Demográficos	34
4.1.2 – Principais Complicações após o Transplante Renal	
– Desfechos	36
4.1.3 – Avaliação da Função do Enxerto Renal e das Variações nos <i>Clearances</i> de Creatinina em Períodos Determinados	38
4.1.4 – Classificação de Doença Renal Crônica Aplicada para o Transplante Renal	38
4.1.5 – Sobrevida do Enxerto Renal e do Paciente	39
4.2. Análise dos Fatores Relacionados com a Insuficiência Renal Crônica após o Transplante	42
4.2.1 – Variáveis Relacionadas com o Risco de Insuficiência Renal Crônica	42
4.2.2 – Curvas de Função Estratificadas para as Variáveis Relacionadas com o Risco de Insuficiência Renal Crônica	46
4.2.3 – Correlação entre a Função do Enxerto Renal em Períodos Diferentes	48
4.3. Progressão de Doença Renal Crônica e Complicações Relacionadas com a Perda de Função Renal após o Transplante	52

4.3.1 – Cálculo da Taxa de Progressão para Insuficiência Renal Crônica a partir da Função Renal Alcançada com 1 Ano de Transplante	52
4.3.2 – Complicações Após o Transplante Renal, de Acordo com a Função Renal ao Final de 1 ano de Transplante	55
4.3.2.1 – <i>Evolução dos Níveis Séricos de Hemoglobina</i>	55
4.3.2.1 – <i>Avaliação da Proteinúria</i>	56
4.3.2.3 – <i>Avaliação dos Níveis Pressóricos</i>	56
4.3.2.4 – <i>Avaliação do Perfil Metabólico</i>	57
5. DISCUSSÃO	62
5.1 – Classificação da Doença Renal Crônica no Transplante Renal	63
5.2 – Evolução da Função do Enxerto e Progressão da Doença Renal Crônica após o Transplante Renal	67
5.3 – Fatores Relacionados com Doença Renal Crônica após o Transplante	72
6. CONCLUSÕES	75
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
Abstract	99
Apêndice	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	População do Estudo, de acordo com os Critérios de Exclusão.....	31
Figura 2:	Causas de Perda do Enxerto e Óbito no Transplante Renal.....	37
Figura 3:	Evolução da Função do Enxerto Renal, de Acordo com o Tempo de Transplante.....	40
Figura 4:	Variações nos Clearances de Creatinina em Períodos Determinados.....	40
Figura 5:	Estágio de Doença Renal Crônica de Acordo com o Tempo de Transplante.....	41
Figura 6:	Sobrevida do Enxerto renal e do paciente	41
Figura 7:	Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com a Idade do Doador	48
Figura 8:	Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com o Gênero do Doador.....	49
Figura 9:	Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com o Tipo de Doador: Falecido versus Vivo.....	49
Figura 10:	Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com a Ocorrência de Rejeição Aguda	50
Figura 11:	Regressão Linear entre os Clearance de Creatinina do Terceiro Ano Após o Transplante com o Terceiro e Sexto Mês e o Primeiro Ano.....	51
Figura 12:	Variação da Função do Enxerto de Acordo com o Clearance de Creatinina Alcançado em 1 Ano.....	54
Figura 13:	Variação da Função do Enxerto de Acordo com o Clearance de Creatinina Alcançado em 3 Anos	54
Figura 14:	Complicações após o Transplante Renal, de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.....	58
Figura 15:	Níveis de Hemoglobina de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica em 1 ano de Transplante	59

Figura 16:	Níveis de Proteinúria de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica em 1 ano de Transplante	59
Figura 17:	Níveis Séricos de Colesterol de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica em 1 ano de Transplante	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Fórmula de Cockcroft-Gault para o cálculo do Clearance de Creatinina.....	32
Quadro 2:	Cálculo da variação na função do enxerto renal.....	32
Quadro 3:	Cálculo da Média das Variações.....	32
Quadro 4:	Classificação da Doença Renal Crônica de acordo com NKF/KDOKI.....	32
Quadro 5:	Fórmula Simplificada do MDRD para o cálculo da TFG	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Dados Demográficos da População do Estudo.....	35
Tabela 2:	Principais Complicações após o Transplante Renal durante o Seguimento.....	37
Tabela 3:	Análise Univariada e Multivariada para o Risco de IRC após 1 ano de Transplante.....	44
Tabela 4:	Análise Univariada e Multivariada para o Risco de IRC após 3 anos de Transplante entre os pacientes que não tinham IRC com 1 ano	45
Tabela 5:	Frequência do Uso de IECA de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.....	60
Tabela 6:	Prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica de acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.....	60
Tabela 7:	Número de Medicações Anti-Hipertensivas Utilizadas Após o Transplante Renal de acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.....	61
Tabela 8:	Frequência do Uso de Estatina de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.....	61
Tabela 9:	Frequência do Uso de Insulina e Anti-diabético Oral de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.....	61

ABREVIATURAS

AFE	Atraso na Função do Enxerto
ClCr	Clearance de Creatinina
CMV	Citomegalovírus
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HLA	Antígeno de Histocompatibilidade Humana
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IOTF	International Obesity Task Force
KEEP	Kidney Early Evaluation Program
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF	National Kidney Foundation
NTA	Necrose Tubular Aguda
PRA	Reação de Antígeno contra Painei
RA	Rejeição Aguda
RR	Risco Relativo
SM	Síndrome Metabólica
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TIF	Tempo de Isquemia Fria
TR	Transplante Renal
USRDS	United States Renal Data System

Resumo:

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é de grande importância devido suas crescentes incidência e prevalência, elevada morbi-mortalidade e altos custos. Grande proporção do conhecimento sobre a história natural da DRC provém de estudos em rins nativos e menor conjunto de dados existe em rins transplantados. Na era inicial, as principais situações que colocavam o transplante em risco eram a rejeição aguda e a morte prematura por infecção, ambas ocorrendo, sobretudo, dentro do primeiro ano do transplante renal (TR). Com o melhor controle desses fatores nos dias de hoje, maior atenção está sendo dirigida aos resultados em longo prazo. Portanto, este estudo foi desenvolvido com os seguintes objetivos: descrever a evolução da função do enxerto; determinar a prevalência da DRC após o TR, sua velocidade de progressão e seus fatores determinantes.

Pacientes e métodos: Analisamos retrospectivamente a evolução de 669 adultos submetidos a transplante renal nos anos de 2001, 2002 e 2003 em duas instituições: Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão. Avaliamos a evolução da função renal e a progressão da doença renal crônica através do clearance de creatinina (ClCr) estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault. Consideramos portadores de Insuficiência Renal Crônica (IRC), pacientes com ClCr <60ml/min. Realizamos análise multivariada pelo método de regressão de COX para identificar possíveis fatores determinantes de pior função renal.

Resultados: A evolução das médias dos clearances de creatinina de todos os pacientes do estudo aos 7 dias, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1, 2, 3, 4 e 5 anos do transplante foi, respectivamente (em ml/min): $47,2 \pm 22,7$, $58,0 \pm 18,4$, $59,2 \pm 16,6$, $57,3 \pm 16,1$, $57,8 \pm 15,5$, $57,7 \pm 15,4$, $57,6 \pm 15$, $57,8 \pm 16,5$ e $56,5 \pm 15,9$. Ou seja, a função do enxerto sofre melhora inicial, seguida de queda lenta da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada. A velocidade de perda de função foi em média $-2,38 \pm 5,72$ ml/min a partir do primeiro ano de transplante. IRC, como anteriormente definida, esteve presente em 61,9% dos pacientes do estudo ao final de 1 ano do transplante. Após 2, 3, 4 e 5 anos, a prevalência de IRC foi de 61,2%, 62,7%, 64,5% e 71,1%, respectivamente.

Indivíduos sem IRC ao final de 1 ano, apresentaram progressão subsequente de -2.03 ± 5.16 ml/min/ano comparada a -2.92 ± 6.48 ml/min/ano naqueles com a doença ($p=0.046$).

Os pacientes que ao final do terceiro ano do TR não apresentaram IRC, evoluíram com progressão de 0.62 ± 3.02 ml/min/ano (*slope* positivo); já naqueles com IRC no terceiro ano, a progressão foi de -1.49 ± 3.52 ml/min/ano ($p<0.001$). Em análise multivariada, as variáveis relacionadas com o risco de IRC ao final de 1 ano do TR foram: doador falecido ($p=0,023$), doador com mais de 50 anos ($p=0,013$) e doador do sexo feminino ($p=0,039$). Entre os pacientes do estudo que ao final de 1 ano não apresentaram IRC, o único fator encontrado que, de maneira independente, contribuiu para o aparecimento da mesma ao final do terceiro ano foi rejeição aguda ($p=0,025$).

Conclusões: A população de transplantados renais é um grupo específico de portadores de doença renal crônica (DRC) em que a função renal sofre melhora inicial. A maioria dos pacientes transplantados renais apresenta IRC já ao final do primeiro ano pós-transplante. A partir desse momento, a progressão média foi de 2,38 ml/min/ano. As funções alcançadas no primeiro e no terceiro anos guardam relação inversa com a perda de função subsequente. Os fatores de risco independentes para IRC ao final de um ano foram aqueles relacionados ao doador: doador falecido, do gênero feminino e doador com idade superior a 50 anos. Rejeição aguda foi o único fator de risco independente encontrado para o aparecimento de IRC entre um e três anos após o transplante renal.

1.1 - Definindo Doença Renal Crônica: de Richard Bright ao K/DOQI

A exposição prolongada de nossos rins a diversos fatores agressores e doenças sistêmicas pode culminar com uma enfermidade letal descrita em 1827 por Richard Bright (Bright 1827).

Os portadores apresentavam, entre outros sintomas, edema, proteinúria, alteração do estado mental e hipertensão arterial; e, quando submetidos à necrópsia, notadamente seus corpos demonstravam hipertrofia de ventrículo esquerdo, hemorragias cerebrais e rins com tamanho reduzido e aspecto granuloso (Zatz 2002).

Com o avanço das técnicas histológicas e o desenvolvimento da biópsia renal, foi demonstrado que a doença de Bright, como passou a ser conhecida, caracterizava-se por perda de células renais normais, esclerose da maioria das estruturas glomerulares, intensa fibrose intersticial, atrofia tubular e hialinização das arteríolas.

Inquéritos realizados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia e outras comunidades científicas nacionais e internacionais mostram que as principais patologias responsáveis por esta intensa modificação da macro e micro estrutura renal são a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus e as glomerulopatias (Sesso 2002).

Independente da etiologia da doença renal, a lesão de parte dos néfrons provoca nos remanescentes um marcado aumento de sua função, que é uma resposta adaptativa para manter uma taxa de filtração glomerular semelhante à anterior à agressão. Estudos em animais observaram que a taxa de filtração por néfron, que é a unidade morfofuncional do rim, pode se elevar até três vezes após ablação de 5/6 do parênquima renal, e que esses camundongos, em consequência, evoluíam com proteinúria, hipertensão arterial sistêmica, elevação das taxas sanguíneas de escórias nitrogenadas e óbito (Hosteler 1981, Klien 1996, Brenner 2003).

Diversos fatores agressores e doenças sistêmicas podem levar a um insulto em determinada proporção dos néfrons (em geral mais de 50%) e a resposta a ele desencadear um processo fisiopatológico que já independe da presença ou ausência do fator inicial que o causou (Brenner, Yu 2003). O aumento da pressão hidráulica intraglomerular parece ser o principal efector da lesão renal progressiva, à medida que

evidências sugerem que a tensão mecânica pode lesar vários tipos celulares dos rins (células endoteliais, mesangiais e podócitos) por diversos mecanismos (Kato 1999, Suda 2001). A proteinúria, resultante tanto da violação da integridade da barreira glomerular quanto da hiperfiltração, tem em última análise efeito fibrogênico, pois induz a síntese de citocinas inflamatórias e aumento da deposição da matriz extracelular (Abrate 1998).

Muitos compostos vasoativos, além de seu papel hemodinâmico, estão relacionados com a inflamação e fibrose que ocorrem no tecido renal lesado (Dussaule 2000). Por exemplo, a angiotensina II, ao lado de seu potente efeito vasoconstritor que contribui para a hipertensão arterial (e conseqüentemente para a hipertensão glomerular), também estimula expressão de endotelina, fibronectina, TGF- β (transformin growth factor β), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1), PDGF-BB (platelet growth factor BB) etc., elementos envolvidos na fibrogênese conforme demonstrado por diversos estudos (Kerins 1995, Tang 1996, Gesualdo 1999, Miyajima 2000, Ballew, Ruiz-Ortega 2001).

Esse cenário fisiopatológico é considerado a “via final comum” das inúmeras situações clínicas que o provocam, não só pela semelhança morfológica, mas também, e principalmente, pela inexorável morbi-mortalidade imposta aos portadores da falta ou redução das funções renais, independente de sua etiologia (Pereira 2000, Luke 2004). Esses indivíduos padecem de anemia, desnutrição, doença óssea, disfunção sexual e depressão. Têm reduzidos escores, objetivo e subjetivo, em inquéritos de qualidade de vida (De Nour 1980, Deniston 1989, Pupim 2006). Vivem num estado ao mesmo tempo de permanente imunossupressão e de inflamação crônica (Zadeh 2003). Apresentam muito mais freqüentes e graves: doença coronariana, cérebro-vascular e vascular periférica e insuficiência cardíaca (Chertow 2000, O'Hare, Sadeghi 2003, Anavekar, Lok 2004, Chade 2005). E por isso têm fatalmente maiores índices de mortalidade por infecção e doença cardiovascular.

O sistema imunológico na doença renal tem déficit de resposta quando estimulado (Vanholder 1993). Toxinas urêmicas, elementos retidos no organismo devido a seu reduzido clearance renal e outros compostos normais, mas abundantes no plasma urêmico, como produtos finais da glicosilação avançada, radicais livres,

TNF- α e LDL aceleram a apoptose dos neutrófilos normais (Cendoroglo 1999). Simultaneamente, por causa da retenção de imunoglobulinas de cadeias leves, existe apoptose deficiente dos polimorfonucleares, vida maior deles na circulação e conseqüente contribuição para o estado de inflamação crônica (Cohen, Glorieux 2003).

Tamanho é o impacto da alteração da função renal no aparecimento e gravidade da doença cardiovascular, que mesmo na ausência de idade avançada, dislipidemia, diabetes, tabagismo, história familiar ou qualquer outro fator de risco dito “tradicional”, recomenda-se considerar o portador de doença renal como de alto risco para doença cardiovascular; conforme demonstrado por inúmeras e crescentes evidências da participação dos fatores de risco “não tradicionais” na morbimortalidade cardiovascular, quais seriam: redução da taxa de filtração glomerular, proteinúria, sobrecarga de volume extracelular, alteração do metabolismo do cálcio e fósforo, anemia, desnutrição, inflamação, infecção, hiper-homocisteinemia, estresse oxidativo e toxinas urêmicas (Canziani 2004).

Avanços significativos iniciados nas últimas décadas têm nos mostrado ser possível prevenir ou adiar parte das conseqüências da perda progressiva da função renal (Wright 2002, Brenner, Yu 2003, Sanak 2005). O diagnóstico das fases iniciais da doença pode ser determinado por exames laboratoriais simples e o tratamento é eficaz em retardar a evolução para as fases mais avançadas, em que seus portadores necessitam terapia renal substitutiva por hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (Jones 1998, Garg 2005).

Desde 1997, a NKF (National Kidney Foundation), instituição norte-americana, tem publicado diretrizes utilizadas em todo mundo para melhorar a qualidade do tratamento e os desfechos dos pacientes em diálise. No final de 1999, a NKF decidiu dar maior atenção aos milhões de pessoas com as fases iniciais de doença renal e no ano de 2000, seu conselho consultivo, o KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) aprovou a elaboração das diretrizes para a prática clínica, destinadas a definir a doença renal crônica (DRC) e classificar seus estágios de evolução. O grupo de trabalho encarregado de elaborar essas diretrizes foi constituído por especialistas em nefrologia, nefrologia pediátrica, epidemiologia, medicina

laboratorial, nutrição, serviço social, gerontologia e saúde da família (NKF/KDOQI 2002).

Definiu-se DRC de maneira a incluir condições que afetam o rim e têm o potencial de causar tanto a perda progressiva da função renal quanto as complicações resultantes da redução desta. DRC foi então definida como sendo a presença de lesão renal ou prejuízo da taxa de filtração glomerular por três meses ou mais, independente de sua etiologia (NKF/KDOQI 2002).

Portanto, temos, de acordo com a NKF/KDOQI, que doença renal crônica é:

1) Lesão renal durante período superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular e manifestada por anormalidades patológicas (biópsia renal) ou marcadores de lesão renal, como anormalidade na composição do sangue (por exemplo, acidose tubular renal, diabetes insipidus nefrogênico e outras síndromes tubulares) ou da urina (proteinúria, hematúria dismórfica ou piúria com cilindros) e anormalidades em exames de imagem (por exemplo, hidronefrose). Ou:

2) Taxa de filtração glomerular(TGF) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ por tempo maior ou igual a três meses, independente da presença de lesão renal. O motivo para escolha desse valor é que a redução da função renal a um nível igual ou ainda mais baixo significa a perda de metade ou mais da função renal normal de adultos, o que pode ser associado a muitas complicações.

Além da vantagem óbvia de definir a DRC, que é proporcionar linguagem comum entre prestadores de assistência, pacientes e seus familiares, tornou-se necessário encontrar uma terminologia que permitisse, entre outros objetivos, estabelecer:

1) Estimativas da prevalência de fases mais precoces da doença renal crônica;

2) Associações entre estágio de doença renal crônica e:

- Manifestações clínicas;
- Risco para desfechos desfavoráveis como evento cardiovascular, necessidade de diálise e óbito;
- Planos específicos de ações para cada estágio.

Para isso, independente do diagnóstico etiológico, e sem, no entanto, deixar de pesquisá-lo e tratar co-morbididades, foi desenvolvida a classificação de doença renal crônica do K/DOQI.

Os valores de corte entre os estágios, muito embora tenham sido arbitrariamente escolhidos, sua divulgação na forma de diretrizes universais visou facilitar a aplicação dos planos de ações, e, além disso, sua eficácia de associação com as diversas complicações, morbidade, mortalidade e custos tem sido amplamente demonstrada em diversas análises realizadas em diferentes populações (Karthikeyan 2003, Go 2004).

Temos então, de acordo com a NKF/KDOQI, que nos pacientes com doença renal crônica, o estágio da doença deve ser determinado com base no nível de função renal, independente do diagnóstico:

- Estágio 1- lesão renal com TFG normal ou aumentada, ≥ 90 ml/min
- Estágio 2- lesão renal com leve redução da TFG, 60 – 89 ml/min
- Estágio 3- redução moderada da TFG, 30 – 59 ml/min
- Estágio 4- redução grave da TFG, 15 – 29 ml/min
- Estágio 5- insuficiência renal terminal, < 15 ml/min ou diálise.

1.2 - Importância

1.2.1 – Epidemiologia da Doença Renal Crônica

Os elevados números de incidência e prevalência da doença renal crônica no mundo todo podem ser em grande parte compreendidos pelo aumento igualmente preocupante da prevalência de hipertensão arterial (HAS) e diabetes mellitus (que são as principais causas de DRC) e pelo envelhecimento da população mundial, que aumenta o tempo de exposição dos rins, mais vulneráveis à lesão, aos fatores agressores.

A epidemia mundial da obesidade é a principal responsável pelo aumento da prevalência da HAS e do diabetes mellitus (DM). De acordo com a Organização mundial de Saúde, o número estimado de casos de obesidade no mundo aumentou mais de 50% entre 1995 e 2000, passando de 200 para mais de 300 milhões de pessoas, sendo que esse número deverá chegar a um bilhão nos próximos 20 anos

(Vasan 2005, IOTF 2008). Além do potencial dano renal indireto causado pelo aparecimento de hipertensão arterial e diabetes, a obesidade esteve relacionada ao início e progressão das glomerulopatias, à maior prevalência de microalbuminúria (independente de hipertensão arterial e diabetes) e ao aumento da taxa de filtração glomerular (hiperfiltração) que precede a doença renal crônica (Kambham 2001, De Jong 2002, Rosa 2005).

Assim como a obesidade, a hipertensão arterial tem sua prevalência se elevando não só na população de adultos, mas também em crianças e adolescentes (Sinaika 1989, Mc Niece 2007). Estatísticas americanas sugerem que a população de adultos hipertensos nos EUA que era de 43 milhões em 1990 passou para algo entre 58 e 65 milhões em 2000 e destes, apenas 31% tinham sua pressão arterial controlada (Hajjar 2003, Wang 2005). A HAS é importante causa reportada de início de diálise no Brasil e no mundo. Embora a validade desse diagnóstico possa ser questionada devido à não comprovação histológica e à falta de seguimento anterior ao estágio 5 de doença renal em muitos pacientes, estudos epidemiológicos sugerem relação direta de causalidade entre HAS primária e insuficiência renal (USRDS 2000, Hsu 2005). Devido à crescente prevalência de HAS e seu pobre controle, há grande potencial para que nos próximos anos, a HAS continue a ser causa importante de insuficiência renal crônica terminal. Dados brasileiros indicam alteração na distribuição entre as três principais causas reportadas para início de diálise entre 1987 e 2003. Diabetes mellitus passou de 10% para 30%, glomerulonefrite de 42% para 18% e HAS de 13% para 42% (Mion Jr. 2006). Entre outros fatores, isso se deve à maior longevidade da população, maior prevalência de obesidade, maior reconhecimento e tratamento adequado das glomerulopatias e melhor tratamento das complicações do DM. Dados do USRDS mostram que a HAS é responsável por 27% dos casos de DRC estágio 5, DM 50% e glomerulonefrites 13% (USRDS 2000).

A obesidade, o estilo de vida sedentário e o mais fácil acesso a alimentos industrializados ricos em calorias e açúcares contribuíram para duplicar a incidência do DM tipo 2 nos últimos trinta anos (Mokdad 2003, Fox 2006). De fato, a doença é a causa de DRC estágio 5 que mais cresce no mundo, não só devido o aumento de sua prevalência , mas também devido o envelhecimento da população mundial e ao

aumento da sobrevida aos eventos cardiovasculares, ambos resultando em maior tempo de exposição dos rins ao DM (Keith 2004).

Enquanto a população mundial cresce cerca de 1,7% ao ano, o número de indivíduos com mais de 65 anos se eleva cerca de 2,5% anualmente (ONU 2006). A população idosa constitui substancial e crescente fração dos indivíduos que iniciam terapia dialítica no mundo. Em 2004, enquanto a incidência geral de pacientes em diálise nos EUA e no Reino Unido foi de 336 e 135 pessoas/milhão de habitantes, a incidência em idosos foi de 1200 e 350/milhão naqueles países, respectivamente (Madhan 2004, Kurella 2007).

A grande maioria das estatísticas da doença renal crônica se refere ao estágio 5 de função renal (DRC 5). Não existem no Brasil dados oficiais dos estágios mais precoces da doença e sabemos que ela é subdiagnosticada no mundo todo devido seu caráter assintomático e da falta até poucos anos de uniformidade na definição e classificação.

Nos EUA, tanto a incidência quanto a prevalência da DRC 5 aumentaram nas últimas décadas. Enquanto o número total de indivíduos em diálise quase triplicou entre 1988 e 2005, a incidência aumentou cerca de 160% (Gambaro 2005). Acredita-se que o contingente de pessoas em estágio 5 de função renal, mas que ainda não esteja em terapia dialítica seja semelhante ao total em diálise, ou seja, as prevalências estimadas de DRC 5 seriam o dobro das reportadas. Além disso, de acordo com o NHANES III, para cada paciente em diálise, existiriam 28 pacientes em TFG entre 15 e 59 ml/min/1,73m² (estágios 3 e 4 de DRC) expostos a elevada morbimortalidade e risco de desenvolver DRC 5 e necessitar de diálise ou transplante nos próximos 5 a 10 anos (Coresh 2003, Hames 2006).

No Brasil, de acordo com o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, no ano de 2008 a taxa de prevalência estimada de tratamento dialítico foi de 470 pacientes por milhão da população. Isso representou um número estimado que ultrapassaria 87.000 pacientes em programa dialítico (Censo SBN 2008).

A dimensão do problema se torna evidente quando observamos: 1- o aumento da prevalência de DRC 5 em relação aos censos anteriores e 2- o aumento

dos custos em terapia renal substitutiva; versus: o pequeno aumento do número de nefrologistas e do número de centros de diálise em nosso país (Zatz 2003). No ano de 2000, o número de pacientes em diálise era de 46.000, ou seja, em 2008, houve aumento de 89%. Entre 2000 e 2004, os custos com diálise aumentaram cerca de 82% (Oliveira 2005). No entanto, observamos a estagnação do número de unidades de diálise nos últimos anos e indícios epidemiológicos que sugerem insuficiente número de vagas para alocação de novos casos de insuficiência renal crônica estágio 5 (Sesso 2007).

1.2.2 - Morbi-mortalidade em diálise

Portadores de doença renal crônica possuem grande carga de co-morbidades quando comparados com indivíduos sem a doença. Nos EUA, a mortalidade anual ultrapassa 20% e a taxa de hospitalização chega a 15 dias/ paciente/ ano. O perfil do paciente que inicia diálise nos dias de hoje difere muito de décadas atrás: é mais velho, tem mais fatores de risco para doença cardiovascular e muito provavelmente devido ao avanço na qualidade da diálise, tem menor limiar para aceitar iniciar terapia de substituição renal, apesar do prognóstico sombrio (Wallen 2001, Goodkin 2003). O número médio de co-morbidades é quatro por paciente . Cerca de 80% têm alguma forma de doença cardíaca (44% com doença coronariana e 32% com história prévia de infarto agudo do miocárdio), mais de 90% têm hipertensão arterial, metade são diabéticos e 11% já tiveram acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (Miskulin 2003, Cheung 2004).

A morbidade aumenta conforme aumenta o tempo de exposição do organismo à doença renal crônica. Utilizando amostra representativa da população americana incidente em diálise, Miskulin e Cols. mostraram, em análise do estudo prospectivo CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-stage Renal Disease), a alteração na prevalência e severidade das co-morbidades ao longo do tempo na população que iniciou terapia de substituição renal. Durante o primeiro ano após o início da diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal), o número médio de co-morbidades passou de 5,7 para 7,1, e após 24 meses, para 7,8. Entre outras patologias reportadas no estudo, importante observar que doença isquêmica cardíaca, doença cerebrovascular e arritmia cardíaca tiveram aumento de 25% ao

longo de dois anos que sucederam o início da diálise (Miskulin 2003). A probabilidade de aparecimento de debilidades físicas também aumenta após o início da diálise. Após apenas 24 meses, o risco de cegueira, paresias/paralisias, amputação e demência é de 3%, 6%, 8% e 10%, respectivamente (USRDS 2007).

A elevação da prevalência e severidade das co-morbidades e debilidades físicas que ocorre durante o curso da doença renal crônica culmina com um aumento do risco relativo de óbito de cerca de 6% a cada ano de diálise, conforme demonstrado em estudo multicêntrico norte-americano com 3.009 adultos em hemodiálise (Chertow 2000).

Apesar desses fatores representarem forte predisposição a eventos adversos, é muito importante observar que a doença renal crônica é fator de risco para doença cardiovascular, hospitalização e morte, independente de idade, sexo, raça e co-morbidades (Go 2004). Após ajuste para diversas condições confundidoras, o portador de doença renal crônica tem ainda prevalência de doença cardiovascular duas vezes maior que a população geral, tem risco 3,4 vezes maior de evento cardiovascular grave como IAM ou AVC, três vezes maior de hospitalização e seis vezes de morte (Go 2004, USRDS 2007).

Indivíduos com doença renal crônica estão expostos a maior risco de neoplasia que a população geral (Birkeland 2000). Características do estado de uremia e do tempo longo em diálise devem estar envolvidas no aumento da incidência de câncer observado tanto na população em diálise quanto antes do início da terapia renal substitutiva. Imunodeficiência própria da uremia, drogas imunossupressoras usadas para tratar doenças que causam doença renal crônica, deficiência nutricional, retenção de compostos carcinogênicos e reativação de vírus latentes devem ser em parte responsáveis pela incidência de neoplasia na população em diálise ser mais que duas vezes a da população geral (Vam 1998, Girndt 2001, Vajdik 2006).

A mortalidade anual em diálise permanece muito elevada, sendo em torno de 10% no Japão, 15% na Europa, 17% no Brasil e 22% nos EUA. A expectativa de vida de quem iniciou diálise nos EUA em 2001, foi em média 31 meses, comparável a muitas formas de câncer avançado (Lysaght 2002). As diferenças encontradas entre

diversas regiões podem ser em parte explicadas pelas seguintes características das amostras: idade, co-morbidades, política regional de transplante, grau de aceitação de pacientes gravemente enfermos para início de TSR, qualidade do tratamento dialítico, etc. (Yoshino 2006).

1.2.3 - Custos

A análise cuidadosa dos custos da doença renal crônica no mundo é muito importante e urgente para planejamentos futuros. Entre 1970 e 2000, o custo/paciente/ano dobrou e o número estimado de indivíduos iniciando terapia de substituição renal no mundo aumentou 16 vezes (Lysaght 2002).

O impacto dos custos da terapia renal substitutiva na economia das nações é tamanho que já se observou relação direta entre a disponibilidade de diálise e o produto interno bruto. As grandes diferenças de prevalência de indivíduos em diálise entre os países refletem as prioridades da saúde de cada nação, as disparidades na alocação de recursos para terapia renal substitutiva e também os interesses dos fabricantes de máquinas e insumos. Se de um lado temos cinco países – EUA, Alemanha, Itália, Japão e Brasil – com 12% da população mundial e cerca de 50% da população em diálise, de outro temos mais de 100 nações com mais de 600 milhões de habitantes, em que cerca de um milhão de portadores de doença renal crônica estagio 5 morrem ao ano por falta de acesso à diálise (Lysaght 2002, Hamer 2006).

Analisando dados das últimas três décadas, temos: em 1970, 8000 pacientes em diálise no mundo, sendo gastos cerca de 30.000 dólares/paciente/ano; já em 2000, o número de pacientes saltou para mais de um milhão e o custo anual estimado por paciente foi de 65000 dólares (Lysaght 2002). Em 2007, no Canadá, o paciente em diálise custou ao ano 50.000 dólares, enquanto que a média/habitante para as demais patologias foi de 3.000 dólares/ano (Zelmer 2007). Em 2006, no Brasil, a terapia renal substitutiva representou 29% de todos os gastos com procedimentos de alta complexidade do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS 2007) e o custo/paciente/ano foi equivalente a 8000 dólares (Sesso 2007).

As diferenças de custos entre as modalidades de diálise e o transplante renal diferem amplamente entre os países. Publicações sugerem vantagem dos métodos

peritoneais sobre a hemodiálise, e com maior evidência ainda, vantagem do transplante renal, tanto em termos de custos, quanto qualidade de vida e sobrevida, quando comparado a qualquer modalidade dialítica. Apesar disso, o método que mais cresce em popularidade é a hemodiálise, sendo no ano de 2000, apenas de 15% a proporção de indivíduos em terapia renal substitutiva no mundo que o fazia por diálise peritoneal (Peeters 2000, Manns 2002). Nos EUA, em 2005, essa taxa era de 8%; e no Brasil, 10,6% de acordo com o Censo da SBN (USRDS 2007, Censo SBN 2008).

Grande parte dos custos da DRC estágio 5 se dá no período compreendido entre três meses antes e seis meses após o início da diálise, efeito principal da falta de diagnóstico prévio da DRC e de suas complicações. Custos expressivos ocorrem devido infecções de cateteres de hemodiálise, que têm gasto três vezes maior que de fístulas artério-venosas, quando se computa tempo de internação e necessidade de antibiótico endovenoso e trocas do cateter. Portadores de DM tem gasto 25% maior no período de transição para diálise com relação aos não diabéticos, justamente a co-morbidade que mais cresce como etiologia da DRC 5 no mundo e para a qual existem inúmeras medidas que podem efetivamente retardar a progressão para a necessidade de diálise quando aplicadas em estágios mais precoces (USRDS 2007). Temos, portanto, campo de atuação tanto nos níveis de prevenção primária e secundária, quanto no de terapia para reduzir a desproporção entre altíssimos custos de diálise e o pequeno benefício traduzido em sobrevida e qualidade de vida no estágio 5 de função renal.

1.3. - Terapia de substituição renal: comparação entre diálise e transplante

1.3.1 - Morbi-mortalidade

O transplante renal (TR) oferece maior sobrevida em relação à diálise conforme demonstrado em diversas populações (Schnwelle 1998, Wolf 1999, Keane, Rao 2006, Kent 2007). Atribui-se esse benefício principalmente à restauração de parte variável da função renal, que interromperia o processo de progressivo acúmulo de co-morbidades e crescente morbi-mortalidade cardiovascular que ocorre ao longo de anos em diálise (Meir-Krieshe 2004, Gill 2005). De fato, quando consideramos número de internações, número de dias em hospital/ano, episódios de pneumonia e

eventos como sepse, todos esses indicadores tem taxas mais baixas nos transplantados renais em relação à população em diálise (USRDS 2007).

Meir-Krieshe e Cols. compararam transplantados renais com pacientes na lista de espera para TR e observaram que o risco de morte por causa cardiovascular aumenta mais de 10 vezes após dois anos em diálise. Por outro lado, após o transplante renal, embora o risco cardiovascular nos primeiros três meses é crescente e maior que durante a diálise, esse risco cai progressivamente até pelo menos 4-5 anos após o TR. Importante ressaltar que esse benefício foi demonstrado inclusive em populações de maior risco cardiovascular como portadores de DM e indivíduos com mais de 60 anos (Meir-Krieshe 2004).

A maioria dos estudos comparando sobrevida em diálise e transplante são americanos. Embora a sobrevida em diálise pareça ser maior em países da Europa e Japão em relação aos EUA, estudo realizado no Reino Unido mostrou que também nesse país o transplante renal oferece expectativa de vida superior à diálise em diversos subgrupos de pacientes divididos por idade e doença de base. Em média, a sobrevida com TR foi de 17 anos comparada a menos de 6 anos com a permanência em diálise. Em indivíduos com mais de 65 anos na lista de espera, a sobrevida foi de 3,7 anos em relação a 7,6 anos nos que receberam transplante; e na população diabética a relação foi de 2,9 anos versus 8,6 anos em diálise versus transplante, respectivamente (Held 1990, Marcelli 1996, Oniscu 2005).

1.3. 2 - Qualidade de Vida

Sendo o transplante renal o tratamento de escolha para a doença renal crônica estágio 5 e a sobrevida em longo prazo ao menos 2-4 vezes maior que a da diálise (Oniscu 2005, USRDS 2007), a qualidade de vida oferecida tem se tornado desfecho importante a ser analisado (Keown 2001). Embora não exista consenso sobre o método ideal para avaliar a qualidade de vida após o transplante renal, os diversos estudos concordam que existe melhora estatisticamente significativa em relação à diálise (Fiebiger 2004).

Provavelmente devido ao efeito cumulativo da imunossupressão, observou-se piora da qualidade de vida quando avaliada três anos após o transplante renal em

relação ao questionário aplicado um ano após (Liu 2008). Além da exposição crônica aos efeitos adversos da imunossupressão, fatores como maior número de comorbidades, idade avançada, sexo feminino e raça negra estiveram associados a escores mais baixos de qualidade de vida (Johnson, Jofre 1998, Rebollo 2003). Escores mais elevados, ou seja, melhor qualidade de vida presumida foi observada em transplante simultâneo rim-pâncreas quando comparada com transplante isolado de rim em diabéticos tipo 1 e em regimes de imunossupressão que não utilizam ciclosporina, possivelmente devido efeito cosmético negativo (hipertrofia gengiva e hirsutismo) (Gross 2000, Reimer 2002, Oberbauer 2003).

1.3. 3 - Custos

Já está determinado que o transplante renal, além de reduzir a morbimortalidade do indivíduo com doença renal crônica estágio 5 em relação a diálise; é também custo efetivo, sendo grande o desafio de enfrentar o aumento progressivo da lista de espera. Dados americanos mostram que nos últimos 15 anos, a população em diálise dobrou, enquanto que no mesmo período, o número de indivíduos em lista de espera aumentou seis vezes e o tempo de espera mais que dobrou (com apenas pequenas variações dependendo de raça, idade, tipo sanguíneo e perfil imunológico) (Gambaro 2005, USRDS 2007).

Os custos diretos medidos no Canadá e EUA mostram dados semelhantes. Embora no ano do transplante renal, as despesas são cerca de 100.000 dólares, o gasto médio por paciente por ano com enxerto funcional é decrescente após o transplante renal, sendo cerca de 20.000, 15.000 e 14.000 dólares/ano nos períodos 1-2 anos, 2-5 anos e 5 ou mais, respectivamente (USRDS 2007). Por outro lado, o custo por paciente por ano em hemodiálise e diálise peritoneal no Canadá é cerca de 66.000 e 45.000 dólares, nessa ordem (Zelmer 2007). Dados americanos mostram média de 60.000 dólares sem referência à modalidade dialítica (USRDS 2007).

1.4 - Problemas com o Transplante

1.4.1 - Rejeição Aguda

Há quase 40 anos, a rejeição aguda (RA) era a primeira causa de perda do enxerto. Com o advento de novos imunossupressores, o risco de rejeição aguda tem caído significativamente, bem como sua participação no conjunto de causas de perda do enxerto (Howard 2001, Halloran 2004). Entre 1960 e 1980, o esquema imunossupressor básico para transplante renal era constituído por prednisona e azatioprina, combinação com efeito imunossupressor reduzido, fazendo com que metade dos indivíduos submetidos a transplante renal retornasse a diálise por rejeição aguda dentro do primeiro ano (Howard 2002, USRDS 2007).

A partir de 1983, o acréscimo de ciclosporina ao esquema inicial utilizado aumentou a sobrevida do enxerto no primeiro ano para algo próximo de 80%, ao mesmo tempo em que reduziu a incidência de RA. Elevação crescente do poder imunossupressor – não isento de efeitos colaterais – foi obtida com o uso de tacrolimus a partir de 1987 e os derivados do ácido micofenólico (Pestana 2003).

Portanto, tivemos ao longo dos anos 80 e depois dos anos 90, no mínimo um episódio de rejeição aguda em 60% e 30% dos pacientes transplantados, respectivamente. Já nos dias atuais, em muitos centros esse percentual está entre 7% e 15% (Willand 2004, Cohen 2006). Estatísticas derivadas do USRDS mostram incidência de rejeição que caiu entre 1999 e 2004 de 15% para 8% e de 13% para 7% em transplante renal com doador falecido e doador vivo, respectivamente. Apesar disso, acredita-se que esses poucos episódios de RA hoje observados devam ter maior impacto em longo prazo na saúde do transplante que no passado, porque aparecem apesar da imunossupressão mais potente (Meire-Kriesche 2004).

A frequência de rejeição aguda também caiu quando avaliada por períodos pós transplante renal determinados. Entre 1995 e 2000, dados de centros americanos mostram queda de 35% para 15%, de 21% para 6% e de 22% para 3% entre 0 a seis meses, seis a 12 meses e 12 a 24 meses pós transplante renal, respectivamente (Meier-Kriesche 2004). Isso tem importância porque o impacto da RA na sobrevida do enxerto em longo prazo é maior após rejeição tardia (após o sexto mês) em relação à

rejeição precoce (Humar 1999). Outros fatores associados a pior evolução pós RA são: maior gravidade à histologia, rejeição subclínica não tratada, recuperação incompleta da função renal após terapia aguda e imunossupressão de manutenção insuficiente (Vereerstraeten 1997, Madden 2000, Ahsan 2001, Shishido 2003, Nankivell 2006). Considerando regimes de imunossupressão com corticosteroide, as combinações de tacrolimus e micofenolato mofetil, tacrolimus e azatioprina e ciclosporina com micofenolato mofetil resultaram em rejeição aguda severa em 5,6%, 12% e 13,2% respectivamente (Ahsan 2001).

1.4.2 - Morte com Enxerto Funcionante

A perda do TR ocorre por falência do enxerto ou então por óbito do paciente com o enxerto funcionante, evento este que decorre principalmente de doença cardiovascular (DCV), neoplasia e infecção. Na década de 70, a morte com função renal representou 24% dos desfechos do transplante renal; esse percentual passou para 31% e 37% nos anos 80 e 90, respectivamente (Howard 2002) e é nos dias de hoje cerca de 50% (Gill 2003, Kasiske 2005, USRDS 2009).

As duas principais conquistas para melhoria no cuidado com o TR foram a redução de óbito por infecção e a queda significativa da incidência de perda do enxerto por rejeição aguda. A prevenção de morte por infecção se deveu, sobretudo, aos seguintes fatores: melhor seleção de pacientes, uso de medidas profiláticas, diagnóstico mais precoce das doenças infecciosas, e desenvolvimento de e maior acesso às terapias antimicrobianas mais potentes (Fishman 1998, Briggs 2001). Se por um lado morte por infecção após o transplante é bem menos freqüente que no passado, malignidade e DCV são os dois grupos de doenças que mais contribuem para o óbito desses pacientes. Entre as décadas de 70 e 90, morte após o TR por doença cardiovascular passou de 9,6% para 30,3% e por câncer de 1,2% para 13,2% (Howard 2002).

A exposição prolongada ao estado de imunossupressão crônica da uremia aumenta a chance de neoplasia ainda durante o período de diálise. Sobreposição a isso o uso contínuo de medicações imunossupressoras, resultando em elevada

incidência de câncer após o transplante (Vam 1998, Birkeland 2000, Girndt 2001, Vajdic 2006). Tanto a incidência quanto o risco de óbito por neoplasia acumulados são crescentes com o passar dos anos após o TR. Estima-se que após 20 anos, a incidência de câncer de pele seja de 50% e de tumores de órgãos sólidos 20% (Briggs 2001, Villeneuve 2007). Em relação ao tipo de imunossupressão utilizada, estudo com grande número de indivíduos não identificou nenhuma droga específica que se associou com maior incidência de neoplasia. Quando comparada ao risco da população geral, a chance do indivíduo transplantado renal apresentar câncer varia conforme o sítio primário. Para a maioria dos tumores, como próstata, mama, pulmão, cólon e estômago, a incidência é duas vezes maior que a da população geral. Por outro lado, Sarcoma de Kaposi, câncer de pele (excetuando melanoma) e linfoma não-Hodgkin são pelo menos 20 vezes mais comuns após o TR (Gill 2002).

Importância crescente tem sido dada para DCV após o transplante, pois é hoje a causa mais freqüente de morte com rim funcionante (50%), a segunda causa de perda do transplante (atrás apenas da disfunção crônica do enxerto) e o principal fator responsável pela expectativa de vida do indivíduo que transplanta ter pouco se alterado nos últimos anos (Bruce 2006, USRDS 2009). Contribui para isso, o aumento significativo da idade e co-morbididades, ou seja, o perfil do paciente que recebe transplante renal é bem mais grave que no passado. Além disso, com a redução das perdas precoces por rejeição aguda e infecção, o tempo de exposição aos fatores de risco é maior (Gill, Haward 2002).

O risco cardiovascular no TR é cinco vezes maior que na população geral e apenas pouco reduzido em relação aos pacientes em diálise na lista de espera. A prevalência de fatores de risco tradicionais como hipertensão, diabetes e dislipidemia é altíssima e muito influenciada pelo uso de drogas imunossupressoras (Ojo 2006). Semelhante ao que ocorre em rins nativos, a piora progressiva da função renal é fator de risco isolado muito importante para evento cardiovascular (Meier Kriesche 2003, Agodoa, Chuang 2004). Após seis meses do TR e durante seguimento médio de cinco anos, indivíduos com creatinina sérica de 1,8 mg/dL, em relação àqueles com 1,2mg/dL, apresentam risco 50% maior de eventos cardiovasculares e 100% maior de óbito por DCV (Fellström 2005). Outros fatores de risco incriminados são proteinúria,

infecção por citomegalovírus e obesidade (Fernandez-Fresnedo, Meier-Kriesche 2002, Kalil 2003, Amer, Halimi 2007).

1.4.3 - Lesões Crônicas no Enxerto e Perda Progressiva de Função Renal

Na década de 70, entre os pacientes que sobreviviam ao transplante renal, a perda do enxerto ocorria em cerca de 50% dentro de um ano; hoje, esse percentual é de apenas 10% em idosos e cerca de 5% em adultos (Briggs 2001). Em grande parte, essa melhora ocorreu devido taxas bem mais baixas de rejeição aguda obtidas com os novos protocolos de imunossupressão (Meier-Kriesche, Wolfe 2004). No entanto, após o primeiro ano, muitos pacientes na era atual sofrem precocemente perda progressiva da função renal com necessidade de retornar à diálise ou submeter-se ao processo de novo transplante. Portanto, é crescente a preocupação com fatores relacionados com resultados em longo prazo (Meir-Kriesche 2004, Wu 2005, Bruce 2006).

“Nefropatia crônica do enxerto (NCE)” foi termo que apareceu em 1991 para substituir “rejeição crônica”, já que esta última implicava que a perda progressiva da função do enxerto ocorreu por causa imunológica (Mônaco 1999, Pascual 2002). De acordo com a 8ª e 9ª Conferências de Patologia (Banff Conference on Allograft Pathology), o termo NCE deveria ser substituído por “Atrofia tubular e Fibrose Intersticial (AT/FI) sem evidência de etiologia específica”, pois o primeiro reduziria a importância de se procurar etiologias para as lesões observadas no enxerto (Solez 2007, 2008).

As causas de perda progressiva de função do enxerto são muitas e podem ser divididas em imunológicas e não-imunológicas. Sensibilização imunológica prévia ao transplante, incompatibilidade do sistema HLA e episódios de rejeição aguda são fatores de caráter imunológico. Lesão por inibidores de calcineurina, pielonefrite de repetição, hipertensão arterial, diabetes mellitus são exemplos de causas não imunológicas para a disfunção crônica do enxerto.

Estudo realizado com biópsias protocolares, prospectivo e com seguimento de 10 anos mostrou duas fases distintas na história natural da disfunção crônica do enxerto: precocemente, predominam as alterações túbulo-intersticiais, cujos principais

fatores relacionados são os imunológicos, como baixa compatibilidade com doador e imunossupressão insuficiente. Clinicamente, pode ocorrer AFE, necrose tubular aguda e episódios de RA. Tardiamente, ocorre maior ainda comprometimento túbulo-intersticial, mas também progressivo envolvimento arteriolar e glomerular, cujo principal mecanismo é a nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina (Nankivell 2003). Esses e outros elementos de cronicidade observados na patologia do enxerto estão presentes em 40% dos pacientes já no terceiro mês após o transplante e em virtualmente 100% dos casos aos dez anos (Nankivell 2004, Schwartz 2005).

Apesar dos avanços na caracterização anátomo-patológica da disfunção crônica do enxerto, o diagnóstico clínico precoce por métodos laboratoriais simples e baratos, bem como o tratamento da doença representam grande desafio para a melhora dos resultados do transplante renal em longo prazo (Chapman 2005, Solez 2008).

De fato, nenhum dos seguintes métodos mostrou boa correlação com a taxa de filtração glomerular medida pelo clearance de inulina ou com uso do radioisótopo ^{99m} Tecnécio-DTPA: TFG estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault e TFG estimada pelas diversas equações MDRD (Cockcroft 1976, Levey 1999, Pöge, Raju 2005, White 2008). Além disso, a creatinina sérica medida entre seis meses e um ano não foi boa preditora de perda de função do enxerto em longo prazo, mostrando que a dosagem sanguínea de creatinina, bem como fórmulas dela derivadas, pontualmente, representam mal a saúde do enxerto (Kaplan 2003). No entanto, análises de progressão da DRC após o TR mostraram que as variações de TFG em função do tempo ("slope"), estimadas pela fórmula de Cockcroft-Gault e pela equação simplificada MDRD, além de mostrarem boa correlação entre si, puderam prever perda do enxerto (Gill, Gourishankar 2003, Chapman, Kasiske 2005).

Independente do método diagnóstico utilizado para revelar lesão crônica do enxerto (histológico ou através de redução da TFG), não existe até o momento protocolo de imunossupressão que ao mesmo tempo reduza ao máximo rejeição aguda (clínica e subclínica) e previna nefrotoxicidade, com baixas incidências de neoplasia e nefropatia por poliomavírus (Chapman 2005).

Tendo em vista as informações introdutórias aqui expostas, acreditamos que a doença renal crônica seja muito prevalente em nossa população de transplantados renais e que seus fatores de risco e evolução possam até ter semelhanças com a DRC em rins nativos, mas certamente apresentam também peculiaridades inerentes ao enxerto renal. Essa é a hipótese deste trabalho.

2. Objetivos

Objetivo Geral

Este estudo foi realizado para determinar a prevalência da doença renal crônica após o transplante renal, bem como identificar a taxa de progressão da mesma, ou seja, a velocidade de perda de função renal após o transplante em longo prazo.

Objetivos Específicos

- Avaliar a evolução da taxa de filtração glomerular, estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, após o transplante renal.
- Determinar a frequência de DRC em transplantados renais de acordo com os estágios do KDOQI e em períodos específicos após o transplante.
- Calcular a taxa de perda de função do enxerto renal a partir do primeiro ano após o transplante.
- Identificar fatores relacionados com perda de função renal.
- Correlacionar a função renal atingida em determinado momento após o transplante com a velocidade de perda subsequente.
- Correlacionar a função de curto prazo com a função em longo prazo.
- Avaliar associação entre função do enxerto e complicações da doença renal crônica.

3. Pacientes e métodos

3.1. Desenho do Estudo e Critérios de Exclusão:

Realizamos um estudo observacional, longitudinal, de coorte histórica (coorte retrospectivo), com indivíduos submetidos a transplante de rim no período compreendido entre janeiro de 2001 a dezembro de 2003. Todos os pacientes tinham acompanhamento no Ambulatório de Transplante Renal do Serviço de Transplante do Hospital do Rim e Hipertensão – Escola Paulista de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo. O período de escolha justificou-se para que os pacientes tivessem ao menos 3 anos de seguimento ambulatorial no período da realização da coleta de dados, entre dezembro de 2006 e agosto de 2007. Os pacientes que foram transplantados na instituição, mas que tiveram o seguimento ambulatorial em outro serviço, ou que estavam participando de algum protocolo clínico de estudo de droga imunossupressora, não foram considerados elegíveis para inclusão nesta coorte. Foi também considerado critério de exclusão idade inferior a 18 anos na data do transplante, já que nosso estudo abordou a Doença Renal Crônica (DRC) em adultos. Desta forma, registramos um total de 669 pacientes, que compôs o número total de pacientes desta amostra (**Figura 1**).

As informações de interesse foram coletadas dos prontuários e anotadas em fichas de pesquisa. Todos os dados foram armazenados em um banco de dados construído no software Excel (Microsoft). As fichas foram seqüenciadas por ordem alfabética, omitindo o nome do paciente.

3.2. Variáveis e Definições:

Todas as variáveis foram coletadas dos prontuários dos respectivos pacientes. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e o uso de consentimento esclarecido foi dispensado por se tratar de estudo observacional e histórico. As variáveis pré-transplante de interesse clínico foram: a idade e o gênero do receptor, causa da doença renal de base, infecção prévia pelo vírus C da hepatite, presença de doença cardiovascular, a idade, o gênero, o tipo (se vivo ou falecido) e a compatibilidade do complexo HLA com o doador, tempo e tipo (hemodiálise, diálise peritoneal ou tratamento conservador) de terapia renal substitutiva, o tempo de isquemia fria e a imunossupressão inicial. As

causas de doença renal crônica foram agrupadas em: indeterminada, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, glomerulonefrites, doença renal policística, nefrite túbulo intersticial crônica e as demais causas foram agrupadas em “outras”. Como doença cardiovascular prévia, consideramos a presença de hipertrofia ventricular esquerda ao ecocardiograma, diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca congestiva, eventos coronarianos ou acidente vascular cerebral. Em relação à compatibilidade do sistema HLA, utilizamos a classificação rotineiramente usada no serviço em questão: HLA I para idênticos, HLA II para haplo-idênticos e HLA III para distintos.

Em relação à preservação do enxerto, descreveremos a seguir a técnica padronizada no serviço, apesar de não ter sido objeto do presente estudo: perfusão em banco com solução de Euro-Collins gelada em pressão de 100 cmH₂O. Após perfundidos, os rins eram acondicionados em saco plástico estéril contendo solução de perfusão e conservados a 4°C até o momento do reimplante. O TIF foi definido como habitual: período de tempo entre a perfusão do enxerto até o desclameamento das anastomoses vasculares. A indicação de indução imunológica ficou a cargo das equipes assistentes nas enfermarias do transplante e não seguiu nenhum protocolo padronizado. Em relação à imunossupressão, de igual modo, não há no serviço um protocolo padronizado, porque o mesmo assume a individualização da escolha, também a cargo das equipes nas enfermarias.

As complicações pós transplante analisadas foram: atraso da função do enxerto (AFE), rejeição aguda, episódio de infecção, infecção pelo citomegalovírus (CMV), perda do enxerto e óbito. Atraso da função do enxerto foi definido pela necessidade de diálise na primeira semana após o transplante, tendo sido afastadas alterações vasculares e urológicas, pesquisadas através de ultra-sonografia do enxerto com a técnica de Doppler para identificar a velocidade de pico sistólico nas anastomoses vasculares. Rejeição aguda foi diagnosticada por biópsia renal, de acordo com os critérios de Banff 1997 e tratada de acordo com a gravidade histológica, não havendo protocolo pré-definido. Durante o seguimento do transplante, o diagnóstico de rejeição foi também baseado em biópsia, sendo que a indicação foi individualizada, de acordo com a equipe médica de seguimento ambulatorial. Um

episódio de infecção foi definido pela necessidade de tratamento com antibiótico, antifúngico ou antiviral. Para o diagnóstico de infecção pelo CMV foi indicada a pesquisa de antigenemia, baseada na presença do antígeno pp65, como descrito por Ozaki e cols. (Ozaki 2004). Perda do enxerto foi definida como retorno à diálise. Consideramos ainda como complicações pós transplante o desenvolvimento de diabetes pós transplante (definido com glicemia de jejum maior ou igual a 110mg/dl com a necessidade de uso de hipoglicemiante oral ou insulina), o diagnóstico de algum tipo de neoplasia, independente de haver relação estreita ou não com a imunossupressão, o diagnóstico de evento cardiovascular, fatal ou não fatal, definido por internação por insuficiência cardíaca congestiva descompensada, síndromes coronarianas agudas ou acidente vascular cerebral.

Além disso, avaliamos o nível sérico de hemoglobina, em g/dL, a glicemia, o uso de anti-diabéticos orais (ADO) e insulina (INS), os níveis séricos de colesterol total, em mg/dL, os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica em mmHg, o número de medicações anti-hipertensivas utilizadas e a incidência de hipertensão arterial sistêmica, definida de acordo com o Consenso Brasileiro de Hipertensão. Avaliamos ainda a presença de proteinúria, diagnosticada através do exame de amostra isolada de urina e expressa em g/l.

Estudamos possíveis correlações com todas as variáveis descritas acima e o desenvolvimento de DRC e seus estágios. Houve uma limitação para análise de alguns parâmetros de interesse clínico, dada às limitações do desenho do estudo. Dessa forma, informações como as frações do colesterol e os níveis de triglicérides não puderam ser avaliados pela escassez desses dados anotados em prontuários. Não foi possível, também, a avaliação do perfil mineral ósseo, pelo reduzido número de pacientes com dosagens séricas de cálcio, fósforo, paratormônio e que realizaram exames como densitometria mineral óssea.

3.3. Cálculo da Função do Enxerto Renal.

Utilizamos como medida da função do enxerto renal o *clearance* de creatinina (ClCr), estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault (**Quadro 1**) e expressa em mL/min (Cockcroft 1976). Para critério de comparação, utilizamos dois parâmetros: a função do enxerto renal alcançada em cada período após o transplante e a variação entre um período e outros. Para as curvas de função, consideramos os seguintes períodos: 7 dias, 1 mês, 3 e 6 meses, 1, 2, 3, 4 e 5 anos de transplante. Em cada ponto foi feita uma análise do ClCr e as comparações necessárias, como será descrito abaixo. Em relação às variações entre os períodos, consideramos o cálculo do *slope*, como descrito anteriormente (Hunsicker 1999; Gourishankar 2003; Chapman 2005). O *slope* mede a variação da função entre dois tempos distintos e contíguos. A sua medida correlaciona-se com velocidade de progressão para perda do enxerto. Valores negativos em seqüência estão relacionados com progressão para perda, enquanto valores positivos indicam estabilidade ou melhora da função. Normalmente, o *slope* expressa a porcentagem de variação que ocorre no ClCr entre dois pontos X num plano cartesiano. Aqui, entretanto utilizamos os valores em mL/min, como descrito no **quadro 2**, para facilitar o entendimento de progressão. Os períodos analisados foram assim classificados: D1 – entre 1 e 2 anos; D2 – entre 2 e 3 anos; D3 – entre 3 e 4 anos; D4 – entre 4 e 5 anos. Ao final, acrescentamos a medida da média aritmética entre os valores nos 4 períodos, de acordo com a fórmula no **quadro 3**, a que chamamos de Média das Variações (MD).

3.4. Classificação da Doença Renal Crônica e Variáveis Relacionadas.

Para classificação dos estágios da DRC, utilizamos os critérios estabelecidos pela National Kidney Foundation através do KDOQI. Esses estágios variam de 1 a 5, de acordo com valores pré-estabelecidos do ClCr e estão apresentados no **quadro 4**. Já a Insuficiência Renal Crônica (IRC) foi considerada quando o ClCr esteve abaixo de 60 mL/min, ou seja, pacientes com DRC nos estágios 3, 4 e 5. Uma vez estabelecida a relação entre o valor do ClCr e o estágio de DRC, aplicamos essa classificação para todos os pacientes, a partir de um ano de transplante. Para fins de comparações estatísticas, aplicamos a classificação no primeiro e no terceiro anos. Foram considerados estágio 5 de DRC tanto aqueles pacientes com valores de ClCr

menores do que 15 mL/min que ainda não estavam em diálise, como todos aqueles que haviam retornado para diálise no período considerado.

3.5. Análise Estatística

Para apresentação dos dados, as variáveis numéricas foram resumidas sob a forma de média e desvio padrão em todas as situações, mesmo quando a distribuição foi não normal. Nestes casos, acrescentamos entre colchetes a informação da variação do mínimo ao máximo. Para comparação de médias entre dois grupos, utilizamos o teste *t* de Student para distribuição normal e Mann-Witnhey para distribuição não normal. A estimativa de riscos, em análise univariada, foi realizada através das razões de prevalência, e para análise multivariada, através de regressão logística, com cálculo do risco proporcional, sendo optado pela regressão logística binária *stepwise forward*. As sobrevidas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. O *software* utilizado para a construção dos gráficos foi o Prisma® e para os cálculos estatísticos foi o SPSS 12.0® para Windows. Consideramos o valor de *p* para significância estatística quando menor ou igual a 0,05, dentro de um intervalo de confiança de 95%.

Para construção das curvas de função do enxerto, agregamos ao *software* os valores das médias e desvios padrões em cada período considerado, bem como o número de pacientes sob o risco naquele determinado período. Todos os gráficos de curva de função foram processados, então, levando-se em consideração o valor da média e do erro padrão (apresentadas sob a forma de barras). Para facilitar o entendimento dos resultados, anexamos ao lado de cada gráfico uma tabela com os parâmetros utilizados: médias, desvios padrões e número sob o risco. Nas curvas de variações, utilizamos os mesmos princípios, sendo que os valores de D1 a D4 foram expressos em mL/min.

A primeira análise estatística realizada foi a análise univariada para o risco de IRC. O desfecho IRC foi definido anteriormente, ou seja, pacientes com ClCr menor do que 60 mL/min. Consideramos, então, o desenvolvimento de IRC ao final de 1 ano, na primeira análise e depois avaliamos aqueles pacientes sem IRC em 1 ano, considerando como segundo desfecho, o desenvolvimento de IRC em 3 anos. Sendo

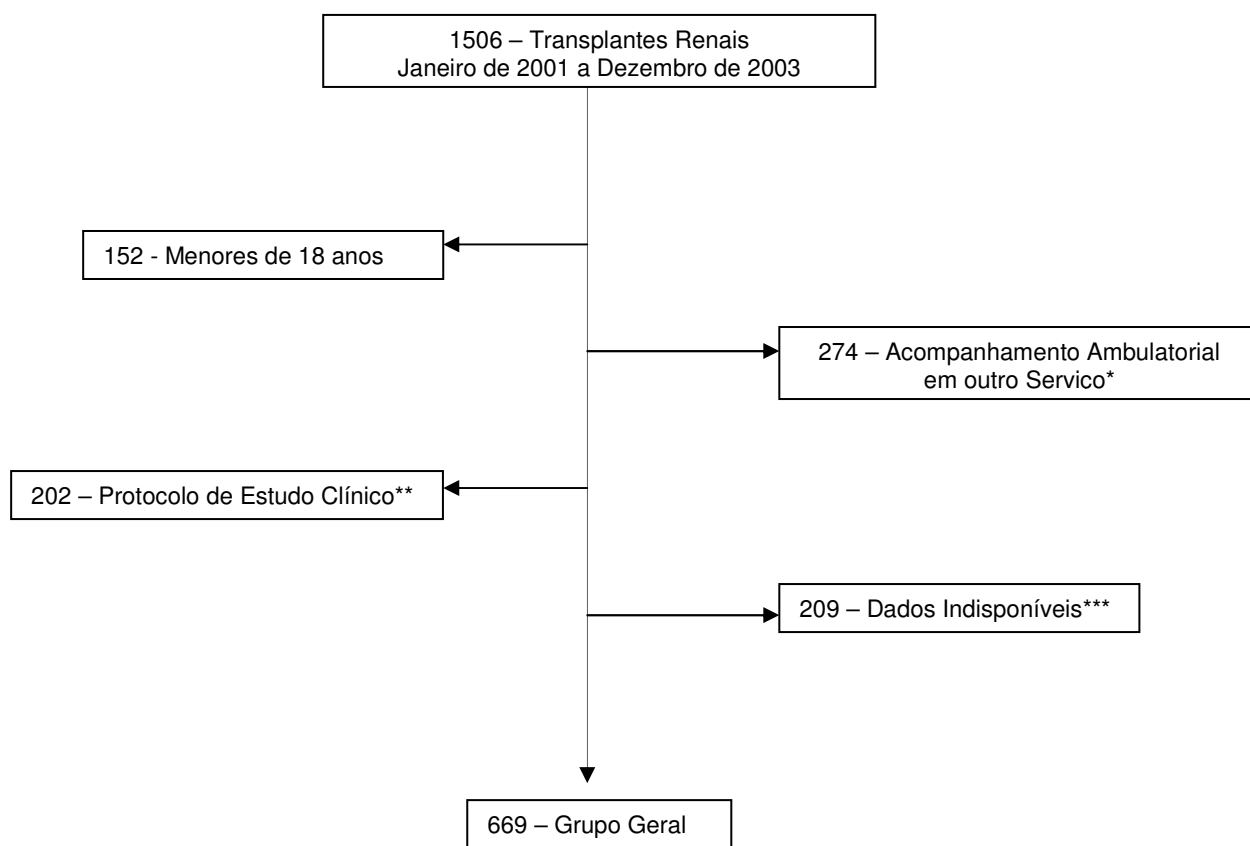
afim, interessou-nos avaliar quais fatores poderiam estar relacionados com o desenvolvimento de IRC *de novo* no transplante renal tão cedo quanto 1 ano de transplante e quais fatores estariam associados com o seu desenvolvimento a partir daí. Para análise univariada, as variáveis consideradas foram: idade e gênero do receptor, idade, gênero e tipo de doador, tempo em diálise, presença de rejeição aguda, proteinúria e infecção pelo CMV. Definimos essas variáveis para estudo através de análise parcial, realizada no meio da coleta de dados, e não demonstrada aqui, e que demonstrava que essas seriam as possíveis variáveis relacionadas com função renal em 1 ano de transplante. Para converter as variáveis categóricas em numéricas, utilizamos para idade do receptor e tempo em diálise o valor da média da população como *cut-off*. Para idade do doador, utilizamos 50 anos, por ser a idade que define critério expandido (Metzger 2003). Por fim, quanto à proteinúria, consideramos o valor de positividade do teste utilizado, ou seja, 0,3 g/l. Após serem submetidas à análise univariada de risco, as variáveis que obtiveram um valor de risco dentro de um intervalo de confiança que permitisse um $p < 0,05$ foram submetidas à análise multivariada, conforme descrito acima. Esses princípios foram utilizados tanto para 1 ano, quanto para 3 anos.

Tendo determinado as principais variáveis relacionadas com o risco de desenvolver IRC em 1 e 3 anos, calculamos as curvas de função renal de acordo com a presença ou não dessas variáveis. Sendo assim, os valores dos ClCr foram comparados em cada período, na presença ou na ausência do fator de risco. O princípio utilizado para a construção dos gráficos foram os mesmos descritos acima. Comparamos ainda o período dentro do primeiro ano que melhor relação teria com a função renal ao final de 3 anos. Para isso, foi realizado um teste de regressão linear, com cálculo dos valores de R e R^2 , tendo como variável dependente o ClCr em 3 anos e independente o ClCr em 3 meses, ou 6 meses ou 1 ano.

Avaliamos também diversas características de interesse do estudo de acordo com estágio de DRC. Dessa forma, fizemos comparações das taxas de variações em cada um dos períodos entre pacientes com e sem IRC ao final de 1 ano. O objetivo aqui foi determinar se a função renal alcançada ao final de 1 ano poderia interferir na velocidade de progressão a partir desse ponto. Calculamos também o valor de MD

(média das variações), de acordo com a presença ou não de IRC. Repetimos o mesmo processo, levando-se em consideração a ocorrência ou não de IRC ao final de 3 anos. Comparamos, ainda, as principais complicações após o transplante renal (hipertensão arterial sistêmica, diabetes pós transplante, neoplasia, doença cardiovascular e infecção) entre os cinco estágios de DRC. Por fim, avaliamos de forma descritiva os níveis séricos de hemoglobina, a curva de desenvolvimento de proteinúria, a incidência de hipertensão arterial sistêmica, o número de medicações anti-hipertensivas utilizadas e a curva dos níveis séricos de colesterol. Para cálculo das curvas de hemoglobina, proteinúria e colesterol, utilizamos os mesmos parâmetros relatados para os cálculos de curvas de função do enxerto renal.

Figura 1. População do Estudo, de acordo com os Critérios de Exclusão.



* Pacientes que foram submetidos a transplante em uma das instituições do estudo, mas que tiveram o seu acompanhamento ambulatorial em outro serviço.

** Pacientes que, anterior à coleta dos dados, tinham participado de estudo clínico para avaliação de droga imunossupressora.

*** Informações incompletas ou ausentes no momento da coleta de dados.

3.6. Quadros

Quadro 1. Fórmula de Cockcroft-Gault para o cálculo do Clearance de Creatinina.

$$\text{ClCr} = [(140 - \text{idade}) \times (\text{Peso})] \div (72 \times \text{Cr})$$

ClCr: em ml/min

Idade: em anos

Peso: em Kilogramas

Cr: creatinina sérica em mg/dl

Para mulheres: ClCr = (Resultado) x 0,85

Quadro 2. Cálculo da variação na função do enxerto renal.

$$D = \text{ClCr final} - \text{ClCr inicial}$$

Expresso em ml/min

Quadro 3. Cálculo da Média das Variações

$$MD = (D1 + D2 + D3 + D4) / 4$$

Expresso em ml/min

Quadro 4. Classificação da Doença Renal Crônica de acordo com NKF/KDOKI

Estágio 1: ClCr $\geq$ 90 ml/min

Estágio 2: ClCr $<$ 90 e $\geq$ 60 ml/min

Estágio 3: ClCr $<$ 60 e $\geq$ 30 ml/min

Estágio 4: ClCr $<$ 30 e $\geq$ 15 ml/min

Estágio 5: ClCr $<$ 15 ml/min ou diálise

4. Resultados

4.1. Características Gerais da População e Evolução da Função do Enxerto Renal.

4.1.1. Dados Demográficos

Os dados demográficos estão listados na **tabela 1**. A idade média dos pacientes foi de $39,0 \pm 11,8$ anos, sendo 60,4% deles do gênero masculino. Hipertensão arterial sistêmica esteve presente, como co-morbidade prévia ao transplante, em 75,6% e em 29,7% havia o diagnóstico de doença cardiovascular como hipertrofia ventricular esquerda, doença arterial coronariana ou histórica de acidente vascular cerebral. A causa da doença renal crônica de base não foi identificada em 44,2%, sendo diabetes em 22,1%, glomerulonefrite em 11,5%, doença renal policística em 9,9%, HAS em 5,8% e nefrite túbulo intersticial crônica em 5,5%. A prevalência de infecção pelo HCV foi de 6%. A maioria absoluta dos pacientes (90,4%) estava em hemodiálise como terapia de substituição renal. Entre os demais, 6,7% estavam em diálise peritoneal e 2,9% foram submetidos a transplante preemptivo. O tempo médio em diálise foi de $31,8 \pm 28,1$ meses.

Em relação aos transplantes, 75% foram realizados utilizando doador vivo, sendo que, do ponto de vista da compatibilidade HLA, 21,9% eram idênticos, 41,1% haplo-idênticos e 12,0% distintos. Os outros 25% dos transplantes foram realizados utilizando doadores falecidos. Entre esses, o tempo de isquemia fria médio foi de $19,4 \pm 7,7$ horas. Apenas 22,3% dos casos foram submetidos à indução imunológica, escolhida de acordo com a indicação do médico assistente no momento do transplante. Praticamente todos os pacientes (99,9%) utilizaram prednisona na imunossupressão inicial. A Ciclosporina e o Tacrolimo foram indicados em 69,7% e 31,7%, respectivamente. Azatioprina foi o anti-metabólico de escolha em 52,8% e algum tipo de Micofenolato em 38,7%. Apenas 11,2% dos pacientes foram iniciados com Sirolimo. O tempo de acompanhamento dos pacientes dessa coorte foi, em média, de $42,3 \pm 19,2$ meses.

Tabela 1. Dados Demográficos da População do Estudo.

Variável	N=669
Idade (anos)	39,01±11,82
Sexo (masculino)	60,4
HAS (%)	75,6
DCV (%)	29,7
Infecção pelo HCV (%)	6
Tipo IRC (%)	
Indeterminado	44,2
Diabetes	22,1
Hipertensão	5,8
GN	11,5
DRP	9,9
NTI C	5,5
Demais	0,9
Tempo em TSR (meses)	31,83±28,10
Tipo de Diálise – HD // DP – (%)	90,4 // 6,7
Transplante Preemptivo – (%)	2,9
Idade do Doador (anos)	41,17±11,71
Imunossupressão (%)	
Prednisona	99,9
Csa / Fk	69,7 // 31,7
Aza // MPA // SRL	52,8 // 38,7 // 11,2
Indução	22,3
Tipo de Doador – I // II // III // DF – (%)	21,9 // 41,1 // 12,0 // 25,0

HAS – Hipertensão arterial sistêmica; DCV – Doença cardíaco-vascular;
HCV – Vírus C da Hepatite; IRC – Insuficiência renal crônica; GN – Glomerulonefrite;
DRP – Doença renal policística; NTI C – Nefrite túbulo-intersticial crônica;
TSR – Terapia de substituição renal; HD – Hemodiálise; DP – Diálise peritoenal;
DF – Doador falecido.

Tipo de IRC – causas de doença renal que levou o paciente a TSR, antes do transplante.

Tipo de doador I – HLA idêntico; II – HLA haplo-idêntico e III – HLA distinto.

4.1.2. Principais Complicações após o Transplante Renal – Desfechos.

As incidências das principais complicações analisadas estão listadas na **tabela 2**. Atraso na função do enxerto (AFE) ocorreu em 12,5% de todos os pacientes, sendo que entre os transplantados que receberam enxerto de doadores falecidos a incidência foi de 46,7% e entre aqueles com doadores vivo de 1,0%. A incidência de rejeição aguda (RA) foi de 25,7%, ocorrendo em média após $5,38 \pm 11,4$ meses. De acordo com o tipo de doador, a maior incidência de RA foi entre aqueles pacientes que receberam enxertos de doadores com HLA distintos (43%), seguidos por doadores haplo-idênticos (32,8%), doadores falecidos (24,8%) e HLA idênticos (2,8%). Do total de episódios de RA, 24,2% ocorreram entre os pacientes com doadores falecidos, 2,4% entre aqueles com doadores idênticos, 52,7% entre os haplo-idênticos e 20,7% entre os distintos. Algum episódio de infecção ocorreu em 55,2% dos pacientes e a incidência de infecção pelo CMV ocorreu em 13% dos transplantados. A incidência de neoplasia foi de 3%. Diabetes Melitus pós transplante foi diagnosticado em 13,8%.

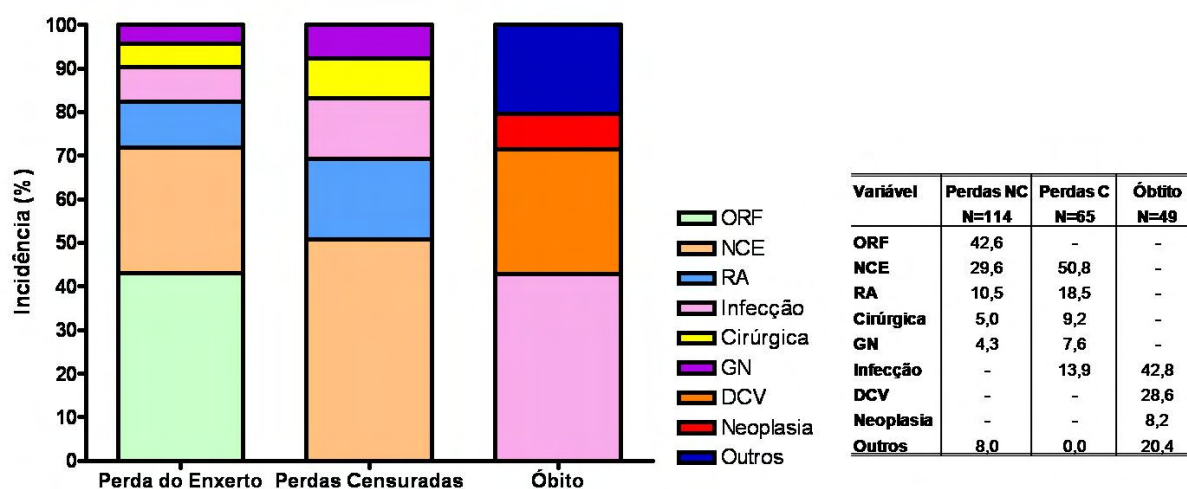
Houve perda do enxerto em 9,7%, com um tempo médio de ocorrência de $17,7 \pm 17,5$ meses. A frequência de óbitos foi de 7,3%, com tempo médio para a ocorrência de $23,2 \pm 18,3$ meses. As principais causas de perdas e óbitos estão demonstradas na **figura 2**. Considerando perda do enxerto não censurada para o óbito, a principal causa foi o óbito com o rim funcionante (ORF), responsável por 42,6% das perdas, seguida de nefropatia crônica do enxerto – NCE – (29,6%), rejeição aguda (10,5%), causas cirúrgicas (5,0%) e glomerulonefrite pós transplante (4,3%). As demais causas agrupadas foram responsáveis por 8% das perdas. Entre as causas de óbito, predominou a infecção, ocorrendo em 42,8%, seguida por doença cardiovascular em 28,6% e neoplasia em 8,2%. Não foi possível identificar, nos prontuários, a causa específica para o falecimento de 20,4% dos pacientes. Avaliando as causas de perda do enxerto, censurada para o ORF, o principal motivo para retorno à diálise foi a nefropatia crônica do enxerto (50,8%), seguida de rejeição aguda (18,5%), infecção (13,9%), causas cirúrgicas (9,2%) e glomerulonefrite pós transplante (7,6%).

Tabela 2. Principais Complicações após o Transplante Renal durante o seguimento.

Variável	N=669 (%)
AFE (%)	12,5
RA (%)	25,7
Infecção pelo CMV (%)	13
DAC - não fatal - pós-Tx (%)	4,4
Infecção (%)	55,2
Neoplasia (%)	3
DM pós-Tx (%)	13,8
Perda (%)	9,7
Óbito (%)	7,3

AFE – Atraso na função do enxerto; RA – Rejeição aguda;
CMV – Citomegalovírus; DAC – Doença arterial coronariana; DM – Diabetes Melitus.

Figura 2. Causas de Perda do Enxerto e Óbito no Transplante Renal.



ORF – Óbito com o rim funcionante; NCE – nefropatia crônica do enxerto; RA – Rejeição aguda; GN – Glomerulonefrites; DCV – Doença cardíaco-vascular. Perdas NC – Perdas do enxerto renal, não censurada para o óbito. Perdas C – Perdas do enxerto renal, censuradas para o óbito. Número de eventos: perdas NC=114, perdas C=65, óbito=49.

4.1.3 – Avaliação da Função do Enxerto Renal e das Variações nos Clearances de Creatinina em Períodos determinados.

A evolução das médias dos clearances de creatinina (ClCr) ao longo do tempo de transplante, entre todos os pacientes do estudo, está demonstrada na **figura 3**. Com sete dias de transplante, as médias dos ClCr foram de $47,2 \pm 22,7$ ml/min, passando a $58,0 \pm 18,4$ e $59,2 \pm 16,6$ ml/min em um e três meses, respectivamente. A partir do sexto mês, época em que os pacientes tiveram um ClCr médio de $57,3 \pm 16,1$ ml/min, a função, em média, evoluiu estável após 1 ($57,8 \pm 15,5$ ml/min), 2 ($57,7 \pm 15,4$ ml/min), 3 ($57,6 \pm 15,1$ ml/min) e 4 anos ($57,8 \pm 16,5$ ml/min). Os pacientes que alcançaram cinco anos de transplante tiveram uma queda, em média, no ClCr para $56,5 \pm 15,9$ ml/min.

Considerando os pacientes que tiveram tempo de acompanhamento até 5 anos, observamos que a taxa de perda de função foi em média $-2,38 \pm 5,72$ ml/min/ano a partir do primeiro ano de transplante [variando de -23,89 a 8,64]. Calculamos também a média de variação em cada período de um ano após o primeiro ano de transplante. Entre 1 e 2 anos (D1) a variação foi de $-1,59 \pm 9,99$ ml/min [de -57,5 a 25,21], entre 2 e 3 anos (D2) foi de $-6,96 \pm 20,9$ ml/min [de -108,97 a 22,71], entre 2 e 3 anos (D3) foi de $-1,07 \pm 10,95$ ml/min [de -46,95 a 43,98] e por fim, no último período, compreendido entre 4 e 5 anos (D4) foi de $-1,54 \pm 8,17$ ml/min [de -29,21 a 20,04] (**figura 4**).

4.1.4 – Classificação de Doença Renal Crônica Aplicada para o Transplante Renal.

Todos os pacientes foram classificados em estágios de doença renal crônica (DRC), de acordo o KDOKI para o tratamento conservador da DRC. A classificação foi aplicada apenas a partir do primeiro ano de seguimento (**figura 5**). Sendo assim, após um ano de transplante, apenas 2,9% dos pacientes tinham função do enxerto que os classificassem como estágio 1 de DRC, seguidos de 35,3% no estágio 2, 53,8% no estágio 3, 2,9% no estágio 4 e 5,2% no estágio 5, entre eles, os pacientes que haviam retornado para a diálise. Nesse período após o transpalnte, a maioria dos pacientes,

ou seja, 61,9% apresentavam ClCr menor do que 60 ml/min, configurando, assim a doença renal crônica (DRC) *de novo* no transplante renal.

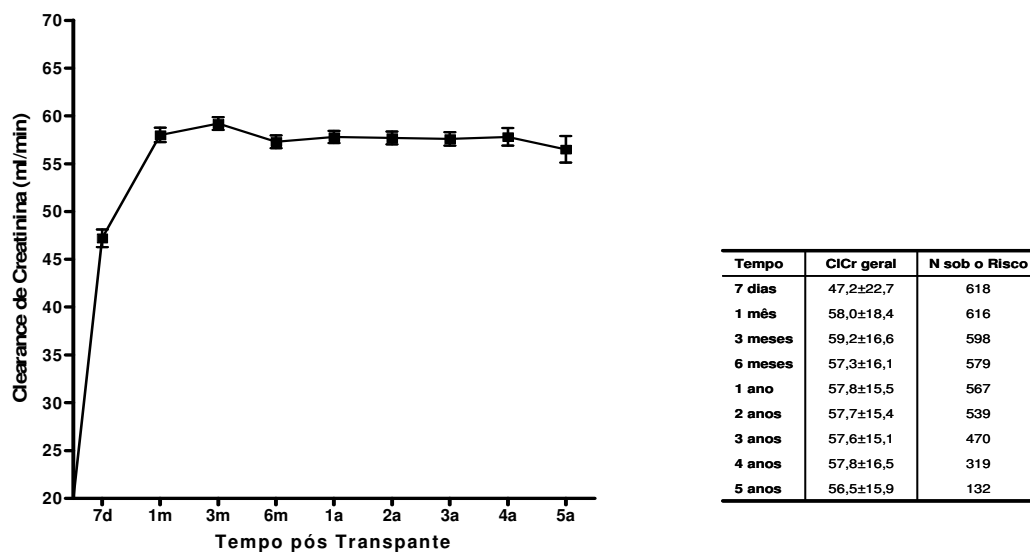
Após 2 anos de seguimento, houve uma distribuição semelhante, de acordo com os estágios da DRC: 1 – 2,9%, 2 – 36,1%, 3 – 51,3%, 4 – 2,6% e 5 – 7,3% (incluindo aqueles que haviam retornado à diálise). A análise a partir dos 3 anos demonstrou uma crescente redução na distribuição de pacientes dos estágios 2 e 3, com conseqüente aumento da incidência de pacientes no estágio 5, sem contudo ter havido um aumento intermediário no estágio 4. Sendo assim, após 3 anos de transplante a incidência de DRC ficou assim distribuída: 1 – 2,9%, 2 – 34,4%, 3 – 50,5%, 4 – 1,9% e 5 – 10,3%. À essa época, 62,7% dos pacientes apresentavam ClCr menor do que 60 ml/min, dado semelhante ao observado após 1 ano.

Ao fim de 4 anos, observamos a seguinte distribuição: 1 – 2,9%, 2 – 32,6%, 3 – 46,2%, 4 – 2,4%, 5 – 15,9%. Já ao fim de 5 anos, 33,0% dos pacientes estavam no estágio 5 da DRC, sendo que 1,0% permanecia no estágio 1, 27,9% no estágio 2, 34,0% no estágio 3 e 4,1% no estágio 4.

4.1.5 – Sobrevida do Enxerto Renal e do Paciente.

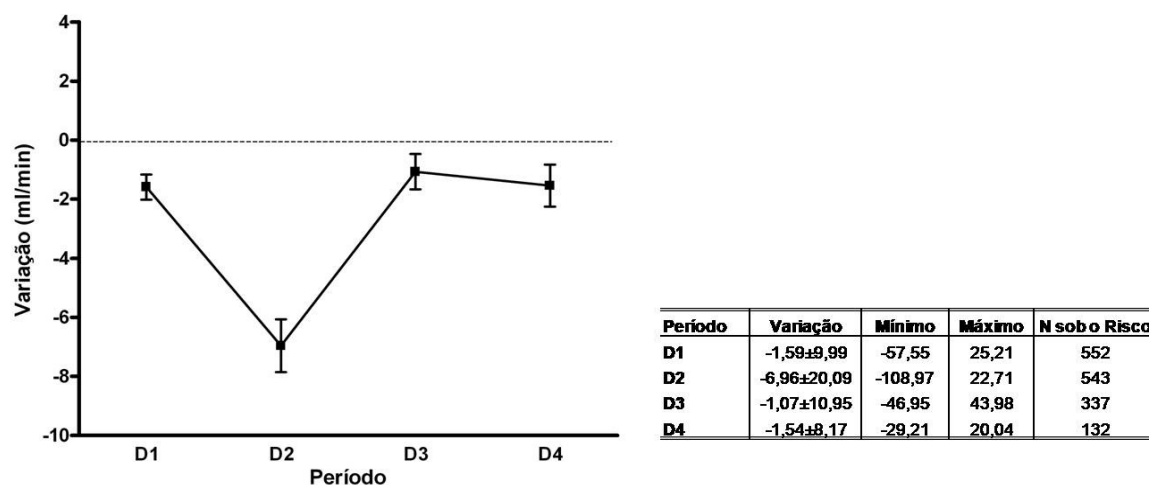
A sobrevida do enxerto, não censurada para o óbito, foi de 92,5%, 85,8% e 80,3% em 1, 3 e 5 anos respectivamente (**figura 6.A**). Por outro lado, a sobrevida do enxerto, censurada para o óbito (**figura 6.B**), foi de 95,2%, 91,3% e 88,5% em 1,3 e 5 anos, respectivamente. A sobrevida do paciente (**figura 6.C**) foi de 97,1%, 94,0% e 90,8% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente.

Figura 3. Evolução da Função do Enxerto Renal, de Acordo com o Tempo de Transplante.



CICr – Clearance de creatinina, dados em ml/min.

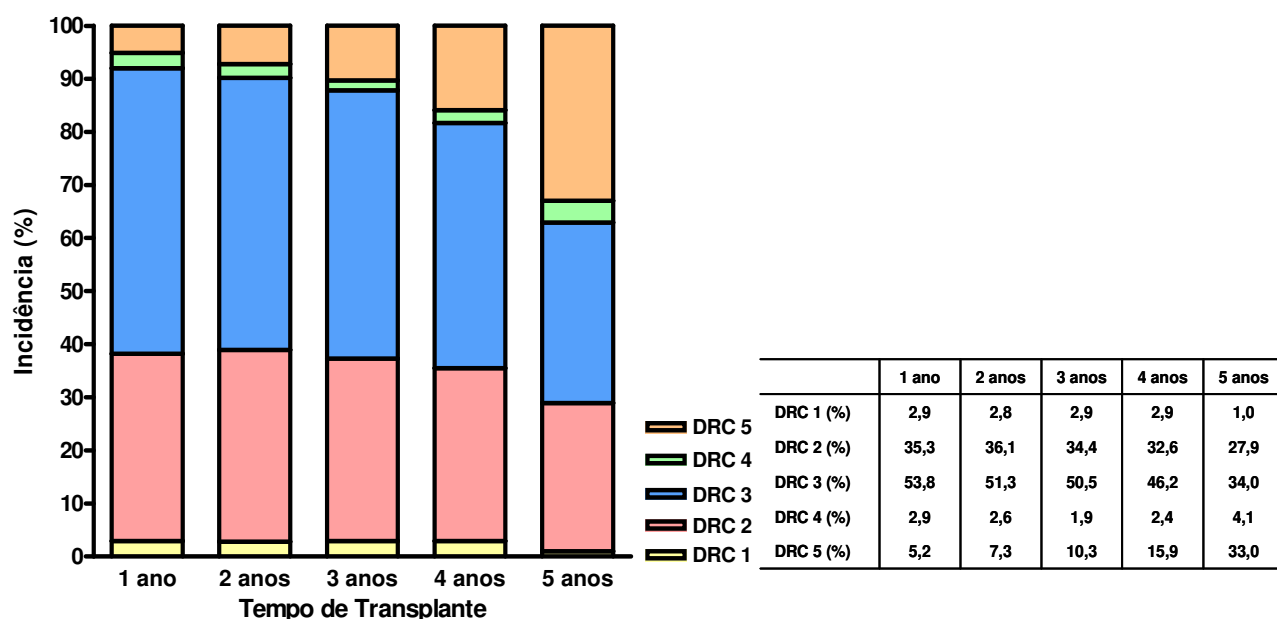
Figura 4. Variações nos Clearances de Creatinina em Períodos Determinados.



D1 – entre 1 e 2 anos; D2 – entre 2 e 3 anos; D3 – entre 3 e 4 anos; D4 – entre 4 e 5 anos.

MD: -2,38±5,72 ml/min/ano

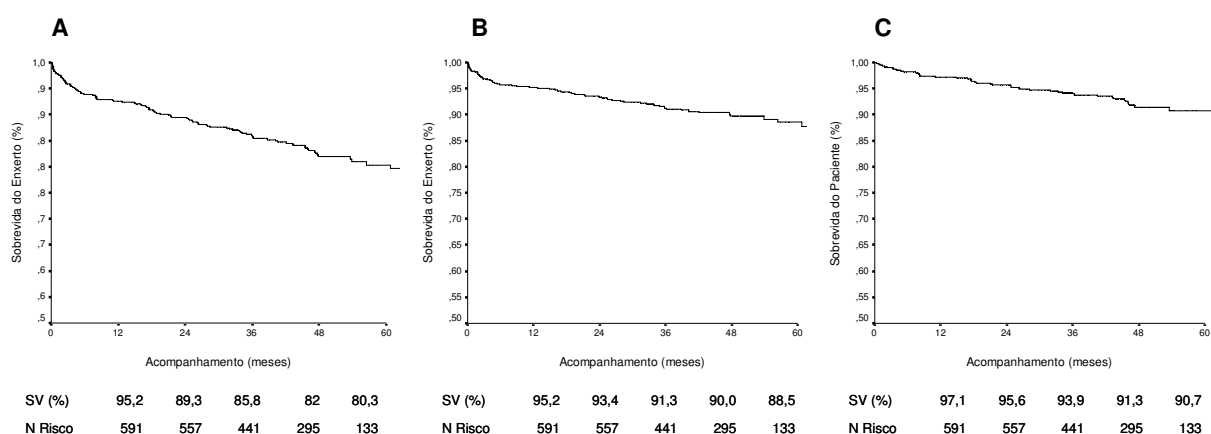
Figura 5. Estágio de Doença Renal Crônica de Acordo com o Tempo de Transplante.



N sob risco: 1 ano=567 pacientes; 2 anos=539; 3 anos=470; 4 anos=319; 5 anos=132.

% de IRC (CICr < 60ml/min): 1 ano-61,9%; 2 anos-61,2%; 3 anos-62,7%; 4 anos-64,5%; 5 anos-71,1%.

Figura 6. Sobrevida do Enxerto Renal e do Paciente



5.A – Sobrevida do enxerto renal, não censurada para o óbito; 5.B – Sobrevida do enxerto renal, censurada para o óbito; 5.C – Sobrevida do paciente.

4.2. Análise dos Fatores Relacionados com a Insuficiência Renal Crônica após o Transplante.

4.2.1. Variáveis Relacionadas com o risco de Insuficiência Renal Crônica.

Inicialmente, avaliamos as variáveis relacionadas com o risco de desenvolvimento de IRC, caracterizada pelo ClCr menor do que 60 ml/min ao final de 1 ano (**tabela 3**). As principais variáveis clínicas pré e pós transplante foram submetidas à análise univariada de risco, demonstrada na tabela. O gênero masculino, tanto do receptor como do doador, conferiu proteção contra a IRC. Receptores masculinos tiveram um risco 16% menor de desenvolver IRC ao final de um ano, em comparação às receptoras femininas (RR=0,84, IC-95% 0,74-0,95, p=0,007). Da mesma maneira, pacientes que receberam o enxerto de doadores masculinos tiveram um risco 30% menor de desenvolver IRC ao final de 1 ano, em comparação com aqueles que receberam enxertos de doadoras femininas (RR=0,70, IC-95% 0,61-0,81, p<0,001). Na análise univariada, estiveram relacionados com o risco de IRC após 1 ano de transplante receptores de enxertos provenientes de doadores falecidos, com aumento de 22% no risco (RR=1,22, IC-95% 1,07-1,39, p=0,005) e doadores com mais de 50 anos, com aumento de 31% no risco de IRC com 1 ano (RR=1,31, IC-95% 1,15-1,48, p=0,001). Em relação aos eventos após o transplante, aqueles que nesta análise influenciaram o risco de IRC 1 ano após o transplante foram rejeição aguda, com aumento de 15% no risco relativo para IRC (RR=1,15, IC-95% 1,01-1,32, p=0,004), o aparecimento de proteinúria no exame de urina isolado, com aumento de 15% nesse risco (RR=1,15, IC-95% 1,02-1,32, p=0,038) e a infecção pelo CMV, com aumento de 31% (RR=1,31, IC-95% 1,14 – 1,51, p=0,002).

Submetendo essas variáveis a uma análise multivariada, apenas as características relacionadas com o doador interferiram de forma significativa com o risco de IRC em 1 ano. Desta forma, doadores acima de 50 anos conferiram um aumento de 33% para o risco de IRC em 1 ano (RR=1,33, IC-95% 1,06-1,68,

p=0,013), enquanto doadores falecidos conferiram aumento neste risco da ordem de 32% (RR=1,32, IC-95% 1,03-1,69, p=0,023). Pacientes que receberam o enxerto de doadores do gênero feminino tiveram aumento no risco de IRC em 1 ano de 21% (RR=1,21, IC-95% 1,02-1,36, p=0,039).

Em seguida, analisamos as mesmas variáveis para conferir quais delas interferiam no risco de IRC ao final de 3 anos de transplante (**tabela 4**). Ou seja, aqui avaliamos quais fatores agiram de forma a fazer com que os pacientes que chegaram ao final de 1 ano com ClCr maiores do que 60 ml/min, portanto sem IRC, passassem a tê-la ao final de 3 anos. De igual maneira, receptores do gênero masculino apresentaram um risco relativo 23% menor de IRC ao final de 3 anos, em relação às receptoras femininas (RR=0,77, IC-95% 0,68-0,88, p<0,001). As demais variáveis pré transplante não apresentaram o mesmo perfil observado ao final de 1 ano. As variáveis clínicas pós transplante que apresentaram interferência no risco de IRC aos 3 anos foram rejeição aguda e a proteinúria, apresentada até um ano de transplante, e detectada em exame de amostra isolada. Um episódio de rejeição aguda aumentou em 34% o risco relativo de IRC em 3 anos (RR=1,34, IC-95% 1,15-1,52, p<0,001), enquanto a proteinúria aumentou esse risco em 20% (RR=1,20, IC-95% 1,04-1,38, p=0,018).

Na análise multivariada (**tabela 4**), por outro lado, apenas rejeição aguda foi capaz de interferir na evolução da função entre 1 e 3 anos. Pacientes que apresentaram qualquer episódio de rejeição aguda tiveram um risco 94% maior de evoluir para IRC entre 1 e 3 anos após o transplante, em comparação com àqueles que não tiveram (RR=1,94, IC-95% 1,08-3,24, p=0,025).

Tabela 3. Análise Univariada e Multivariada para o Risco de IRC após 1 ano de Transplante.

N sob risco=570			
Variável	RR	IC-95%	p
Análise Univariada			
Idade do Receptor (>39 anos)	1,07	0,94-1,22	0,14
Gênero do Receptor (masculino)	0,84	0,74-0,95	0,007
Tempo em TRS (>34 meses)	1,11	0,98-1,27	0,09
Doador Falecido	1,22	1,07-1,39	0,005
Idade do Doador (>50 anos)	1,31	1,15-1,48	<0,001
Gênero do Doador (masculino)	0,7	0,61-0,81	<0,001
RA	1,15	1,01-1,32	0,04
DM pós-Transplante	0,87	0,70-1,07	0,17
Proteinúria	1,15	1,02-1,32	0,038
Infecção pelo CMV	1,31	1,14-1,51	0,002
Análise Multivariada			
Gênero do Doador (feminino)	1,21	1,02-1,36	0,039
Doador Falecido	1,32	1,03-1,69	0,023
Idade do Doador (>50 anos)	1,33	1,06-1,68	0,013

RR – Risco relativo; IC – Intervalo de confiança; RA – Rejeição aguda
DM – Diabetes Melitus; CMV – Citomegalovírus.

Tabela 4. Análise Univariada e Multivariada para o Risco de IRC após 3 anos de Transplante entre os pacientes que não tinham IRC com 1 ano.

N sob risco=179			
Variável	RR	IC-95%	p
Análise Univariada			
Idade do Receptor (>39 anos)	1,06	0,93-1,21	0,41
Gênero do Receptor (masculino)	0,77	0,68-0,88	<0,001
Tempo em TRS (>34 meses)	1,04	0,90-1,19	0,56
Doador Falecido	1,13	0,89-1,50	0,1
Idade do Doador (>50 anos)	1,28	1,12-1,46	0,001
Gênero do Doador (masculino)	0,91	0,79-1,04	0,22
RA	1,34	1,15-1,52	<0,001
DM pós-Transplante	0,84	0,67-1,06	0,13
Proteinúria	1,20	1,04-1,38	0,018
Infecção pelo CMV	1,17	0,98-1,39	0,12
Análise Multivariada			
RA	1,94	1,08-3,46	0,025

RA – Rejeição aguda; DM – Diabetes Melitus; CMV – Citomegalovírus.

4.2.2. Curvas de Função Estratificadas para as Variáveis Relacionadas com o Risco de Insuficiência Renal Crônica.

Tendo definido as principais variáveis relacionadas com o risco de IRC nos pacientes da amostra - idade e gênero do doador, doador falecido e rejeição aguda - estratificamos as curvas de função renal para cada uma delas. Na **figura 7** estão demonstradas as curvas de função do enxerto renal de acordo com a idade do doador.

Constatamos que já partir da primeira avaliação, aos 7 dias de transplante, pacientes que receberam enxerto de doadores com idade superior a 50 anos tiveram a função significativamente menor do que aqueles com doadores mais jovens ($43,8 \pm 20,1$ contra $48,2 \pm 23,3$ ml/min, $p=0,030$). Essa diferença foi, contudo, ampliada até o quarto ano, como demonstrada a seguir: 1 mês ($53,0 \pm 17,1$ contra $59,5 \pm 18,5$ ml/min, $p<0,001$), 3 meses ($54,2 \pm 14,2$ contra $60,7 \pm 17,7$ ml/min, $p<0,001$), 6 meses ($50,5 \pm 18,1$ contra $55,9 \pm 20,1$, $p<0,001$), 1 ano ($52,0 \pm 15,7$ contra $59,1 \pm 15,8$ ml/min, $p<0,001$), 2 anos ($50,6 \pm 18,1$ contra $57,5 \pm 17,8$ ml/min, $p<0,001$), 3 anos ($51,2 \pm 15,7$ contra $57,7 \pm 17,4$ ml/min, $p<0,001$) e 4 anos ($46,88 \pm 19,2$ contra $56,8 \pm 20,6$ ml/min, $p<0,001$). Entre os pacientes que completaram 5 anos de acompanhamento, aqueles com doadores mais velhos tiveram CíCr de $46,4 \pm 16,7$ ml/min, enquanto os demais tiveram $57,4 \pm 16,8$ ml/min ($p=0,006$).

Com relação ao gênero do doador, a diferença de função renal foi observada a partir do primeiro mês de evolução, sendo favorável para pacientes que receberam enxertos de doadores masculinos: $61,77 \pm 19,1$ contra $55,7 \pm 17,4$ ml/min ($p=0,001$). Comportamento semelhante foi observado nos demais períodos até o acompanhamento de 2 anos, passando a não haver diferença estatística a partir de então (**figura 8**). Logo, com 3 meses ($61,7 \pm 16,9$ contra $57,4 \pm 16,1$ ml/min, $p=0,002$), 6 meses ($57,5 \pm 19,4$ contra $52,9 \pm 18,9$ ml/min, $p=0,020$), 1 ano ($59,7 \pm 17,1$ contra $55,6 \pm 14,9$, $p=0,005$) e 2 anos ($58,1 \pm 19,1$ contra $54,3 \pm 17,3$ ml/min, $p=0,013$) houve uma melhor função entre pacientes com doadores do gênero masculino. Após 3 ($57,7 \pm 17,2$ contra $55,4 \pm 16,9$, $p=0,14$), 4 ($55,8 \pm 20,7$ contra $53,7 \pm 20,8$ ml/min, $p=0,30$) e 5 anos ($58,4 \pm 13,8$ contra $52,7 \pm 18,5$ ml/min, $p=0,06$) essa diferença não foi significativa.

Os ClCr de pacientes que receberam enxertos de doadores falecidos foram significantemente inferiores em relação aos que receberam de doador vivo, não considerando as diferenças nas tipagens HLA, do sétimo pós operatorio até o segundo ano. A partir de então, diferente do que se esperava, as médias dos ClCr foram semelhantes (**figura 9**). No sétimo dia, os pacientes com doadores falecidos tiveram ClCr de $21,74 \pm 16,1$ ml/min, enquanto aqueles com doadores vivo tiveram $55,0 \pm 18,3$ ml/min ($p < 0,001$). Registre-se aqui que, neste período, 46,7% dos pacientes que receberam enxerto de doadores falecidos apresentaram AFE. Nos períodos subseqüentes em que essa diferença foi observada, as médias distribuíram-se da seguinte forma, para doadores falecidos e vivos, respectivamente: 1 mês com ClCr de $47,4 \pm 18,9$ contra $61,2 \pm 17,05$ ml/min ($p < 0,001$), 3 meses com ClCr de $54,8 \pm 19,0$ contra $60,5 \pm 15,6$ ml/min ($p < 0,001$), 6 meses com ClCr de $47,1 \pm 23,8$ ml/min contra $59,0 \pm 17,7$ ml/min ($p < 0,001$), 1 ano com ClCr de $54,5 \pm 16,5$ contra $58,3 \pm 15,8$ ml/min ($p = 0,004$) e 2 anos com ClCr de $52,5 \pm 16,7$ contra $56,9 \pm 18,4$ ml/min ($p = 0,004$). A partir de então, a função do enxerto renal foi estatisticamente semelhante, de forma que pacientes com doadores falecidos tiveram em 3, 4 e 5 anos o ClCr de $54,5 \pm 17,7$, $52,2 \pm 25,7$ e $56,7 \pm 23,0$ ml/min, respectivamente, enquanto aqueles com doadores vivos tiveram $56,8 \pm 17,1$ ($p = 0,24$), $55,5 \pm 18,9$ ($p = 0,86$) e $55,3 \pm 15,3$ ml/min ($p = 0,46$), respectivamente.

Na **figura 10** estão demonstradas as diferenças nas curvas de função renal de acordo com a ocorrência ou não de pelo menos um episódio de rejeição aguda. Essas diferenças foram significantes, do ponto de vista estatístico, em todos os períodos avaliados, com pior desempenho, como o esperado, entre pacientes que tiveram rejeição aguda. Sendo assim, em cada período determinado, os ClCr entre os dois grupos de pacientes, divididos pela ocorrência de rejeição aguda ou não, obtiveram, respectivamente, as seguintes médias: 7 dias com ClCr de $38,7 \pm 22,78$ contra $50,1 \pm 21,9$ ml/min ($p < 0,001$), 1 mês com ClCr de $52,9 \pm 20,8$ contra $59,8 \pm 17,2$ ml/min ($p < 0,001$), 3 meses com ClCr de $55,5 \pm 17,3$ contra $60,5 \pm 16,3$ ml/min ($p = 0,002$), 6 meses com $48,7 \pm 22,4$ contra $56,8 \pm 18,4$ ml/min ($p < 0,001$), 1 ano com ClCr de $53,0 \pm 18,3$ contra $59,0 \pm 14,9$ ml/min ($p < 0,001$), 2 anos com ClCr $50,5 \pm 20,8$ contra $57,7 \pm 16,8$ ml/min ($p < 0,001$), 3 anos com ClCr $49,1 \pm 19,6$ contra $58,6 \pm 15,8$ ml/min

($p<0,001$), 4 anos com ClCr de $47,5\pm20,6$ contra $57,1\pm20,2$ ml/min ($p<0,001$) e ao final de 5 anos com ClCr de $49,5\pm18,5$ contra $57,9\pm16,5$ ml/min ($p=0,012$).

4.2.3. Correlação Entre a Função do Enxerto Renal em Períodos Diferentes.

Interessou-nos avaliar, partindo como variável dependente a função do enxerto renal em 3 anos, qual de três períodos teria a melhor correlação com a função final. Tanto a função de 3 meses, quanto a de 6 meses como a de 1 ano demonstraram uma significativa co-relação linear com a função final (**figura 11**). A regressão linear entre ClCr de 3 meses e 3 anos demonstrou um valor de $R=0,57$ e $R^2=0,33$ ($p=0,012$) e entre 6 meses e 3 anos $R=0,64$ e $R^2=0,41$ ($p=0,018$). A melhor co-relação, entretanto, foi obtida através da regressão linear entre 1 e 3 anos: $R=0,71$ e $R^2=0,51$ ($p=0,009$).

Figura 7. Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com a Idade do Doador.

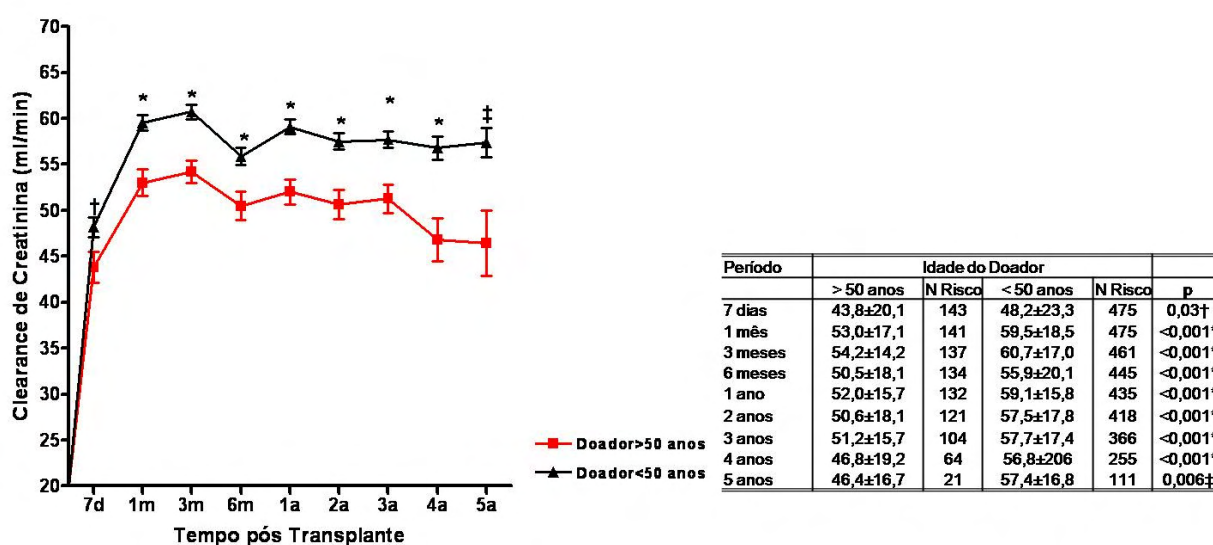
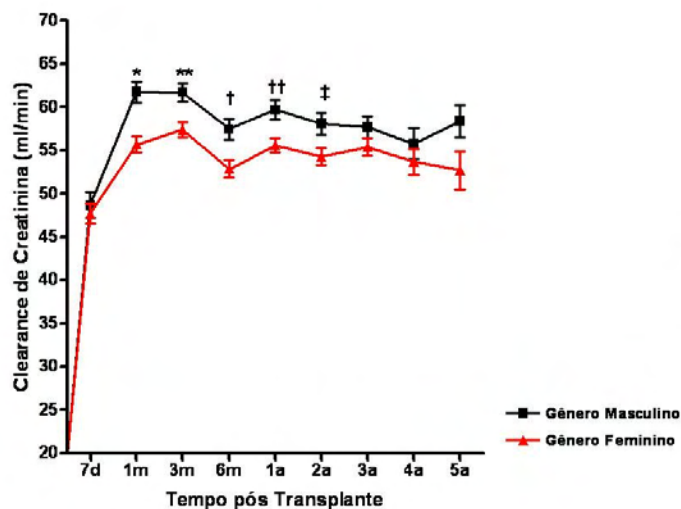
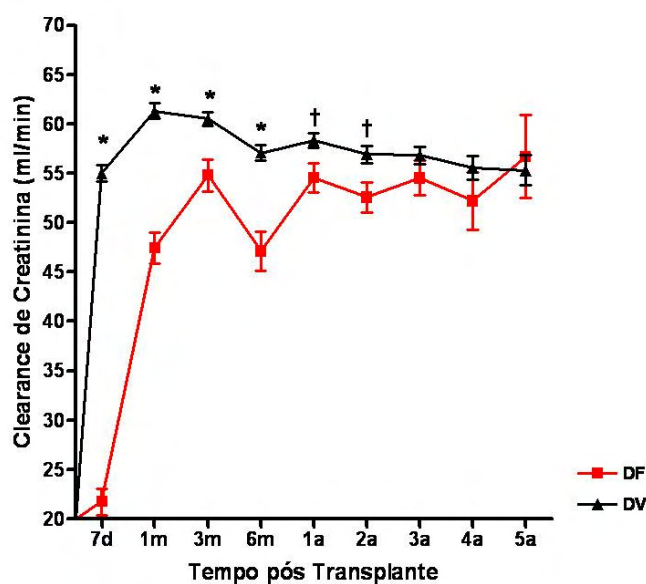


Figura 8. Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com o Gênero do Doador.



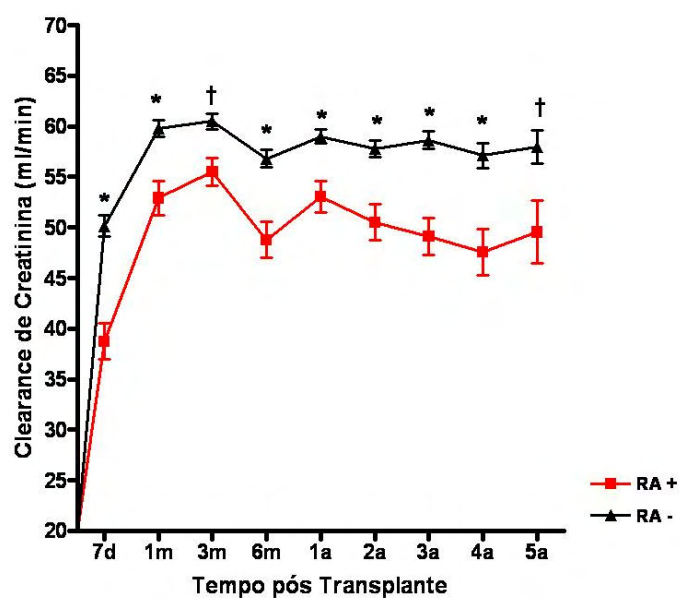
Período	Gênero do Doador				p
	Masculino	N Risco	Feminino	N Risco	
7 dias	48,7±24,6	257	47,7±20,8	336	0,57
1 mês	61,7±19,1	256	55,7±17,4	335	<0,001*
3 meses	61,7±19,6	244	57,4±16,1	331	0,002**
6 meses	57,5±19,4	242	52,9±18,9	315	0,02†
1 ano	59,7±17,1	241	55,6±14,9	304	0,005††
2 anos	58,1±19,1	227	54,3±17,3	290	0,013‡
3 anos	57,7±17,2	193	55,4±16,9	260	0,14
4 anos	55,8±20,7	129	53,7±20,8	176	0,3
5 anos	58,4±13,8	56	52,7±18,5	70	0,06

Figura 9. Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com o Tipo de Doador: Falecido versus Vivo.



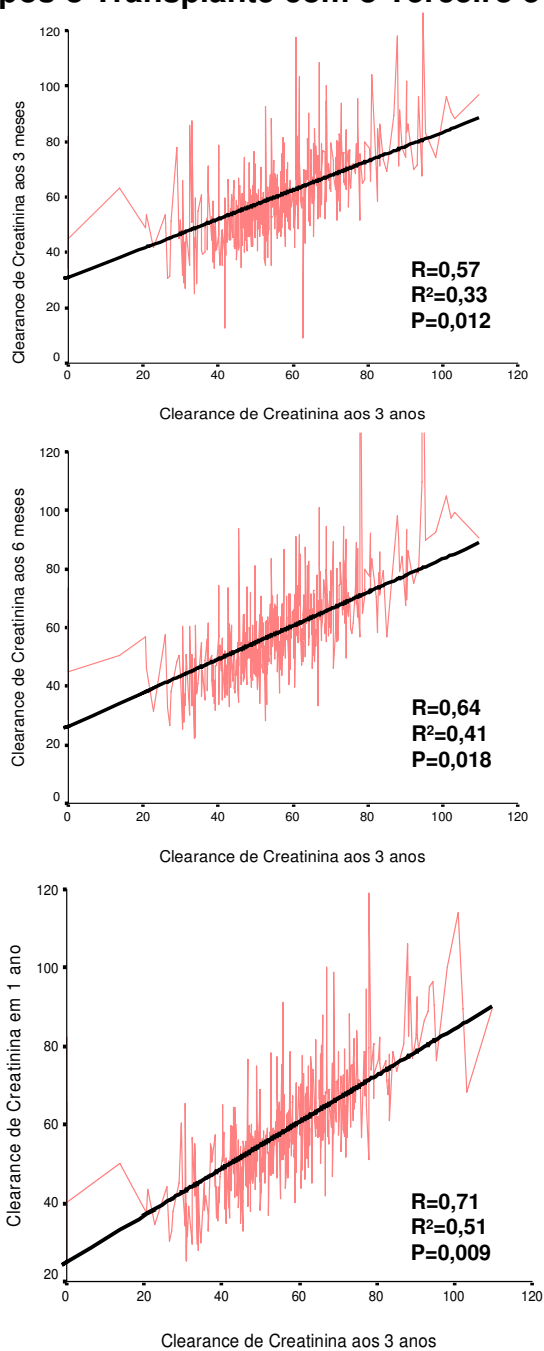
Período	Tipo de Doador				p
	Falecido	N Risco	Vivo	N Risco	
7 dias	21,7±16,1	144	55,0±18,3	474	<0,001*
1 mês	47,4±18,9	143	61,2±17,0	473	<0,001*
3 meses	54,8±19,0	138	60,5±15,6	460	<0,001*
6 meses	47,1±23,8	127	57,0±17,7	452	<0,001*
1 ano	54,5±16,5	124	58,3±15,8	443	0,004**
2 anos	52,5±16,7	120	56,9±18,4	419	0,004**
3 anos	54,5±17,7	100	56,8±17,1	370	0,24
4 anos	52,2±25,7	68	55,5±18,9	251	0,86
5 anos	56,7±23,0	29	55,3±15,3	103	0,46

Figura 10. Curva de Função do Enxerto Renal de Acordo com a Ocorrência de Rejeição Aguda.



Período	Rejeição Aguda				p
	RA +	N Risco	RA -	N Risco	
7 dias	38,7±22,7	159	50,1±21,9	459	<0,001*
1 mês	52,9±20,8	158	59,8±17,2	458	<0,001*
3 meses	55,5±17,3	152	60,5±16,3	446	0,002†
6 meses	48,7±22,4	144	56,8±18,4	435	<0,001*
1 ano	53,0±18,5	138	59,0±14,9	429	<0,001*
2 anos	50,5±20,8	128	57,7±16,8	411	<0,001*
3 anos	49,1±19,6	108	58,6±15,8	362	<0,001*
4 anos	47,5±20,6	75	57,1±20,2	244	<0,001*
5 anos	49,5±18,5	35	57,9±16,3	97	0,012

Figura 11. Regressão Linear entre os Clearance de Creatinina do Terceiro Ano Após o Transplante com o Terceiro e Sexto Mês e o Primeiro Ano.



4.3. Progressão de Doença Renal Crônica e Complicações Relacionadas com a Perda de Função Renal após o Transplante.

4.3.1. Cálculo da Taxa de Progressão para Insuficiência Renal Crônica a partir da Função Renal alcançada com 1 ano de Transplante.

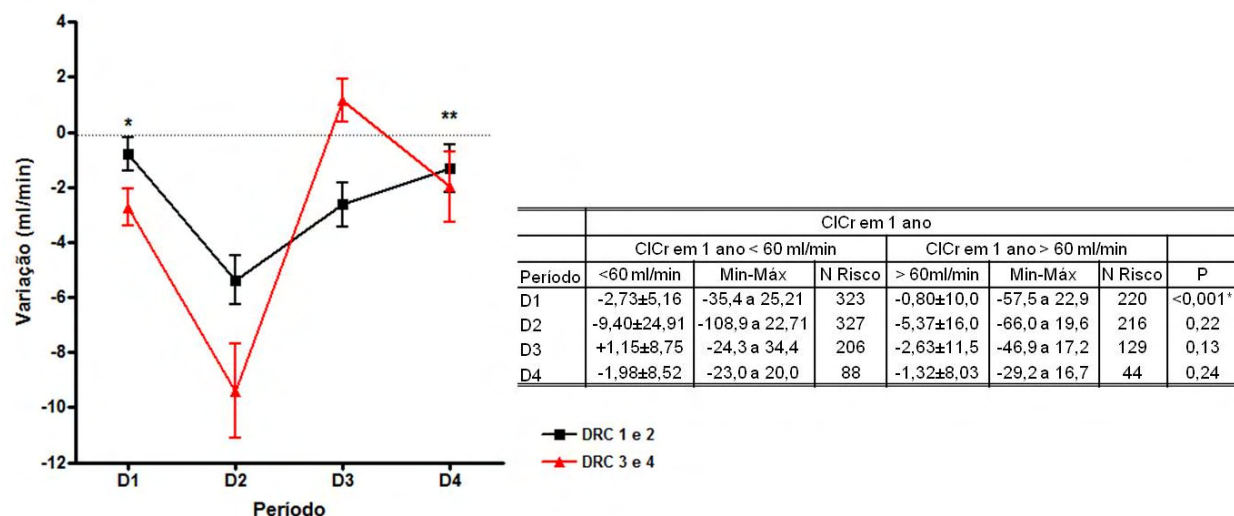
Para fazer as estimativas de progressão da DRC utilizamos dois parâmetros. Inicialmente calculamos a variação nas médias dos ClCr entre dois períodos determinados. Dessa forma, chamamos de D1 a variação entre o ClCr entre 1 e 2 anos, D2 entre 2 e 3 anos, D3 entre 3 e 4 anos e D4 entre 4 e 5 anos. Em seguida comparamos as médias das variações de cada período entre os pacientes que, ao final de 1 e 3 anos tinham DRC estágio 3 ou 4, ou seja, aqueles com IRC, com aqueles que tinham, no mesmo período, o estágio 1 ou 2. Excluimos pacientes do estágio 5 nesta análise porque muitos deles já haviam retornado à diálise, sem com isso terem o seguimento ambulatorial no mesmo serviço. Com isso, avaliamos a taxa de progressão por faixa de função renal e observamos que, quanto menor a função renal alcançada em 1 e em 3 anos, maior era a velocidade de perda de função nos períodos subseqüentes.

Dessa forma, pacientes que chegaram ao fim de um ano com ClCr menores do que 60 ml/min (DRC 3 e 4) tiveram D1 negativo de $2,73 \pm 9,85$ ml/min [-35,45 a 25,21], D2 de $-9,40 \pm 24,91$ ml/min [-108,97 a 22,71], D3 de $1,15 \pm 8,75$ ml/min [-24,33 a 34,34] e D4 de $-1,98 \pm 8,52$ ml/min [-23,02 a 20,04]. Por outro lado, pacientes que alcançaram o primeiro ano com ClCr maiores do que 60 ml/min (DRC estágio 1 e 2) tiveram evoluções mais brandas, com D1 de $-0,80 \pm 10,07$ ml/min [-57,55 a 22,94, $p < 0,001$], D2 de $-5,36 \pm 16,06$ ml/min [-66,00 a 19,69, $p = 0,22$], D3 negativo de $-2,63 \pm 11,52$ ml/min [-46,95 a 17,28, $p = 0,13$] e D4 de $-1,32 \pm 8,03$ [-29,21 a 16,77, $p = 0,24$]. Partindo desses parâmetros, avaliamos nos quatro anos de evolução quanto seria a taxa de perda de função média anual, que chamados de MD, medidas por ml/min/ano. Neste caso, pacientes que alcançaram um ano de transplante com ClCr abaixo de 60 ml/min apresentaram valores de MD de $-2,92 \pm 6,48$ ml/min/ano [-23,89 a 8,64], o que representaria um perda até o quinto ano de transplante de aproximadamente 12

ml/min nos seus ClCr, partindo do valor alcançado em 1 ano. Já entre os pacientes que chegaram ao final de ano com ClCr maiores do que 60 ml/min apresentaram valores médios de MD de $-2,03 \pm 5,16$ ml/min/ano ($p=0,042$), o que representaria, em estimativas, uma perda de 8 ml/min até o final de 5 anos, a partir dos seus ClCr basais (**figura 12**).

Comparamos também as variações de função renal, nos mesmos períodos, entre os pacientes que apresentavam ou não IRC ao final de 3 anos (**figura 13**). Pacientes com IRC tiveram D1 de $-1,78 \pm 7,32$ ml/min, D2 de $-2,03 \pm 6,97$ ml/min, D3 de $-2,23 \pm 11,5$ ml/min, D4 de $-1,52 \pm 8,22$ ml/min e MD de $-1,49 \pm 3,52$ ml/min. Por outro lado, pacientes sem IRC em 3 anos tiveram D1 de $0,77 \pm 9,73$ ml/min ($p=0,009$), D2 de $1,72 \pm 8,80$ ml/min ($p<0,001$), D3 de $0,50 \pm 8,96$ ml/min ($p=0,82$), D4 de $-0,57 \pm 8,81$ ($p=0,39$) e MD de $0,62 \pm 3,02$ ($p<0,001$). A estimativa de variação de função de 3 para 5 anos, seria, portanto de cerca de 3,0 ml/min a partir de 3 anos, nos pacientes com IRC e um ganho de 1,2 ml/min, a partir do mesmo período.

Figura 12. Variação da Função do Enxerto de Acordo com o Clearance de Creatinina Alcançado em 1 ano.

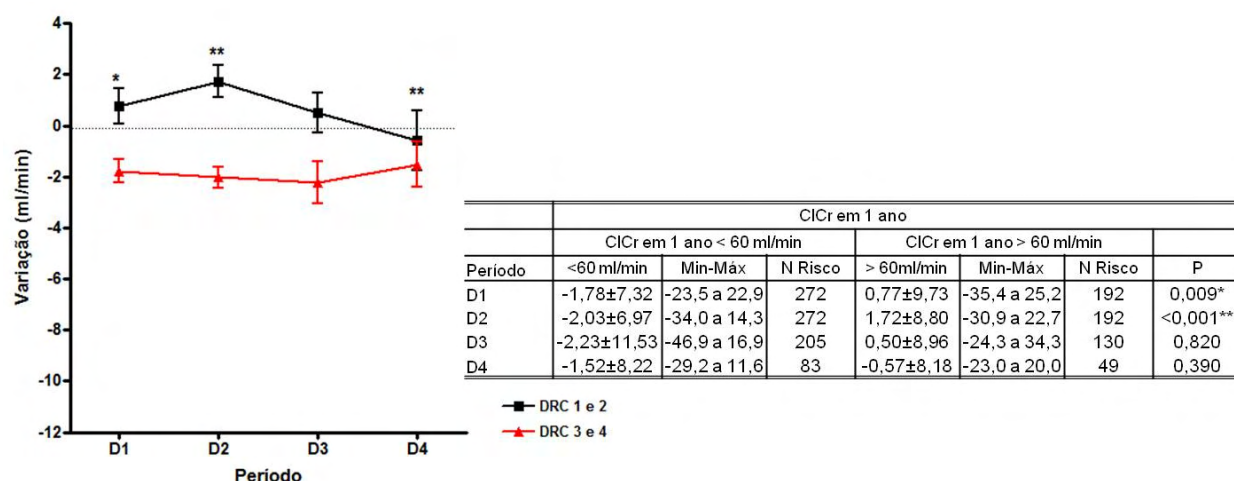


D1 – entre 1 e 2 anos; D2 – entre 2 e 3 anos; D3 – entre 3 e 4 anos; D4 – entre 4 e 5 anos.

Min-Máx – variação entre o valor mínimo e o máximo obtido.

MD DRC 1 e 2: -2,03±5,16 ml/min/ano, MD DRC 3 e 4: -2,92±6,48 ml/min/ano, (p=0,042)

Figura 13. Variação da Função do Enxerto de Acordo com o Clearance de Creatinina Alcançado em 3 anos.



D1 – entre 1 e 2 anos; D2 – entre 2 e 3 anos; D3 – entre 3 e 4 anos; D4 – entre 4 e 5 anos.

Min-Máx – variação entre o valor mínimo e o máximo obtido.

MD DRC 1 e 2: +0,62±3,02 ml/min/ano, MD 3 e 4: -1,49±3,52 ml/min/ano, (p<0,001)

4.3.2. Complicações Após o Transplante Renal, de Acordo com a Função Renal ao Final de 1 ano de Transplante.

Considerando também o estágio de DRC que cada paciente alcançou ao final de 1 ano de transplante, calculamos a incidência das principais complicações em cada estágio. Sendo assim, de acordo com o demonstrado na **figura 14**, a incidência de neoplasia foi de 1,8% nos pacientes com DRC-2 e 4,0% na DRC-3, não ocorrendo nenhum caso nos demais estágios. A incidência dos eventos cardiovasculares foi calculada somando-se os eventos fatais e não fatais. Desta forma, a incidência de eventos na DRC-1 foi de 0,3%, passando a 3,3% na DRC-2 e 5,6% na DRC-3. No estágio 5, observamos uma incidência de 6,0%, não sido registrado nenhum caso na DRC-4. A ocorrência de diabetes melitus pós transplante teve uma incidência de 41,1% na DRC-1, 14,2% na DRC-2, 12,2% na DRC-3, 29,4% na DRC-4 e 0,3% entre os pacientes com DRC-5. Por fim, registramos uma incidência de evento infeccioso da ordem de 35,3% na DRC-1, 46,9% na DRC-2, 63,2% na DRC-3, 64,7% na DRC-4 e 33,3% na DRC-5

4.3.2.1 – Evolução dos Níveis Séricos de hemoglobina

Na **figura 15** está demonstrada a evolução dos níveis de hemoglobina de acordo com cada estágio de função renal. Há uma tendência estatística a piores valores nos estágios mais avançados da DRC. Entre os pacientes com DRC estágio 1 ao final de 1 ano, os valores da hemoglobina foram os que se seguem (todos os valores em g/dl): 7 dias $10,5 \pm 1,3$, 1 mês $12,4 \pm 2,1$, 3 meses $13,4 \pm 2,2$, 6 meses $13,9 \pm 2,4$, 1 ano $14,6 \pm 2,1$, 2 anos $14,5 \pm 2,3$, 3 anos $14,1 \pm 2,2$ e 4 anos $13,9 \pm 2,0$ e 5 anos $14,9 \pm 2,3$. Entre os pacientes com DRC estágio 2 observamos os seguintes valores (em g/dl): 7 dias $11,1 \pm 2,0$, 1 mês $12,6 \pm 2,1$, 3 meses $13,7 \pm 2,0$, 6 meses $14,3 \pm 2,0$, 1 ano $14,2 \pm 2,0$, 2 anos $14,0 \pm 1,9$, 3 anos $13,7 \pm 1,9$, 4 anos $13,5 \pm 1,6$ e 5 anos $13,4 \pm 1,8$. Na DRC-3 encontramos os valores a seguir (em g/dl): 7 dias $10,9 \pm 2,0$, 1 mês $12,4 \pm 1,9$, 3 meses $13,4 \pm 2,1$, 6 meses $13,8 \pm 2,1$, 1 ano $13,8 \pm 2,0$, 2 anos $13,6 \pm 1,9$, 3 anos $13,2 \pm 1,9$, 4 anos $13,2 \pm 1,9$ e 5 anos $13,1 \pm 1,6$. Na DRC-4 os valores foram os seguintes (em g/dl): 7 dias $10,5 \pm 2,5$, 1 mês $11,6 \pm 2,1$, 3 meses $12,8 \pm 2,3$, 6 meses

12,7±1,9, 1 ano 12,4±2,0, 2 anos 12,5±2,4, 3 anos 13,3±2,2, 4 anos 13,4±2,0 e 5 anos 12,5±0,7. A curva de evolução da DRC estágio 5 foi interrompida no segundo ano de evolução porque esses pacientes tiveram retorno à diálise, não havendo, após 6 meses de perda, um seguimento no ambulatório de transplante. Sendo assim, aqueles pacientes que chegaram ao final de 1 ano de transplante com DRC-5 tiveram os seguintes valores de hemoglobina (em g/dl): 7 dias 10,2±2,3, 1 mês 10,2±2,2, 3 meses 10,8±2,3, 6 meses 11,5±2,5, 1 ano 10,1±2,0 e 2 anos 9,3±0,0.

4.3.2.2 – Avaliação da Proteinúria.

Interessou-nos avaliar também a evolução dos valores de proteinúria em cada faixa de ClCr. Como se pode constatar pela análise da **figura 16**, os maiores valores de proteinúria estiveram relacionados com os estágios mais avançados de DRC. Sendo assim, detectamos proteinúria mais elevadas nos pacientes com DRC-4, especialmente entre 6 meses e 2 anos após o transplante: 6 meses com 0,62±0,76 g/l, 1 ano com 0,66±0,69 g/l e 2 anos com 0,90±1,16 g/l. Entre os pacientes com DRC-5 foram observados os maiores valores de proteinúria com 6 meses de transplante (1,08±4,78 g/l) e 2 anos (0,94±0,10 g/l). Quando analisamos a frequência do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), observamos que não houve diferenças entre os estágios de DRC e que a frequência máxima de uso foi atingida após 3 anos de transplante, com 53,8% dos pacientes em DRC-1, 45,3% dos pacientes em DRC-2, 39,7% daqueles com DRC-3 e 83,3% daqueles com DRC-4 (**tabela 5**).

4.3.2.3 – Avaliação dos Níveis Pressóricos.

Analisando os níveis pressóricos dos pacientes após o transplante, bem como a indicação de uso de drogas anti-hipertensivas, não observamos diferenças entre a incidência de hipertensão antes e após o transplante. Do ponto de vista estatístico, de acordo com o que está demonstrado na **tabela 6**, não observamos diferenças na incidência de hipertensão entre os estágios de DRC e nem entre os períodos após o transplante. Em relação ao número de anti-hipertensivos administrados (**tabela 7**), não houve diferenças estatísticas, nem entre os estágios de DRC, nem entre os

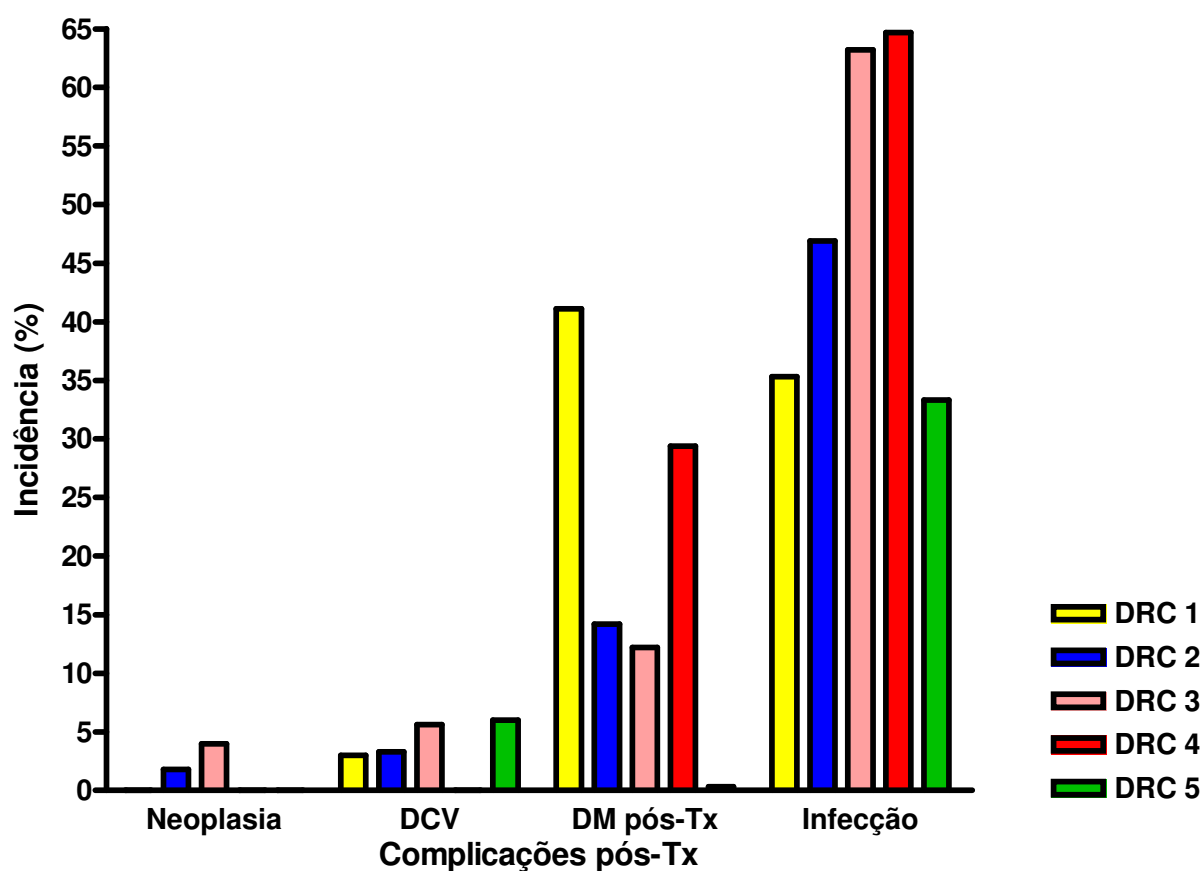
períodos de transplante, havendo uma indicação mínima de $0,76 \pm 0,75$ anti-hipertensivos nos pacientes com DRC-4 no terceiro mês e máxima de $2,50 \pm 0,71$, também entre os pacientes com DRC-4 no quinto ano.

4.3.2.4 – Avaliação do Perfil Metabólico.

Houve um aumento progressivo na indicação, pelos médicos assistentes, do uso de estatinas de acordo com o tempo, mas sem variações de acordo com os estágios da DRC (**tabela 8**). O uso dessa classe de drogas passou a ser freqüente após o sexto mês de transplante, chegando a uma taxa de 20 a 30,4% no quarto ano. Os valores de colesterol total também não apresentaram uma variação significativa de acordo com o estágio de doença renal, apesar de uma tendência a aumentar de acordo com o tempo, o que justificaria a maior número de pacientes necessitando do uso dos redutores (**Figura 17**). O colesterol sérico variou nos pacientes com DRC-1 de $150,8 \pm 43,8$ mg/dl, no sétimo dia após o transplante a $232,0 \pm 69,9$ mg/dl no quarto ano. Entre os pacientes com DRC-2 houve uma variação de $177,2 \pm 38,4$ mg/dl no sétimo dia a $225,4 \pm 62,4$ mg/dl no sexto mês. Considerando o estágio 3 da DRC, houve uma variação de $185,5 \pm 41,1$ mg/dl no sétimo dia a $258,3 \pm 7,0$ mg/dl no terceiro mês. No estágio 4 não foi possível avaliar as médias com 4 e 5 anos por não haver número suficiente de paciente em seguimento que tiveram dosagem sérica do colesterol. Nos demais períodos, ela variou de $178,8 \pm 11,8$ mg/dl, no sétimo dia a $249,0 \pm 32,9$ mg/dl no primeiro mês. Não construímos uma curva para os pacientes com DRC-5 no primeiro ano por não dispor, de igual modo, de medidas suficientes que possibilitasse o cálculo de médias.

Por fim, avaliamos as taxas de uso de anti-diabético oral e insulina em cada período após o transplante, de acordo com o estágio de DRC (**tabela 9**). As maiores taxas de uso de medicações para o tratamento do diabetes foram observadas nos pacientes com DRC-1, especialmente a partir de 1 ano, com variações de 11,8 a 100% na indicação de insulina do primeiro ao quinto ano, respectivamente e de 29,4 a 50% de anti diabéticos orais também entre o primeiro e o quinto ano, respectivamente.

Figura 14. Complicações após o Transplante Renal, de acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.



	Neoplasia (%)	DCV (%)	DM pós Tx (%)	Infecção (%)
DRC 1	0	0,3	41,1	35,3
DRC 2	1,8	3,3	14,2	46,9
DRC 3	4	5,6	12,2	63,2
DRC 4	0	0	29,4	64,7
DRC 5	0	6	0,3	33,3

Figura 15. Níveis de Hemoglobina (Hb) de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica em 1 ano de Transplante.

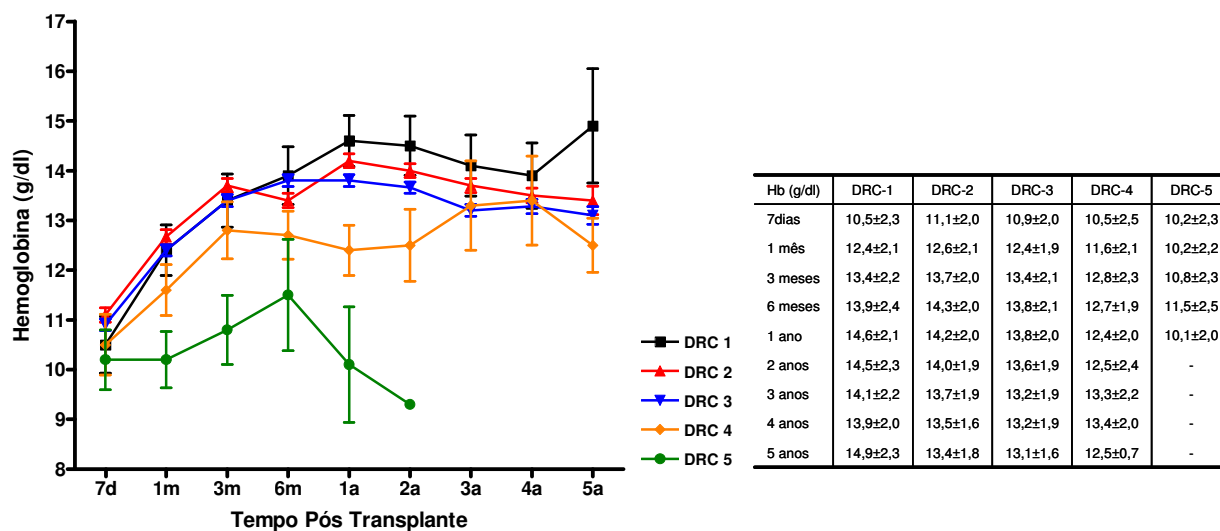


Figura 16. Níveis de Proteinúria (Prot) de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica em 1 ano de Transplante.

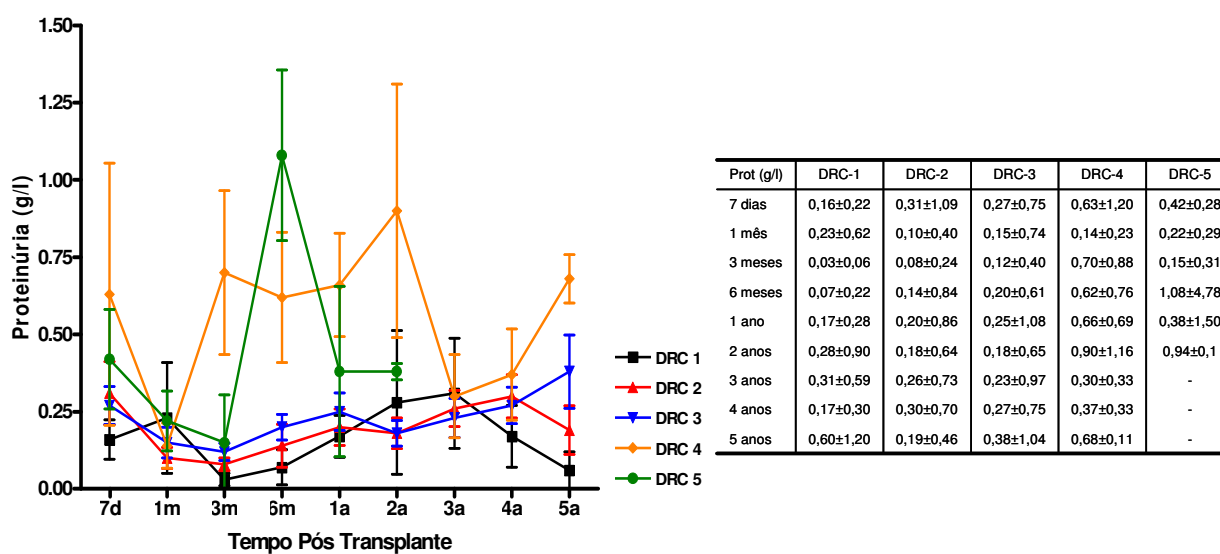
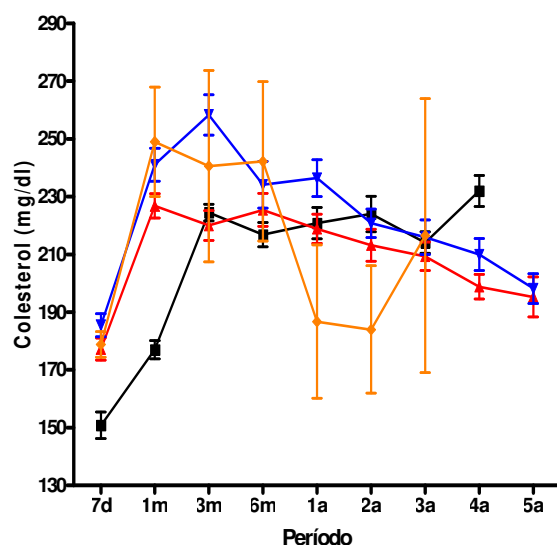


Figura 17. Níveis Séricos de Colesterol de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica em 1 ano de Transplante.



CT (mg/dl)	DRC-1	DRC-2	DRC-3	DRC-4	DRC-5
7 dias	150,8±43,8	177,2±38,4	185,5±41,1	178,8±11,8	183,0±27,5
1 mês	177,0±38,1	226,8±52,0	241,1±65,6	249,0±32,9	-
3 meses	224,5±37,8	220,0±51,7	258,3±78,0	240,6±81,2	243,3±74,5
6 meses	216,8±54,8	225,4±62,4	234,1±69,1	242,2±82,7	-
1 ano	220,8±62,9	218,9±52,7	236,4±68,6	186,7±53,1	-
2 anos	224,0±68,2	213,2±55,4	220,8±53,4	184,0±38,2	-
3 anos	214,1±47,2	209,3±50,8	216,0±59,6	216,5±67,1	-
4 anos	232,0±69,9	198,8±46,4	209,9±47,6	-	-
5 anos	-	195,3±69,3	198,2±50,0	-	-

Tabela 5. Frequência do Uso de IECA de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica.

IECA	DRC - 1		DRC - 2		DRC - 3		DRC - 4		DRC - 5	
	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N
1 ano	29,4	5	26,2	55	25,7	82	23,5	4	33,3	1
2 anos	47,1	8	34,5	70	33,9	103	45,5	5	-	-
3 anos	53,8	7	45,3	82	39,6	108	83,3	5	-	-
4 anos	80	8	48,3	58	39,7	73	60	3	-	-
5 anos	100	4	48,8	20	34,9	30	50	1	-	-

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; DRC – Doença renal crônica.

Tabela 6. Prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) de Acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica (DRC).

HAS	DRC-1 (%)	DRC-2 (%)	DRC-3 (%)	DRC-4 (%)	DRC-5 (%)
1 ano	82,40	74,40	77,40	82,40	100,00
2 anos	82,40	77,90	79,30	91,70	-
3 anos	84,60	78,50	79,20	83,30	-
4 anos	90,00	84,20	80,50	80,00	-
5 anos	75,00	68,30	75,60	50,00	-

HAS – Hipertensão arterial sistêmica; DRC – Doença renal crônica.

Tabela 7. Número de Medicções Anti-Hipertensivas Utilizadas Após o Transplante Renal de acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica (DRC).

N de anti-HAS	DRC-1 (%)	DRC-2 (%)	DRC-3 (%)	DRC-4 (%)	DRC-5 (%)
1 ano	1,41±1,06	1,28±1,02	1,38±1,03	1,47±1,01	1,67±0,58
2 anos	1,47±1,07	1,37±1,04	1,41±1,01	1,67±0,78	-
3 anos	1,54±1,05	1,46±1,07	1,45±1,04	2,17±0,75	-
4 anos	1,70±1,16	1,61±1,08	1,49±1,05	1,80±1,30	-
5 anos	2,25±1,26	1,44±1,25	1,28±0,97	2,50±0,71	-

N de anti-HAS – número de medicações anti-hipertensivas; DRC – Doença renal crônica.

Tabela 8. Frequência do Uso de Estatina de acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica (DRC).

Estatina	DRC-1	DRC-2	DRC-3	DRC-4	DRC-5
1 ano	11,80	0,50	8,20	11,80	0,00
2 anos	29,40	0,50	14,80	9,10	-
3 anos	38,50	0,60	22,20	16,70	-
4 anos	30,00	29,80	30,40	20,00	-
5 anos	50,00	26,80	25,60	50,00	-

Tabela 9. Frequência do Uso de Insulina (Ins) e Anti Diabético Oral (ADO) de acordo com o Estágio de Doença Renal Crônica (DRC).

	DRC-1		DRC-2		DRC-3		DRC-4		DRC-5	
	Ins	ADO	Ins	ADO	Ins	ADO	Ins	ADO	Ins	ADO
1 ano	11,80	29,40	9,10	3,90	8,20	2,60	18,80	0,00	0,00	0,00
2 anos	17,60	23,50	8,90	7,10	7,30	3,10	18,20	0,00	-	-
3 anos	15,40	30,80	9,60	6,30	7,00	4,20	16,70	0,00	-	-
4 anos	10,00	20,00	9,90	6,00	9,20	7,70	100,00	0,00	-	-
5 anos	100,00	50,00	4,90	7,30	9,20	3,50	100,00	0,00	-	-

5. Discussão

Por muito tempo os principais problemas do transplante renal foram a rejeição aguda (com prevalência e risco elevados de perda do enxerto) e a morte ocasionada por infecção. O melhor controle desses fatores na era atual tem voltado a atenção da comunidade científica para outra questão: assim como os rins nativos, o enxerto renal sofre de doença renal crônica, apresentando elevada morbi-mortalidade por doença cardiovascular e neoplasia, e com risco de progressão para falência renal e necessidade de diálise ou re-transplante.

A presente análise nos permitiu aplicar a classificação da doença renal crônica da NKF/KDOQI em diversos períodos após o transplante renal. Também foi possível verificar a evolução do clearance de creatinina ao longo do tempo de acompanhamento ambulatorial e calcular a velocidade de perda de função do enxerto (progressão). Além disso, identificamos fatores relacionados com pior função e descrevemos as complicações da doença renal crônica e os desfechos clínicos na nossa amostra.

5.1. Classificação da Doença Renal Crônica no Transplante Renal

Baseada na severidade da doença, a classificação da NKF/KDOQI proposta em 2002 parte do princípio de que a DRC é progressiva. Tendo como referência diversos estudos em diferentes populações, sabe-se que a prevalência das complicações (anemia, dislipidemia, acidose, distúrbios do metabolismo ósseo, desnutrição) é inversamente proporcional ao nível de função renal (NKF/KDOQI 2002). Demonstrou-se também o mesmo tipo de associação com morbidade e mortalidade por doença cardiovascular (Go 2004, Levey 2005). Mais recentemente, a KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) tem enfatizado em publicação oficial de 2007, a associação de DRC com infecções e neoplasia (Levey 2007).

Embora sem consenso absoluto, mas já como recomendação da KDIGO desde 2005, todo paciente transplantado renal deve ser considerado como portador de doença renal crônica (Levey 2005, Levey 2007). Independente da TFG observada e em qualquer que seja o período após o TR, existe dano presumido no rim transplantado, iniciado já no processo de isquemia e reperfusão. De fato, os achados de histologia anormal de biópsias protocolares ainda nos primeiros meses após o TR sugerem início precoce e inevitável da

DRC após o TR (Nankivell 2003). Semelhante à DRC em rins nativos, anormalidades nos marcadores de disfunção endotelial como homocisteína, fator de VW, lipoproteína e PAI-1 têm alta prevalência em portadores de TR, mesmo naqueles com TFG > 90 ml/min (Bertonia 2006). As complicações da DRC são altamente prevalentes na população transplantada renal tanto devido herança do tempo em diálise (hiperparatireoidismo, DCV), quanto por potencialização pelos efeitos adversos da imunossupressão (anemia, dislipidemia, hipertensão, DCV) e pela própria disfunção progressiva da função do enxerto (DRC “de novo”) (Levey 2007).

Portanto, incluir o TR na classificação NKF/KDOQI traz inúmeras vantagens: aumenta o reconhecimento da DRC e facilita a implementação de estratégias terapêuticas com potencial para reduzir a progressão. Além disso, melhora a comunicação entre diversos profissionais de saúde que participam do cuidado com o transplantado renal, aumenta a conscientização do paciente sobre sua doença, permite uniformização de conduta e cria linguagem comum para pesquisa (Gill 2006).

Apesar disso, há diferenças importantes entre as apresentações da DRC em rim nativo e no enxerto renal no que se refere a co-morbidades, etiologia, progressão, complicações e distribuição entre estágios de DRC. Possivelmente, essas diferenças deveriam ser consideradas ao se incluir os pacientes com disfunção crônica do enxerto renal na classificação de DRC NKF/KDOQI, e também ao se realizar comparações diretas com a DRC em rim nativo (Gill 2006).

Não existem estudos comparando diretamente o número de co-morbidades entre as populações de TR com pacientes que apresentem DRC em tratamento conservador. A carga de co-morbidades de determinada população submetida a TR depende entre outros fatores, da oferta de órgãos, da política regional de transplantes, do tempo médio em lista de espera e da época em que foi realizado o transplante.

A etiologia e progressão da DRC em TR diferem da DRC em rim nativo. Características do doador como idade, sexo e proporção de néfrons (Brenner 1993, De Fijter, Kim 2001); fatores imunológicos como rejeição aguda (Madden, Meier-Kriesche 2000, Nankivell 2006); efeitos adversos da imunossupressão, como nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina (Nankivell 2004); proteinúria (Amer, Halimi 2007); hipertensão

(Mange 2000, Mange 2004); recorrência de doença de base (Briganti 2002, Requião - Moura 2007); infecção por poliomavírus (Hirsch 2002), etc. – tudo isso pode ter influência sobre aparecimento e perpetuação de lesão ao enxerto renal, tornando a progressão de DRC nessa população menos previsível que em rins nativos.

O diagnóstico da DRC no TR por métodos laboratoriais tem se mostrado difícil. A correlação da função renal determinada por creatinina sérica ou por fórmulas dela derivadas foi ruim comparada tanto com achados de biópsia, quanto com métodos padrão como clearance de inulina, ^{125}I -iotalomato e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (White 2008). As razões para isso incluem alterações na massa muscular, número de néfrons do enxerto e método laboratorial utilizado para dosagem da creatinina (O'Neil 2002). O tempo em diálise antes do TR e a dose cumulativa de corticóide utilizada parecem influir na massa muscular (e como consequência, na medida de creatinina sérica), independente de peso, sexo ou raça. A proporção entre massa de néfrons do enxerto e a superfície corpórea do receptor, apesar de reconhecida influência na função em longo prazo, não participa das equações que estimam TFG. O método laboratorial pode ser o responsável por variação média de 0,23 mg/dl entre duas medidas de creatinina sérica de um mesmo paciente no mesmo momento (Hunsicker 1999). Mesmo analisando os diversos estudos que comparam as fórmulas utilizadas na prática clínica com os métodos padrão, houve grande variação nos resultados encontrados (White 2008). Por exemplo, a diferença entre as médias da TFG estimadas pela fórmula de Cockcroft-Gault e o método padrão foi de - 5 ml/min/1.73m² na análise de Pierrat e Cols., porém foi de +5 e + 15 ml/min/1.73m² nos estudos conduzidos por Mariot e Cols. e Mourad e Cols., respectivamente (Prommool 2000, Méier-Kriesche 2002, Woo 2004). De maneira semelhante, mas testando a equação 4 do estudo MDRD, Raju e Cols. encontraram diferença de - 12 ml/min/1.73m², enquanto Poggio e Poge, de + 4 e + 10 ml/min/1.73m², nessa ordem (Isaacs 1999, Teresaki 2004, Raju 2005). A grande heterogeneidade observada entre os estudos que avaliaram o desempenho das equações que estimam TFG no TR se deve a vários fatores. A maioria das análises não fez menção à raça dos pacientes e o método laboratorial para dosagem da creatinina não foi o mesmo. Além disso, o nível de função renal, que sabidamente tem influência na aplicabilidade das equações, foi diferente entre os estudos (Port 2005).

Apesar das limitações, a estimativa da função renal a partir da creatinina sérica é o único método na atualidade que é universalmente utilizado pelo seu baixo custo e praticidade. Possivelmente, novos métodos que por ventura aumentem a acurácia levariam à complexidade adicional de utilizar método único apenas para o TR. Embora a medida pontual da TFG represente mal a saúde do enxerto naquele momento, as variações de TFG em função do tempo, estimadas tanto pela equação simplificada MDRD (**quadro 5**), quanto pela fórmula de Cockcroft-Gault, mostraram boa correlação entre si e certa predição de perda do enxerto em longo prazo (Kasiske 2005).

Sendo assim, aplicamos a classificação de DRC NKF/KDOQI na coorte de nosso estudo. Em virtude da grande miscigenação presente na população brasileira, a determinação da raça e o conseqüente uso da equação MDRD para estimar TFG não foram considerados adequados. Utilizamos, portanto, a fórmula de Cockcroft-Gaut. Devido rápidas alterações do estado clínico do paciente, bem como da função do enxerto que comumente ocorrem dentro do primeiro ano após o TR, a classificação da DRC foi aplicada a partir de um ano do transplante e anualmente até o término do seguimento do estudo.

Enquanto na DRC em rins nativos, dados americanos sugerem predomínio dos estágios 1, 2 e 3, na população TR a maioria dos pacientes estão nos estágios 2 e 3 (Coresh 2003). Em um estudo, a classificação foi aplicada 1 e 10 anos após o TR, encontrando a seguinte distribuição após um ano do transplante: 5,1%, 30,6%, 54,7%, 7,8% e 1,6% dos pacientes estavam nos estágios 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente. Após 10 anos, a distribuição foi de 3,5%, 34%, 50% e 12,5% para os estágios 1, 2, 3 e 4 e 5 agrupados, respectivamente (Pratschke 2004).

Entre 81000 transplantes renais realizados nos EUA entre 1995 e 2001, estudo realizado em 2003 mostrou 5% dos indivíduos em estágio 1 de DRC, 21% no estágio 2, 42% no estágio 3 e 17% e 15% nos estágios 4 e 5, respectivamente (Agodoa 2004). Nesse estudo e em duas outras análises de centro único, por se tratarem os três de estudos transversais, foi aplicada a classificação de DRC no momento da coleta de dados e, portanto, o tempo após o transplante dos indivíduos inclusos foi muito heterogêneo (Karthikeyan 2003, Fernandez-Fresnedo 2006).

Sendo assim, nosso estudo é o único em que foi aplicada a classificação da DRC da NKF/KOQDI anualmente após o transplante renal. Com um ano do transplante, 2,9% dos indivíduos encontravam-se em estágio 1 de DRC, 35,3% em estágio 2, 53,8% no estágio 3 e 2,9% e 5,2% nos estágios 4 e 5, respectivamente. Ao longo dos anos após o transplante, pudemos observar pela figura 5 que entre o primeiro e o segundo ano, a distribuição dos estágios não sofre muita alteração. A partir do terceiro ano do transplante, no entanto, ocorre progressiva redução do percentual de pacientes nos estágios 2 e 3 de função renal, associada a aumento significativo do estágio 5, sem no entanto, observarmos transição importante pelo estágio 4 de doença renal crônica. Uma hipótese para explicar essa ocorrência seria: os pacientes que por volta do terceiro ano do transplante atingiram clearance de creatinina mais baixos, apresentaram taxa de progressão mais rápida para estágio 5 e perda do enxerto; por outro lado, aqueles que chegaram ao terceiro ano nos estágios 1 ou 2, permaneceram com função estável até o quinto ano (figura 13).

5.2. Evolução da Função do Enxerto e Progressão da Doença Renal Crônica após o Transplante Renal

O estudo da progressão da DRC é útil porque aumenta o conhecimento sobre a história natural da doença e pode até prever em quanto tempo o indivíduo portador irá necessitar de substituição renal por diálise ou transplante. Além disso, permite avaliar a eficácia dos tratamentos em reduzir a queda da TFG, a conseqüente morbidade cardiovascular e as complicações da DRC.

Existem vários aspectos que devem ser considerados quando se compara estudos de progressão da DRC em RN e TR. Em primeiro lugar, o método de avaliar a função renal, se histológico ou clínico. Se clínico, através de medida de creatinina sérica, de fórmulas dela derivadas ou se através de radioisótopos. Estudos de progressão histológica da DRC no TR são aqueles realizados através de biópsias protocolares (não existem estudos semelhantes em rins nativos). Em segundo lugar, é importante observar a função renal basal, ou seja, a partir de qual momento na história natural da DRC a progressão foi estudada. Terceiro, o conjunto de fatores de risco para progressão que possui a população do estudo. Quarto, a influência na amostra de fatores que afetam agudamente a função

renal. Consideremos “agudização da DRC” como ocorrência que causa piora transitória da função renal e que pode ou não influir na evolução em longo prazo da TFG. Agudizações da DRC em rins nativos, como infecções graves e doença cardiovascular, são mais freqüentes tardiamente, ou seja, quanto mais avançado o estágio de DRC. Em relação à DRC em TR, o principal evento que representa agudização é o próprio transplante, no qual o enxerto é exposto ao estresse do procedimento cirúrgico e à lesão de isquemia e reperfusão, dos quais ainda podem resultar graus variados de necrose tubular aguda (NTA). Após, sobretudo nos primeiros meses, acontece a recuperação da NTA, a maior parte dos episódios de infecção e rejeição aguda, e o uso de doses mais altas de inibidores da calcineurina. Portanto, espera-se oscilação aguda da função renal mais provável tardiamente no curso da DRC em rins nativos e precocemente no transplante renal.

Mais de 90% dos transplantes sobrevivem a essa fase nos dias atuais e, de fato, vários estudos mostraram melhora progressiva de função renal ao longo do primeiro ano. Nosso estudo mostrou melhora da função renal estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault, com significância estatística, até o terceiro mês do transplante. Após o primeiro ano, houve queda lenta e progressiva da média dos clearances de creatinina até o quinto ano de seguimento (figura 3).

Estudo conduzido por Kasiske e Cols., com mais de 10.000 pacientes de cinco centros, mostrou resultado semelhante, mesmo utilizando a fórmula do MDRD. Interessante observar que a análise foi repetida com a fórmula de CG e os resultados foram similares (Kasiske 2005). Gourishakar e Cols. avaliaram a progressão da DRC em 430 transplantados renais com doador falecido de um único centro entre 1990 e 2000. Observaram que em 2/3 dos pacientes houve “slope” positivo da TFG estimada pela fórmula do MDRD entre seis meses e um ano após o transplante (Gourishankar 2003). No estudo clássico de progressão histológica de DRC após o TR, Nankivell e Cols. encontraram TFG média obtida por ^{99m}Tc -DTPA, aos 3 meses de 59.3 ml/min e aos seis meses de 60,7 ml/min (Nankivell 2003). A partir de estatísticas nacionais americanas (USRDS 2007), calcularam-se as médias das creatininas séricas após o TR. Entre seis meses e um ano, a creatinina sérica passou de 2,1 para 1,6 nos TR com doador falecido e de 1,6 para 1,5 com doador vivo (USRDS 2007).

Em nosso estudo, quando observamos as médias das variações do clearance de creatinina em cada período de um ano após o primeiro ano de transplante, é possível constatar que entre um e dois anos, a perda de função renal foi menor que entre dois e três anos (figura 4). Esse dado foi semelhante ao encontrado no estudo de Gill e Cols., em que a perda de função renal nos primeiros dois anos foi de 0,33 ml/min, enquanto que após esse período foi de 2,68 ml/min (Gill 2003). Kasiske e Cols. também mostraram que nos transplantes realizados entre 1999 e 2002, a queda da TFG no primeiro ano foi de 1,0 ml/min/1,73m², ao passo que considerando até o segundo ano, a progressão média foi de – 1,42 ml/min/1.73m²/ano (Kasiske 2005). A progressão média mais lenta da TFG observada no início do período pós transplante se deve provavelmente a dois fatores: em primeiro lugar, como já destacamos, à melhora progressiva que ocorre ao longo do primeiro ano. De fato, no estudo de Gill e Cols., cerca de 30% dos participantes apresentaram elevação da TFG a partir de seis meses após o TR (Gill 2003). Outro provável motivo para essa diferença é o fato de que a maior parte das perdas do enxerto ocorreu no início do seguimento, período em que foram exclusas do estudo e, portanto, do cálculo da média das variações dos clearances de creatinina. Já as perdas que ocorreram após o primeiro ano em nosso estudo, e após o segundo ano no estudo de Gill e Cols., foram inclusas e, portanto, contribuíram para elevar a velocidade de redução da TFG encontrada mais tardiamente.

Embora a TFG na maioria dos transplantes sofra elevação inicial, a evolução subsequente é variável, dependente de diversos fatores e muitas vezes imprevisível. Nos primeiros meses após o TR, mesmo na presença de elementos histológicos de cronicidade precoces, a TFG aumenta, fenômeno acompanhado do aumento do volume do enxerto, detectável por ultrassonografia, de até 40% (O’Neil 2002). Apesar disso, igual TFG em dois pacientes (estimada por qualquer método) pode significar função renal estável em um e estado de hiperfiltração que precede perda rápida do enxerto em outro (Chapman 2005).

O conceito de “intercept” e “slope” foi introduzido por Hunsicker para descrever as diferentes maneiras pelas quais ocorre perda progressiva do enxerto. A função renal máxima atingida após o TR representa o “intercept” e a velocidade de perda de função após a data do “intercept” é o “slope” (Hunsicker 1999). Para exemplificar, como mostrado na revisão de Chapman e Cols., consideremos dois pacientes transplantados renais que

evoluíram com perda do enxerto em 10 anos: um deles com doador idoso, NTA e rejeição aguda precoce atinge TFG máxima de 30 ml/min (intercept), mas apresentou velocidade de perda de função média de 2 ml/min/ano (slope), atingindo TFG de 10 ml/min após 10 anos. O outro, a partir de doador jovem, sem NTA ou rejeição precoce, alcançou TFG de 100 ml/min nos primeiros meses após o transplante, porém evoluiu com perda de 10 ml/min/ano, resultando em perda também após 10 anos. Assim como nesse modelo, diversos estudos mostraram que a função renal alcançada nos primeiros meses não guarda boa relação com a subsequente velocidade de queda no ritmo de filtração glomerular. De fato, Kasiske e Cols. mostraram que a função renal do primeiro mês não tem relação com perda do enxerto (Kasiske 2005), assim como Gourishankar e Cols. não observou essa relação partindo da função renal aos seis meses (Gourishankar 2003). Em concordância, nosso estudo obteve fraca correlação entre os clearances de creatinina de três meses e três anos, e entre seis meses e três anos. No entanto, é interessante observar que a correlação foi maior entre os clearances do primeiro e terceiro anos. De fato, a função alcançada ao final do primeiro ano é importante fator prognóstico no transplante renal já demonstrado em outros estudos (Hariharam 2002, Salvadori 2003, Resende 2009). Além disso, analisando as figuras 12 e 13 em que a variação da função do enxerto foi calculada de acordo com os clearances de creatinina alcançados em um e três anos, observa-se que a progressão foi maior nos indivíduos com pior função renal, e essa diferença foi mais significativa ainda na análise que partiu de três anos em relação a um ano após o TR. Ou seja, ao contrário do que sugerem estudos anteriores (Gourishankar 2003, Kasiske 2005), a progressão da DRC após o TR pode sim correlacionar-se com a função renal basal, dependendo do momento após o transplante em que é estabelecido um ponto de partida para esse tipo de análise.

Diversos estudos de progressão da DRC em rins nativos da década de 90 foram listados em publicação oficial do K/DOQI (NKF/KDOQI 2000). Nota-se que a perda de função renal é mais rápida conforme mais baixa a função renal basal, semelhante ao observado no TR quando se poupa da análise o período particular dessa população, que são os primeiros 12 meses. Apesar disso, o clássico estudo MDRD de 1997 mostrou perda de 3,8 ml/min/ano nos indivíduos com TFG entre 25 e 55 e 4,0 ml/min/ano nos com TFG entre 13 – 24, diferença sem significância estatística (Hunsicker 1997).

As taxas de progressão da DRC após o TR são bastante semelhantes entre os diversos estudos. Utilizando a fórmula de Cockcroft–Gault, partindo de um ano após o TR e com seguimento médio de 3,5 anos, a população de nossa análise apresentou redução média do clearance de creatinina de 2,38 ml/min/ano. Em outros dois estudos que também lançaram mão da fórmula de Cockcroft–Gault, a progressão da DRC a partir de um ano foi de – 2,2 ml/min/ano e – 1,9 ml/min/ano, com seguimento médio de 6,7 anos e 8,5 anos, respectivamente (Djamali 2003, Kukla 2007). Considerando os estudos que utilizaram a fórmula MDRD para estimar a TFG, a progressão foi de – 1,4 ml/min/ano em três deles e de – 1,6 ml/min/ano em outro (Gill, Gourishankar 2003, Kasiske 2005, Kukla 2007). O tempo de seguimento médio nessas análises foi de 5 a 7 anos e a função renal basal foi definida aos seis meses no estudo de Gourishankar e Cols. e aos 12 meses nos demais.

Existem dois estudos que além de fornecer informações sobre a progressão da DRC no TR, realizaram comparação direta destas com a progressão da DRC em rins nativos. O primeiro, publicação de 2003, encontrou no TR redução do ClCr de 1,9 ml/min/ano e em rins nativos de 6,6 (Djamali 2003). O segundo, de 2007, observou progressão de – 2,2 e – 6,3 ml/min/ano nas populações de transplantados renais e de portadores de DRC em rins nativos, respectivamente (Kukla 2007). Uma explicação para a diferença encontrada seria a carga de risco para progressão de DRC existente na população com DRC - RN e DRC – TR. No estudo de Kukla e Cols., o grupo de portadores de DRC em rim nativo apresentava função renal basal pior ($53,3 \times 69,7$ ml/min, $p < 0.0001$), pressão arterial média mais alta (104×100 mmHg, $p = 0.01$) e maior proteinúria ($1,6 \times 0,7$ g/24 horas, $p < 0.0001$) em relação aos transplantados renais. Outras possibilidades seriam: 1- efeito dos imunossupressores utilizados no TR contra a doença de base (a etiologia da DRC na população TR no estudo de Kukla e Cols. foi 37% e em Djamali e Cols. 2003, 33%); 2- efeito antiinflamatório dos imunossupressores; 3- iguais taxas de filtração glomerular podem significar diferentes características anátomo-patológicas e portando diferentes evoluções de DRC; e 4- efeito do doador: no TR, quando o doador é mais jovem, tem capacidade funcional que vai além das necessidades do receptor, o mesmo pode ocorrer quando receptor feminino recebe rim de doador masculino e quando receptores de menor massa corpórea recebem rins de doadores maiores.

5.3. Fatores Relacionados com DRC após o Transplante

A TFG alcançada após o transplante e a subsequente velocidade de redução podem estar associadas a diversos fatores relacionados ao doador e ao receptor, e a eventos pós-transplante (Chapman 2005). Porém, o conjunto de fatores que determina a função renal precoce não é idêntico àquele que determina a função renal tardia (Prommool 2000). O papel dos fatores de risco para a progressão de DRC em rins nativos não está bem estabelecido na evolução da função do enxerto (Woo 2005).

Grande quantidade de variáveis pré-transplante, de caráter imunológico e não imunológico foram relacionados a maior risco de perda do enxerto; são exemplos: tempo longo em diálise antes do transplante (Meier- Kriesche 2002), receptor da raça negra (Isaacs 1999), tempo de isquemia fria prolongado, maior grau de sensibilização imunológica prévia (traduzido em PRA elevado) e incompatibilidade HLA (Terasaki 2004). Além disso, uma série de características do doador também mostrou maior risco de pior função do enxerto: idade avançada, sexo feminino, doador falecido (em relação a doador vivo) (Port 2005), morte por doença cerebral (AVC ou trauma) (Pratschke 2004), doador portador de hipertensão arterial e diabetes (Ojo 2000), maior creatinina na retirada do rim (quando doador falecido) e retirada do rim com coração parado (Weber 2002, Doshi 2007). Eventos pós transplante como NTA (Quiroga 2006), exposição a drogas nefrotóxicas, infecção pelo citomegalovírus (Opelz 2004), pielonefrites de repetição (Dupont 2007), episódios de rejeição aguda (Meir-Kriesche 2000), e recorrência da doença de base (Briganti 2002, Requião-Moura 2007) também estiveram implicados em risco aumentado de perda do enxerto.

A maioria dos estudos que avaliou essa grande quantidade de fatores de risco teve como desfecho principal a perda do enxerto, e não a função renal estimada em determinado período pós-transplante. Poucas publicações avaliaram fatores de risco para pior função renal em curto prazo, e menos estudos ainda o fizeram em longo prazo. Nosso estudo indica que fatores relacionados ao doador podem determinar melhor ou pior função ao final de um ano do transplante. Assim, doador feminino representou em nossa amostra risco 21% maior de IRC (clearance de creatinina < 60 ml/min) um ano após o transplante, doador falecido risco 32% maior, e doador com idade superior a 50 anos risco 33% maior de IRC após um ano. Em concordância, em outros dois estudos que avaliaram fatores de

risco para pior função renal em curto prazo, estiveram relacionados com pior TFG, entre outros fatores, doador feminino e doador com idade avançada (Gourishankar 2003, Keith 2005). Essa ocorrência pode ser explicada pela menor “dose de néfrons” ofertada, como descrito por Brenner e Cols. (Brenner 1993). Depois desse, outros estudos associaram, sob a mesma hipótese, menor sobrevida do enxerto em receptores com mais de 100 kg e em transplantes com baixas razões peso do doador/ peso do receptor e volume do rim/ peso do receptor (Brenner 1992, Kim 2001, Saxena 2004). A influência negativa do doador falecido em relação ao doador vivo sobre a função renal precoce pode ser explicada principalmente pela lesão de isquemia e reperfusão e por maiores taxas de atraso da função do enxerto e rejeição aguda (Pratschke 2004, Quiroga 2006). Importante observar que o efeito do atraso da função do enxerto é independente da ocorrência de rejeição aguda como mostrado por Quiroga e Cols. De fato, em nossa análise, o risco maior de IRC em um ano observado com doadores falecidos não pôde ser explicado por maior taxa de rejeição aguda, já que a prevalência desta complicação foi semelhante a dos transplantes com doadores vivos (24,5% de RA em doador falecido e 25,9% em doador vivo).

Entre os pacientes de nosso estudo que ao final de um ano após o transplante apresentavam clearance de creatinina > 60 ml/min, analisamos quais fatores estiveram associados a pior evolução posterior, traduzida em clearance de creatinina < 60 ml/min ao final do terceiro ano. O único fator de risco independente encontrado para esta ocorrência foi rejeição aguda, que há tempo se conhece ser o principal evento pós-transplante associado à nefropatia crônica do enxerto (Almond 1993). Mesmo na era atual de imunossupressão mais potente e taxas mais baixas de RA, a mesma continua sendo importante fator de risco para piora progressiva de função. Além disso, estudos sugerem que o impacto da rejeição aguda na perda em longo prazo do enxerto aumentou nas últimas duas décadas, provavelmente porque a mesma esteja ocorrendo em vigência de imunossupressão mais potente (Meier-Kriesche 2000, Meier-Kriesche 2004).

O fato de que a rejeição aguda em nossa amostra não esteve associada a pior clearance de creatinina no final de um ano, mas influenciou, sim, a perda de função a partir desse ponto pode ser explicada pela discordância entre a função medida em determinado momento e a real saúde do enxerto. Assim como na DRC em rins nativos, a perda progressiva da função renal do enxerto pode ser precedida por um estado de hiperfiltração

em que néfrons remanescentes são capazes de manter a creatinina e a TFG dentro de valores normais (Hunsicker 1999, Chapman 2005). Sabe-se através de biópsias protocolares que os episódios de rejeição aguda (clínica e subclínica) contribuem para o processo de fibrose intersticial precocemente, antes mesmo de se notar alteração na TFG ou na creatinina sérica (Nankivell 2003). De fato, o estudo clássico de Nankivell e Cols. mostraram que 2/3 da fibrose intersticial encontrada ao final de 10 anos apareceu no primeiro ano após o TR, época em que tanto a creatinina sérica quanto a TFG medida por ^{99m}Tc - DTPA não haviam ainda sofrido piora.

6. Conclusões

Conclusões

- Considerando a função do enxerto como sendo a taxa de filtração glomerular (TFG) e estimando-a pela fórmula de Cockcroft-Gault, a média das funções renais dos pacientes desta pesquisa sofreu melhora progressiva até o terceiro mês após o transplante renal.
- Ao final de um ano do transplante, 61,9% dos pacientes apresentavam doença renal crônica estágios 3, 4 ou 5 pela classificação NKF/KDOQI (clearance de creatinina menor que 60mL/min). No terceiro ano, esse percentual foi de 62,7%.
- A velocidade média de perda de função renal a partir do primeiro ano após o transplante renal foi 2,38mL/min.
- Os fatores de risco independentes para IRC (ClCr < 60ml/min) ao final de um ano foram aqueles relacionados ao doador: doador falecido, do gênero feminino e doador com idade superior a 50 anos.
- Rejeição aguda foi o único fator de risco independente encontrado para o aparecimento de IRC entre um e três anos após o transplante renal.
- As funções renais alcançadas ao final do primeiro ano e mais ainda ao final do terceiro ano guardaram relação inversa com a velocidade de perda de função subsequente.
- A melhor correlação com a função renal alcançada ao final do terceiro ano do transplante renal foi a função do primeiro ano. As funções renais do terceiro e sexto meses não apresentaram boa relação com a função em longo prazo.
- Aplicando a classificação da DRC NKF/KDOQI ao final do primeiro ano do transplante renal, observamos que hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia não se relacionaram aos estágios de DRC. Ao contrário, os níveis de hemoglobina foram progressivamente menores e as medidas de proteinúria foram mais altas conforme o avançar dos estágios da DRC.

7. Referências Bibliográficas

- **Abrate M, Zoja C, Corna D, e Cols.** “In progressive nephropathies, overload tubular cells with filtered proteins translate glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation”. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9: 1213-1224.

- **Agodoa LY, Snyder JJ, Kasiske BL, e Cols.** “Renal transplant recipients with good function post-transplant are more likely to die than return to dialysis”. USRDS Presentations, 2004. Disponível on line em www.usrds.org/presentations_2004, acessado em 18/10/2008.

- **Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, e Cols.** “Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil cadaveric kidney transplantation: results at 2 years”. *Transplantation*, 2001; 72: 245-250.

- **Almond PS, Matas A, Gillingham K, e Cols.** “Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients”. *Transplantation*, 1993; 55: 752 -756.

- **Amer H, Fidler ME, Myslak M, e Cols.** “Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival”. *Am J Transplant*, 2007; 7: 2748 – 2756.

- **Anavekar NS, Mc Murray JJV, Velazquez EJ, e Cols.** “Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction”. *N Eng J Med*, 2004; 351: 1285 – 1295.

- **Ballew JR e Fink GD.** “Role of endothelin ETB receptor activation in All induced hypertension: effects of salt in take”. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001; 281: 2218-2225.

- **Bertonia E, Rosatia A, Lartia A, e Cols.** “Chronic Kidney disease is still present after renal transplantation with excellent function”. *Transplant Proc*, 2006; 38: 1024 – 1025.

- **Birkeland SA, Lokkegaard H e Storm HH.** “Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation”. *Lancet*, 2000; 355: 1886-1887.

- **Brenner BM.** “Nephrology Forum: Retarding the progression of renal disease”. *Kidney Int*, 2003; 64:370-378.
- **Brenner BM, Cohen RA e Milford EL.** “In renal transplantation, one size may not fit all”. *J Am Soc Nephrol*, 1992; 3: 162 – 169.
- **Brenner BM e Milford EL.** “Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure”. *Am J Kidney Dis*, 1993; 21: S 66 – S 72.
- **Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, e Cols.** “Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis”. *N Eng J Med*, 2002; 347: 103 -109.
- **Briggs JD.** “Causes of death after renal transplantation”. *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 1545-1549.
- **Bright, Richard.** “Reports of Medical Cases.” Volume II, Londres, 1827.
- **Bruce K.** “Overcoming barriers to long term graft survival”. *Am J Kidney Dis*, 2006; 47 (Suppl 2): S 52- S 64.
- **Canziani MA.** “Doenças Cardiovasculares na Doença Renal Crônica”. Em: Diretrizes Brasileiras de DRC. *J Bras Nefrol*, 2004; 26(3): S 20-S 21.
- **Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, e Cols.** “Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia”. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10(1): 93 – 100.
- **Censo SBN 2008. Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia.** Disponível em www.sbn.org.br, acessado em 20/03/2010.
- **Chade AR, Lerman A, Lerman LO, e Cols.** “Kidney in early atherosclerosis”. *Hypertension*, 2005; 45: 1042 – 1049.
- **Chapman JR, O’Connell PJ e Nankivell BJ.** “Chronic renal allograft dysfunction”. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 3015-3026.
- **Chertow GM, Johansen KL, Lew N, e Cols.** “Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients”. *Kidney Int*, 2000; 57: 1176-1181.

- **Cheung AK, Sarnak MJ, Yang G, e Cols.** “Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO study”. *Kidney Int*, 2004; 65: 2380-2389.
- **Chuang P, Gibney EM, Chan L, e Cols.** “Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation”. *Transplant Proc*, 2004; 36: 1387-1391.
- **Cockcroft DW e Gault MH.** “Prediction of clearance de creatinine from serum creatinine”. *Nephron*, 1976; 16: 31-41.
- **Cohen DJ, Martin LS, Christensen LL, e Cols.** “Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004”. *Am J Transplant*, 2006; 6 (part 2): 1153-1169.
- **Cohen G, Rudnicki R, Deicher R, e Cols.** “Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leukocyte apoptosis”. *Eur J Clin Invest*, 2003; 33: 669 – 676.
- **Coresh J, Astor BC, Greene T, e Cols.** “Prevalence of CKD and decreased kidney function in the US population: third national health and nutrition examination survey”. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41: 1-12.
- **De Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, e Cols.** “Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donors kidneys”. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12: 1538 – 1546.
- **De Jong PE, Verhave JC, Pieto-Sietsma SJ, e Cols.** “Obesity and target organ damage: the Kidney”. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26(4): S21-24.
- **De Nour AK e Shanan J.** “Quality of life of dialysis and transplanted patients”. *Nephron*, 1980; 25:117-20.
- **Deniston OL, Carpentier AP, Kheisley J, e Cols.** “Assessment of quality of life in ESRD”. *Health Serv Res*, 1989; 24(4): 555 – 578.

- **Djamali A, Kendzierski C, Brazy PC, e Cols.** “Disease progression and outcomes in chronic kidney disease and renal transplantation”. *Kidney Int*, 2003; 64: 1800-1807.
- **Doshi MD e Hunsicker LG.** “Short and long- term outcomes with the use of kidneys and liver donated after cardiac death”. *Am J Transplant*, 2007; 7: 122 – 129.
- **Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, e Cols.** “Late recurrent tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux”. *Transplantation*, 2007; 84: 351 – 355.
- **Dussaule J, Tharaux P, Boffa J, e Cols.** “Mechanisms mediating the renal profibrotic actions of vasoactive peptides in transgenic mice”. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11: 5124-5128.
- **Fellström B, Jardine AG, Soveri I, e Cols.** “Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the assessment of Lescol in Renal Transplantation Trial”. *Transplantation*, 2005; 79: 1160-1163.
- **Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, e Cols.** “Proteinuria is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patient”. *Transpl Proc*, 2002; 34: 367.
- **Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, e Cols.** “The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients”. *Transplantation*, 2002; 73: 1345-1348.
- **Fernandez-Fresnedo G, Francisco A, Ruiz JC, e Cols.** “Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients.” *Transp Proc*, 2006; 38: 2402-2403.
- **Fiebiger W, Mitterbauer C e Oberbauer R.** “Health related quality of life outcomes after kidney transplantation”. *Health Quality of Life Outcomes*, 2004; 2:2.

- **Fishman JA e Rubin RH.** "Infection in organ-transplant recipients". *N Eng J Med*, 1998; 338: 1741-1751.
- **Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, e Cols.** "Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970's to the 1990's: the Framingham Heart Study". *Circulation*, 2006; 113:2914-2918.
- **Gambaro G, D'Angelo A, Conte M, e Cols.** "Silent chronic kidney disease epidemic seen from Europe: Designing strategies for clinical management of the early stages". *J Nephrol*, 2005; 18: 123-135.
- **Garg AX, Mamdani M, Juurlink AN, e Cols.** "Identifying individuals with reduced GFR using ambulatory laboratory database surveillance". *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 1433-1439.
- **Gesualdo L, Ranieri E, Monn OR, e Cols.** "Angiotensin IV stimulates PAI-1 expression in proximal tubular epithelial cells". *Kidney Int*, 1999; 56: 461-470.
- **Gill JS.** "Potential advantages and limitations of applying the chronic kidney disease classification to kidney transplant recipients". *Am J Transplant*, 2006; 6: 2821 – 2826.
- **Gill JS, Tonelli M, Johnson N, e Cols.** "The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation". *Kidney Int*, 2005; 68: 2345-2351.
- **Gill JS, Tonelli M, Mix CH, e Cols.** "The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients". *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 1636-1642
- **Girndt M, Sester M, Lester U, e Cols.** "Molecular aspects of T and B-cell function in uremia". *Kidney Int*, 2001; 59 (78): S 206-S 211.
- **Glorieux G, Vanholder R e Lamier N.** "Uraemic retention and apoptosis: what is the balance for inflammatory status in uraemia?" *Eur J Clin Invest*, 2003; 33: 661 – 634.

- **Go AS, Chertow GM, Fan D, e Cols.** “Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization”. *N Eng J Med*, 2004; 351: 1296 – 1305.
- **Goodkin DA, Bragg- Gresham JL, Koenig KG, e Cols.** “Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)”. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 3270-3277.
- **Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, e Cols.** “The stability of the glomerular filtration rate after transplantation”. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2387-2394.
- **Gross CR, Limwattananon C, Matthees B, e Cols.** “Impact of transplantation on quality of life in patients with diabetes and renal dysfunction”. *Transplantation*, 2000; 70: 1736-1746.
- **Hajjar I e Kotchen TA.** “Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000”. *JAMA*, 2003; 290: 199-206.
- **Halimi JM, Buchler M, Al Najjar A, e Cols.** “Respective predictive role of urinary albumin excretion and albumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients”. *Am J Transplant*, 2007; 7: 2775 – 2781.
- **Halimi JM, Laouad I, Buchler M, e Cols.** “Early low grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation”. *Am J Transplant*, 2005; 5: 2281–2288.
- **Halloran PF.** “Immunosuppressive drugs for kidney transplantation”. *N Eng J Med*, 2004; 351: 2715-2729.
- **Hamer RA e El Nahas AM.** “The burden of chronic kidney disease is rising rapidly worldwide”. *Brit Med J*, 2006; 332: 563-564.

- **Hames RA e EL Nahas AM.** “The burden of chronic kidney disease”. *Brit Med J*, 2006; 332: 563-564.
- **Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, e Cols.** “Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival”. *Kidney Int*, 2002; 62(1): 311-318.
- **Held PJ, Brunner F, Okada M, e Cols.** “Five year survival for end-stage renal disease patients in the Unites States, Europe and Japan, 1982 to 1987”. *Am J Kidney Dis*, 1990; 15: 451-457.
- **Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, e Cols.** “Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients”. *N Eng J Med*, 2002; 347: 488 – 496.
- **Hosteler TH, Olson JL, Brenner BM, e Cols.** “Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation”. *Am J Physiol*, 1981; 241: 85-93.
- **Howard RJ, Patton PR, Reed AI. E Cols.** “The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation”. *Transplantation*, 2002; 73: 1923-1928.
- **Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, e Cols.** “Elevated blood pressure and risk of ESRD in subject without baseline kidney disease”. *Arq Int Med*, 2005; 165(8): 923-928.
- **Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, e Cols.** “Features of acute rejection that increase risk for chronic refection”. *Transplantation*, 1999; 68: 1200-1203.
- **Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, e Cols.** “Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study”. *Kidney Int*, 1997; 51: 1908-1919.
- **Hunsicker LG e Bennett LE.** “Acute rejection reduces creatinine clearance (CCr) at 6 months following renal transplantation but does not affect subsequent slope of CCr” (Abstracts do 18º Encontro Anual - ASN:

American Society of Nephrology, 15 a 19 de maio de 1999, Chicago, Illinois). *Transplantation*, 1999; 67: 583.

- **IOTF: International Obesity Task Force, 2008.** “International Obesity Task Force Prevalence Data”. Disponível on line em: *www.ietf.org*, acessado em 11/10/2008.
- **Isaacs RB, Nock SL, Spencer CE, e Cols.** “Racial disparities in renal transplant outcomes”. *Am J Kidney Dis*, 1999; 34: 706 – 712.
- **Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, e Cols.** “Changes in quality of life after renal transplantation”. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32: 93-100.
- **Johnson CD, Wicks MN, Milstead J, e Cols.** “Racial and gender differences in quality of life following kidney transplantation”. *Image J Nurs Scholar*, 1998; 30: 125-130.
- **Jones CA, Mc Quilan GM, Kusek JM, e Cols.** “Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey”. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32: 992-999.
- **Kalil RSN, Hudson SL e Gaston RS.** “Determinants of cardiovascular mortality after renal transplantation: a role for cytomegalovirus?” *Am J Transplant*, 2003; 3: 79-81.
- **Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, e Cols.** “Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic”. *Kidney Int*, 2001; 59: 1498-1509.
- **Kaplan B, Schold J e Meier Kriesche HU.** “Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss”. *Am J Transplant*, 2003; 3: 1560-1565.
- **Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, e Cols.** “The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients”. *Am J Transplant*, 2003; 4: 262 – 269.
- **Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, e Cols.** “Long-term deterioration of kidney allograft function”. *Am J Transplant*, 2005; 5: 1405-1414.

- **Kasiske BL, Shyder JT, Gilbertson DT, e Cols.** “Cancer after kidney transplantation in the United States”. *Am J Transplant*, 2004; 4: 905-913.
- **Kato H, Osajima A, Uezono Y, e Cols.** “Involvement of PDGF in pressure-induced mesangial cell proliferation through PKC and tyrosine kinase pathways”. *Am J Physiol*, 1999; 277: 105-112.
- **Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, e Cols.** “Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL Study”. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 1: 761-767.
- **Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, e Cols.** “Longitudinal follow up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization”. *Arc Int Med*, 2004; 164: 659-663.
- **Keith DS, de Mattos A, Golconda M, e Cols.** “Factors associated with improvement in disease donor renal allograft function in the 1990s”. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 1512 – 1521.
- **Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, e Cols.** “Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease”. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 1959-1965.
- **Keown P.** “Improving quality of life – the new target for transplantation”. *Transplantation*, 2001; 72: 567-574.
- **Kerins DM, Hao Q, Vaughan DE, e Cols.** “Angiotensin induction of PAI-1 expression in endothelial cells is mediated by the hexapeptide angiotensin”. *Clin Invest*, 1995; 96: 2515-2520.
- **Kim YS, Moon JI, Kim DK, e Cols.** “Ration of donor kidney weight to recipient body weight as an index of graft function”. *Lancet*, 2001; 357: 1180 – 1181.
- **Klien V, Johnson RJ, Alpers CE, e Cols.** “Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats”. *Kidney Int*, 1996; 49: 666-678.

- **Kukla A, Adulla M, Pascual J, e Cols.** “CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease”. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; publicação on line de 12/09/2007: doi: 10.1093/ndt/gfm590.

- **Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, e Cols.** “Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States”. *Ann Int Med*, 2007; 146: 177-183.

- **Levey AS, Atkins R, Coresh J, e Cols.** “Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving global Outcomes (KDIGO)”. *Kidney Int*, 2007; 72(3): 247-259.

- **Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, e Cols.** “A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease study group”. *Ann Intern Med*, 1999; 130: 461-470.

- **Levey AS, Eckardt KV, Tsukamoto Y, e Cols.** “Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO)”. *Kidney Int*, 2005; 67: 2089 – 2100.

- **Liu H, Feurer ID, Dwyer K, e Cols.** “The effects of gender and age on health-related quality of life following kidney transplantation”. *J Clin Nurs*, 2008; 17: 82-89.

- **Lok CE, Austin PC, Wang H, e Cols.** “Impact of renal insufficiency on short and long term outcome after cardiac surgery”. *Am Heart Journal*, 2004; 148: 430 – 438.

- **Luke RG.** “Chronic Renal Failure”. Em: Cecil Textbook of Medicine, 22^a Edição. Editora Saunders, 2004. Pp 708-716.

- **Lysaght MJ.** “Maintenance Dialysis Population Dynamics: current trends and long-term implications”. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: S 37-S 40.

- **Madden RL, Mulhern JG, Benedetto BJ, e Cols.** “Completely reversed acute rejection in renal allograft recipients”. *Transpl Int*, 2000; 13: 344-350.
- **Madhan K.** “The epidemic of elderly patients with dialysis-requiring end-stage renal disease in New Zeland”. *J N Zeland Med Assoc*, 2004; 117: 912.
- **Mange KC, Cizman B, Joffe MM, e Cols.** “Arterial hypertension and renal allograft survival”. *JAMA*, 2000; 283: 633 – 638.
- **Mange KC, Feldman HI, Joff MM, e Cols.** “Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors”. *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 187 – 193.
- **Manns B, Johnson JA, Taub K, e Cols.** “Quality of life in patients with end-stage renal disease over time: the impact of dialysis modality and other important determinants”. Institute of Health Economics, Edmonton, Canada, 2002.
- **Marceli D, Stannard D, Conte F, e Cols.** “ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States”. *Kidney Int*, 1996; 50: 1013-1018.
- **Mc Niece J, Poffenbarger TS, Turner JL, e Cols.** “Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents”. *J Pediatrics*, 2007; 150: 640-644.
- **Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA e Kaplan B.** “The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death”. *Transplantation*, 2002; 73: 70-74.
- **Meir-Kriesche HU, Baliga R e Kaplan B.** “Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation”. *Transplantation*, 2003; 75: 1291-1295.
- **Meier-Kriesche HU e Kaplan B.** “Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes”. *Transplantation*, 2002; 74: 1377 – 1381.

- **Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, e Cols.** “Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era”. *Transplantation*, 2000; 70: 1098-1100.
- **Meier-Kriesche HU, Schold JD e Kaplan B.** “Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies?” *Am J Transplant*, 2004; 4: 1289-1295.
- **Meier-Kriesche HU, Schold JD e Srinivas TR.** “Kidney Transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease”. *Am J Transpl*, 2004; 4: 1662-1668.
- **Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, e Cols.** “Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decreased in acute rejection rates over the most recent era”. *Am J Transplant*, 2004; 4: 378-383.
- **Metzeger RA, Delmonico FL, Feng S, e Cols.** “Expanded criteria donors”. *Am J Transplant*, 2003; 3(Supl 4):114-125.
- **Mion-Jr. D, Kohlmann-Jr. O, Machado CA, e Cols.** “V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial”. *Rev Bras Hipert*, 2006; 13(4):256-312.
- **Miskulin DC, Meyer KB, Martin AA, e Cols.** “Comorbidity and its change predict survival in incident dialysis patients”. *Am J Kidney Dis*, 2003; 41(1): 149-161.
- **Miyajima A, Chen J, Lawrence C, e Cols.** “Antibody to TGF- β ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction”. *Kidney Int*, 2000; 53: 2301-2313.
- **Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, e cols.** “Prevalence of obesity, diabetes and obesity related health risk factors”. *JAMA*, 2003; 289: 76-79.
- **Monaco AP, Burke JF, Ferguson RM, e Cols.** “Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from 1997 roundtable discussion”. *Am J Kidney Dis*, 1999; 33: 150-160.

- **Nankivell BJ, Borrows RJ, Chir B, e Cols.** “The Nature history of chronic allograft nephropathy”. *N Eng J Med*, 2003; 349: 2326-2333.
- **Nankivell BJ e Chapman JR.** “The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies”. *Am J Transplant*, 2006; 6: 2006-2012.
- **Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung C, e Cols.** “Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: Longitudinal assessment by protocol histology”. *Transplantation*, 2004; 78: 557-565.
- **NKF/KDOQI. Clinical Practices Guidelines for CKD, 2000.** Guideline 13-I: “Stratification on of the risk for progression of kidney disease and development of cardiovascular disease”; disponível on line em www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines, acessado em 13/04/2008.
- **NKF/KDOQI.** “Clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. Part 2: Background”. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39(2): S32–S36.
- **NKF/KDOQI.** “Clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. Part 4: Definition and Classification of stages of Chronic Kidney Disease”. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39(2): S46 –75.
- **Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, e Cols.** “Health-related quality of life outcomes of sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine A: results of a 2 year randomized clinical trial”. *Transplantation*, 2003; 75: 1277-1285.
- **ONU: Organização das Nações Unidas, 2006.** UNDESA: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Divisão Populacional. “World population aging 2007”. Disponível on line em: www.un.org/esa, acessado em 20/11/2007.
- **O’Hare AM, Feinglass J, Sidawy AN, e Cols.** “Impact of renal insufficiency on short term morbidity and mortality after lower extremity revascularization:

Data from the Department of Veterans Affairs` National Surgical Quality Improvement Program". *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 1287 – 1295.

- **O'Neil WC e Baumgarten DA.** "Ultrassonography in renal transplantation". *Am J Kidney Dis*, 2002; 39: 663 – 678.
- **Ojo AO.** "Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention". *Transplantation*, 2006; 82: 603-611.
- **Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, e Cols.** "Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplantation outcomes". *Am J Kidney Dis*, 2000; 36: 153 – 159.
- **Oliveira MB, Romão JE e Zatz R.** "ESRD in Brazil: Epidemiology, prevention and treatment". *Kidney Int*, 2005; 68: 582-586.
- **Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL, e Cols.** "Impact of cardiovascular renal transplantation on survival in patients listed for transplantation". *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 1859-1865.
- **Opelz G, Dohler B e Ruhenstroth A.** "Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcomes in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report". *Am J Transplant*, 2004; 4: 928 – 936.
- **Ozaki KS, Pestana JOM, Granato CFH e Cols.** "Sequential cytomegalovirus antigenemia monitoring in kidney transplant patients treated with ant lymphocyte antibodies". *Transpl Infect Dis*, 2004; 6: 63 – 68.
- **Pascual M, Theruvath T, Kawai T, e Cols.** "Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation". *N Eng J Med*, 2002; 346: 580-590.
- **Peeters P, Rublee D, Just PM, e Cols.** "Analysis and interpretation of cost data in dialysis: review of Western European literature". *Health Policy*, 2000; 54: 209-227.
- **Pereira BJ.** "Nephrology Forum: Optimization of pre-ESRD care. The key to improve dialysis outcomes". *Kidney Int*, 2000; 57: 351–365.

- **Pestana JOM, Machado PGP e Silva-Jr HT.** “Imunossupressão no transplante renal”. *J Bras Transpl*, 2002; 5: 19-45.
- **Pöge U, Gerhardt T, Palmedo H, e Cols.** “MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients”. *Am J Transplant*, 2005; 5: 1306-1311.
- **Port FK, Dykstra DM, Merion RM, e Cols.** “Trends and results for organ donation and transplantation in the United States”. *Am J Transplant*, 2005; 5: 843 – 849.
- **Pratschke J e Vok HD.** “Brain death associated ischemia and reperfusion injury”. *Curr Opin Organ Transplant*, 2004; 9: 153 – 158.
- **Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, e Cols.** “Time dependency of factors affecting renal allograft survival”. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11: 565 – 573.
- **Pupim LB, Cuprari L, Ikizler TA, e Cols.** “Nutrition and metabolism in kidney disease”. *Semin Nephrol*, 2006; 26: 134 – 157.
- **Quiroga I, Mc Shane P, Koo DD, e Cols.** “Major effects of delayed graft function and cold ischemia time on renal allograft survival”. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21: 1689 – 1696.
- **Raju DL, Grover VK e Shoker A.** “Limitations of glomerular filtration rate equation in the renal transplant patient”. *Clin Transplant*, 2005; 19: 259-268.
- **Rao PS, Schaubel DE, Wei G, e Cols.** “Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation”. *Transplantation*, 2006; 82: 669-674.
- **Rebollo P, Ortega F, Ortega T, e Cols.** “Spanish validation of the “Kidney Transplant Questionnaire”: a useful instrument for assessing health related quality of life in kidney transplant patients”. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2003; 1: 56.

- **Reimer J, Franke GH, Philipp PT, e Cols.** “Quality of life in kidney recipients: comparison of tacrolimus and cyclosporine- microemulsion”. *Clin Transplant*, 2002; 16: 48-54.

- **Requião-Moura LR, Moscoso-Solorzano GT, Franco MF, O, e Cols.** “Prognostic factors associated with poor graft outcomes in renal recipients with post-transplant glomerulonephritis”. *Clin Transplant*, 2007; 21(3):363-70.

- **Resende L, Guerra J, Santana A, e Cols.** “First Year Renal Function as a Predictor of Kidney Allograft Outcome”. *Transp Proc*, 2009; 41(3): 846-848.

- **Rosa EC, Zanella MT, Ribeiro AB, e Cols.** “Obesidade Visceral, hipertensão arterial e risco cárdio-renal: Uma Revisão”. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2005; 49(2): 196-204.

- **Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, e Cols.** “Proinflammatory action of angiotensin II”. *Curr Opin Nephrol Hypert*, 2001; 10: 321-329.

- **Sadeghi HM, Stone GW, Guines CL, e Cols.** “Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction”. *Circulation*, 2003; 108: 2769 – 2775.

- **Sarnak MJ, Greene T, Wang X, e Cols.** “The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study”. *Ann Int Med*, 2005; 142: 342-351.

- **Salvadori M, rosati A, Bock A, e Cols.** “One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-MOST Observational Study”. *Transp Proc*, 2003; 35(8) : 2863-2867.

- **Saxena AB, Buesque S, Arjane P, e Cols.** “Preoperative renal volumes as a predictor of graft function in living donor transplantation”. *Am J Kidney Dis*, 2004; 44: 877 – 885.

- **Schnwelle P, Lorenz D, Tred M, e Cols.** “Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up”. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9: 2134-2141.
- **Sesso R.** “Epidemiologia da insuficiência renal crônica no Brasil”. Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP. 1ª Edição, São Paulo. Editora Manole, 2002. Pp. 1-7.
- **Sesso R, Lopes AL, Thomé FS, e Cols.** “Resultados do censo de diálise da SBN 2007”. *J Bras Nefrol*, 2007; 29:197-202.
- **Sesso R, da Silva CB, Kowalski SC, e Cols.** “Diagnosis care, cardiovascular disease, and costs in end-stage renal disease in Brazil.” *Int J Technol Assess Health Care*, 2007; 23(1): 126-130.
- **Shishido S, Asanuma H, Nakai H, e Cols.** “The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy”. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 1046-1052.
- **SIA/SUS.** Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde, 2007, em www.datasus.gov.br.
- **Sinaika AR, Gómez-Marin O e Prineas RJ.** “Prevalence of significant hypertension in junior high school aged children: the children and adolescent Blood Pressure Program”. *J Pediatr*, 1989; 114: 664-669.
- **Solez K, Colvin RB, Racusen LC e Cols.** “Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN').” *Am J Transp*, 2007; 7(3), 518-26.
- **Solez K, Colvin RB, Racusen LC e Cols.** “Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions”. *Am J Transp*, 2008; 8: 753-760.

- **Suda T, Osajima A, Tamura M, e Cols.** “Pressure induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 through activation of MAP kinase”. *Kidney Int*, 2001; 60: 1705-1715
- **Schwartz A, mengel M, Gwinner W, e Cols.** “Risk factors for chronic kidney allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study”. *Kidney Int*, 2005; 67: 341-348.
- **Tang WW, Ulich TR, Lacy DL, e Cols.** “Platelet derived growth factor BB induces renal tubulointerstitial myofibroblast formation and tubulointerstitial disease”. *Am J Pathol*, 1996; 148: 1169-1180.
- **Terasaki PI e Ozawa M.** “Predicting kidney graft failure by HLA antibodies. A prospective trial”. *Am J Transplant*, 2004; 4: 438 – 443.
- **USRDS: United States Renal Data System, 2000.** Annual data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States.
- **USRDS: United States Renal Data System, 2007.** Annual Data Report: Atlas of chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Chronic Kidney Disease.
- **USRDS: United States Renal Data System, 2007.** Annual Data Report: Atlas of Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Costs of CKD and ESRD.
- **USRDS: United States Renal Data System, 2007.** Annual data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Incidence and Prevalence.
- **USRDS: United States Renal Data System, 2007.** Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Morbidity and mortality.
- **USRDS: United States Renal Data System, 2007.** Annual Data Report: Atlas of Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Transplantation.

- **USRDS: United States Renal Data System, 2007.** Annual Data Report: Atlas of Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Treatment Modalities and International Comparisons.
- **USRDS: United States Renal Data System, 2009.** Annual Data Report: Atlas of Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Transplantation.
- **Vajdic CM, McDonald SP, McCredie RE, e Cols.** “Cancer incidence before and after kidney transplantation”. *JAMA*, 2006; 296: 2823-2831.
- **Vam-Vakas S, Bahner U e Heidland A.** “Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved”. *Am J Nephrol*, 1998; 18: 89-95.
- **Vanholder R e Ringoir S.** “Infectious morbidity and defects of phagocytic function in ESRD: a review”. *J Am Soc Nephrol*, 1993; 3(9): 1541 – 1554.
- **Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, e Cols.** “Estimate risks for developing obesity in the Framingham Heart Study”. *Ann Int Med*, 2005; 143(7): 473-480.
- **Vereerstraeten P, Abramowicz D, De Pauw L, e Cols.** “Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery”. *Transplantation*, 1997; 63: 1739-1743.
- **Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, e Cols.** “Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients”. *Am J Transplant*, 2007; 7: 941-948.
- **Wallen MD, Radhakrishnan J, Appel G, e Cols.** “An analysis of cardiac mortality in patients with new onset end-stage renal disease in New York State”. *Clin Nephrol*, 2001; 55: 101-108.
- **Wang TJ e Vasan RS.** “Epidemiology of Uncontrolled Hypertension in the United States”. *Circulation*, 2005; 112: 1651-1662.

- **Weber M, Dindo D, Demartines N, e Cols.** “Kidney transplantation from donor without a heartbeat”. *N Eng J Med*, 2002; 317: 248 – 255.
- **White CA, Huang D, Akbari A, e Cols.** “Performance of creatinine-base estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review”. *Am J Kidney Dis*, 2008; 51: 1005-1015.
- **Wiland AM, Fink JC, Weir MR, e Cols.** “Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial”. *Transplantation*, 2004; 77: 4422-4425.
- **Wolfe RA.** “Long term renal allograft survival: a cup both half-full and half-empty”. *Am J Transplant*, 2004; 4: 1215-1216.
- **Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, e Cols.** “Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant”. *N Eng J Med*, 1999; 341: 1725-1730.
- **Woo YM, Pereira BJ, Gill JS.** “Chronic kidney disease progression in native and transplant kidneys”. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004; 13: 607 – 611
- **Wright JT, Bakris G, Greene T, e Cols.** “Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease”. *JAMA*, 2002; 288: 2421-2431.
- **Wu C, Evans I, Joseph R, e Cols.** “Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival”. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 3437-3444.
- **Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, e Cols.** “International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality”. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 3510-3519.
- **Yu HT.** “Progression of chronic renal failure”. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 1417-1429.

- **Zadeh KK, Ikizler TA, Block G, e Cols.** “Malnutrition inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences”. *Am J Kidney Dis*, 2003; 42(5): 864 – 881
- **Zatz R.** “Insuficiência renal crônica”. Em: *Fisiopatologia Renal*. 2ª Edição, São Paulo. Editora Atheneu, 2002. Pp283-300.
- **Zatz R, Romão JE, Noronha IL, e Cols.** “Nephrology in Latin America, with special emphasis on Brazil”. *Kidney Int*, 2003; 83: 5131-5134.
- **Zelmer JL.** “The economic burden of end stage renal disease in Canada”. *Kidney Int*, publicação on line em 15/08/2007; doi 10.1038/sj.ki.5002459.

Abstract

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) has been considered one the most important public health problems because their increasing incidence and prevalence, morbidity-mortality and costs. Knowledge about CKD natural history comes from studies in native kidneys and smaller set of data exists in transplanted kidneys. In the initial transplantation era the main cause of graft loss was acute rejection and premature death because infection, both occurring in first year after renal transplantation (RT). In recent transplantation era the impact of these problems were better conducted and long time results is the most important target in follow up after transplant. Therefore, this study was developed with the following objectives: to describe graft function evolution and to determine CKD prevalence after RT, progression rates and risk factors associated with chronic allograft dysfunction.

Patients and Methods: In a retrospectively longitudinal trial we analyzed 669 patients submitted to renal transplantation between 2001 and 2003 in two institutions: São Paulo Hospital and Kidney and Hypertension Hospital, both in Federal University of São Paulo. We evaluated graft function through creatinine clearance (CrCl) estimated by Cockcroft-Gault's equation and CKD progression concept established by NFK. We consider patients with chronic renal failure (CRF) when CrCl was less than 60ml/min. We utilized multivariate analysis by the COX regression methods to identify factor risk to worse renal function.

Results: Graft function (in ml/min) average in 7 days, 1, 3 and 6 months was 47.2 ± 22.7 , 58.0 ± 18.4 , 59.2 ± 16.6 , 57.3 ± 16.1 , respectively, and in 1, 2, 3, 4, and 5 years was 57.8 ± 15.5 , 57.7 ± 15.4 , 57.6 ± 15 , 57.8 ± 16.5 e 56.5 ± 15.9 , respectively. In the other word graft there is an increase in graft function until 3 month after transplant, followed by slow decrease in CrCl. The rate of graft function loss was -2.38 ± 5.72 ml/min from first year after transplant. Chronic renal failure prevalence in one year after transplantation was 61.9%. After 2, 3, 4 and 5 years CRF prevalence was 61.2%, 62.7%, 64.5% e 71.1%, respectively. Rate of renal function loss among patients without CRF after one year was -2.03 ± 5.16

ml/min/year, while in patients with CRF was -2.92 ± 6.48 ml/min/year ($p=0.046$). Patients who presented CRF after 3 years had rate of renal function loss in -1.49 ± 3.52 ml/min/year, while patients without

CRF had 0.62 ± 3.02 ml/min/year (positive slope), $p<0.001$. In multivariable analyze variables related with CFR risk after 1 year were: deceased donor ($p=0.023$), donor age higher than 50 years ($p=0.013$) and female donor ($p=0.039$). Among patients without CRF after one year the only one factor related with CRF development after 3 years was acute rejection ($p=0.025$).

Conclusions: Renal transplanted patients is a specific group patients whit CKD in which there is a initial graft function increase followed by slowly and progressive graft function loss. More than half patients transplanted present CRF as early as one year after transplant. After that, patients present a rate to graft function loss in 2.38 ml/min/year. Graft function after one and three years have an inverse relationship with posterior graft function loss. The independent risk factors for CRF one year after transplant were all related to the donor: deceased donor, female gender and donor aged higher than 50 years. Acute rejection was the only independent risk factor associated to CRF between one and three years after renal transplantation.

Apêndice

Quadro 5: Fórmula Simplificada do MDRD para o cálculo da TFG.

$$\text{TFG} = 186 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203}$$

TFG: em ml/min/1,73m²

Idade: em anos

Cr: creatinina sérica em mg/dl

Para mulheres: TFG= (Resultado) x 0,742

Para afro-americanos: TFG= (resultado) x 1,212

Title:

Chronic Kidney Disease (CKD) Related Clinical Factors After Kidney Transplantation.

Author:

Farid Samaan¹, Lúcio Roberto Requião-Moura¹, Helady Sanders², Kikumi Suzete Ozaki¹, Niels Olsen Saraiva Câmara¹, Alvaro Pacheco-Silva¹.

1. LICE – Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental. Nephrology Division. Federal University of São Paulo. São Paulo, Brazil.

2. NIEPEN – Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia. Federal University of Juiz de Fora. Minas Gerais, Brazil.

Adress to Correspondence:

Alvaro Pacheco-silva. MD. PhD.

Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo.

Rua Botucatu 740, Vila Clementino, 04023-900. São Paulo – SP. Brasil.

Tel.: +5511 55764242. Fax: +5511 55739652;

E-mail: apacheco@nefro.epm.br

Key Words: Graft function, chronic kidney disease, chronic allograft dysfunction, creatinine clearance.

Words Count: 3,713

Abstract:

Background: Great importance has been given to long term kidney graft survival, being graft loss preceded by slow and progressive decrease in kidney graft function. **Methods:** aimed to identify prevalence and risk factors related to chronic kidney disease (CKD) according K/DOQI – NKF classification. In Herein we analyzed in a historical cohort study the evolution of 669 patients submitted to kidney transplant after 1 and 3 months of the transplantation. Stage 3, 4 or 5 CKD in chronic allograft dysfunction (CAD) definition were grouped. **Results:** In this cohort predominated patients who received kidney from living donor (75%). Acute rejection prevalence was 25.7 % and delayed graft function was 12.5 %. After 1 year of transplantation 61.9 % of the patients presented CKD stages 3, 4 or 5, defined as creatinine clearance (CrCl) $\leq$ 60 ml/min. Among patients who presented good target function in 1 year after transplantation, 14.7% presented CrCl $<$ 60mL/min after 3 years. In multivariable analysis risk factors associated with 1-yr-CAD were donor age $>$ 50 years (RR=1.33, $p=0.013$), deceased donor (RR=1.32, $p=0.023$) and graft from female donor (RR=1.21, $p=0.039$). Among patients without CKD stage 3, 4 or 5 in 1 year after transplantation, only acute rejection interfered with the CAD risk 3 years after transplantation (RR=1.94, $p=0.025$). **Conclusion:** The independent risk factors for CKD stage 3, 4 or 5 in one year after kidney transplantation were related with donor characteristics: age, gender and type (deceased or living donor), being related with higher risk age older than 50 years, female donor and deceased donor. Acute rejection episode was the only independent risk factor found for CKD emergence three years after renal transplantation.

Introduction

The introduction of new immunosuppressive drugs and anti-infective prophylaxis have reduced acute rejection (AR) prevalence and some opportunistic disease, as a consequence, graft and patient survival during the first year have improved (1). Thus in actual transplant era greater importance has been given to long term results. Despite to excellent results in early outcome this improvement has not been associated by a similar improvement in long term graft survival. The most important causes of graft loss after one year are death with a functional graft, especially death from cardiovascular disease, malignant, or infectious disease, and loss by chronic renal dysfunction named in past as chronic allograft nephropathy (1-2). Thus, actual transplanted patient survival depends of the malignant disease emergence and mainly cardiovascular disease (3-4), while censored by death graft survival depend on chronic allograft dysfunction. Chronic allograft dysfunction (CAD) can be considered as *de novo* chronic kidney disease (CKD) form (5). The paradox between better results in early time post transplantation and not modified results in long term is not well understood, but may be partly explained by the in recipients and donor characteristics; side effect of different immunosuppressive drugs; and variables related of immunological host response, as well graft response to different injury after transplantation (6).

Most studies with transplanted patients have focused outcomes as AR and patients or graft survival. That is why one of the main quality markers in renal transplantation has been one year graft survival. However when one trial defines graft survival as the only outcome, important information is left to one side: how is “renal graft health”? It is known that level of serum creatinine achieved one year after transplantation is a good predictor of long term (7), but the isolated level of serum creatinine is not able to inform the “quantity of function” each graft offers to patients. For this reason, the assessment of renal allograft function is of major importance in kidney transplant recipient clinical management, and also as an outcome measure in clinical trials. Beyond to be necessary a measure of “renal graft health” as a clinical outcome, renal function measure may be used to classified patients according intervals of function. In addition it would be possible to apply a concept extracted from studies about

chronic kidney disease native kidneys (8-9): concept of progression. By definition, chronic renal disease has an irreversible and progressive profile.

Several studies identified factors related to chronic kidney disease (CKD) progression in native kidneys and it demonstrated that aggressive treatment or control of those factors were able to delay kidney function deterioration (8-13). The knowledge of chronic graft dysfunction development and which variables are related with graft loss progression is essential to improve long term results in transplanted patients. Since 2005 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) foundation addressed by NKF (National Kidney Foundation) has emphasized that renal transplanted patient should be evaluated as a high risk to CKD patient (14-15). Studies about CKD progression and its risk factors in renal transplanted population are scarce. In here, we defined CKD prevalence in a group of kidney transplanted patients and we identified clinical characteristics related with CKD in kidney graft.

Patients and Methods

An observational and longitudinal study was performed with patients submitted to kidney transplantation from Jan/01 to Dec/03 in Transplant Service to Nephrology Division of Federal University of São Paulo. Inclusion criteria were: patients had to be formally following up post-transplant in our institution, older than 18 years and not be participating in another clinical protocol. In this way, 669 patients were considered eligible.

Graft function evaluation and classification and outcomes

Glomerular filtration rate (GFR) was estimated by creatinine clearance (CrCl) calculated by Cockcroft-Gault formula and expressed in mL/min (16). For CKD stage classification we used the criteria established by National Kidney Foundation (NKF) published in K/DOQI. According this classification CKD stage 1 occurs in patients who have $\text{CrCl} \geq 90\text{mL/min}$ and stage 2 in patients who have CrCl between 60 and 89mL/min. In both stages, patients have to present any renal disease markers as proteinuria, dysmorphic hematuria or change in any examination

image. Stage 3, 4 and 5 are characterized by CrCl from 59 to 30mL/min, 29 to 16mL/min and less than or equal to 15mL/min, respectively (17). Stage 3, 4 or 5 can be classified too as chronic renal insufficiency. In here, we classified transplanted patients with chronic renal insufficiency (CrCl < 60mL/min) as chronic allograft dysfunction (CAD).

All patients were classified in CKD stage according level from the graft function calculation and we could determine the prevalence of each stage in defined periods annually, between 1 and 5 years after the transplantation. Renal function curves were performed along time for transplantation, whereas the following times: 7 days, 1, 3 and 6 months, 1, 2, 3, 4 and 5 years. The graft function curves were compared according to the main variables of interest in clinical studies. These variables were defined by univariable and multivariable analysis for the development CAD risk after transplantation, that is, occurrence of CKD stages 3, 4 or 5.

Primary outcome was the risk of developing CAD after one year of transplantation. We include all patients of the sample who have achieved one year of follow up and we divided the groups in accordance with their CrCl. Patients with CrCl less than 60mL/min after one year of transplantation were classified as those that presented CAD. The main clinical variables were submitted to univariable and multivariable analysis to identify which of them were related to the risk of developing CAD 1 year after the transplantation. This first outcome was classified as 1-yr-CAD. The secondary outcome was the risk of developing CAD after three years of transplantation. To this end, were included only patients with CrCl greater than or equal 60 mL/min at the end of one year and identify the variables related with the risk of developing CAD the end of three years. Here, the univariable and multivariable analysis were repeated the same way as described above. This secondary outcome was classified as 3-yrs-CAD. Having identified the variables related with 1-yr-CAD and 3-yrs-CAD, graft function curves were performed in accordance with each of these variables.

Statistical Analysis:

For univariable analysis the followed variables were considered: recipient age and gender; donor age, gender and type (deceased or living); time on dialysis, acute rejection (AR)

episode presence, proteinuria and Cytomegalovirus (CMV) infection. These variables were defined due to a pilot study with a partial analysis, carried out in data collection period (not presented) which demonstrated that these variables would be related with graft function after one year of transplantation. Categorical variables were converted in continuous. Median values were used in our cohort as cut off for recipient age and time in dialysis. For donor age we used 50 years as cut off, because this age defines expanded donor criteria. Regarding the proteinuria the value of positivity in urinary test utilized in our service was used: 0.3 g/L.

A ratio of prevalence to calculate the risk estimations for univariable analysis was performed. The multivariable analysis was performed by binary logistic regression stepwise forward. Mean were compared by *t*-test or Mann-Whitney according normal or non normal distribution and event prevalence were compared by X-Square or Fischer exact test according event number in each group (in a 2x2 table). The software used for graphs performance was Prism® and for statistical analysis was SPSS® 12.0 for Windows. Statistical significance was considered when *p* value was less than or equal to 0.05, within a confident interval in 95%.

Results

The most important characteristic in these patients was that more frequently patients received grafts from living donors, 75%, and immunosuppressive schedule predominantly based on Steroid (99.9%), Cyclosporin (69.7%) and Azathioprine (52.8%). Only 22.3% of patients received some induction protocol therapy. Other details about demographic data are presented in table 1. The most important transplant adverse events were: delayed graft function – 12.5%; acute rejection – 25.7%; and CMV infection – 13.0%. Not censored by death one year graft survival was 92.5%, in mean follow up time was 42.3±19.2 months. All patients were classified according k-DOKI to CKD stage and frequency of each CKD stage according time post transplant is shown in figure 1. Interesting to note that after 1 year post transplant, 61.9% of patients presented CrCl less than 60mL/min (CKD 3, 4 or 5), and this rate was 71.1% after 5 years. In here, CKD 3, 4 or 5 was called to chronic allograft dysfunction (CAD). In fact, 3 to 5 CKD stage

means *de novo* chronic renal insufficiency. In this way primary outcome (1-yr-CAD) prevalence was 61.9%.

Initially it was analyzed the risk to CAD development one year after transplantation. In univariable analysis (table 2) variables strongly associated with 1-yr-CAD were gender of recipients and donors, donor type and age, AR, proteinuria and CMV infection. Female recipients had a 1-yr-CAD risk 16% higher than male (RR=1.16, CI95%=1.05-1.26, p=0.007) and patients who received graft from female donor had a 1-yr-CAD risk 30% higher than patients who received graft from male donor (RR=1.30, CI95%=1.19-1.39, p<0.001). Kidneys grafts from deceased donors were related with increase in 22% on 1-yr-CAD risk (RR=1.22, CI95%=1.07-1.39, p=0.005) and which donors had more than 50 years a 1-yr-CAD risk 31% higher than donor younger than 50 years old (RR=1.31, CI95%=1.15-1.48, p=0.001). A first year post-transplantation acute rejection episode increased 1-yr-CAD risk in 15% (RR=1.15, CI95%=1.01-1.32, p=0.004), while proteinuria increased in 15% (RR=1.15, CI95%=1.02-1.32, p=0.038) and Cytomegalovirus infection in 31% (RR=1.31, CI95%=1.14-1.51, p=0.002). The other variables were demonstrated in table 2. In multivariable analysis only characteristic related with donors were associated with 1-yr-CAD risk. Donors older than 50 years were related with increased on 1-yr-CAD risk in 33% (RR=1.33, CI95%=1.06-1.68, p=0.013), while deceased donors in 32% (RR=1.32, CI95%=1.03-1.69, p=0.023) and grafts from female donors males in 21% (RR=1.21, CI95%=1.02-1.36, p=0.039).

The figure 2 demonstrates an actuarial graft function curve according variables related with 1-yr-CAD risk in multivariable analysis: age, gender and donor type. In 2.A curve it was possible to evaluate that patients who received grafts from donor older than 50 years presented worse CrCl as early as 7 days post-transplant (43.8 ± 20.1 vs. 48.2 ± 23.3 mL/min, p=0.030) and this difference was maintained significantly until the fifth year (46.4 ± 16.7 vs. 57.4 ± 16.8 mL/min, p=0.006). Related to donor gender differences in graft function (2.B) were observed from the first month after transplantation, being favorable for patients who received grafts from male donors, 61.77 ± 19.1 vs. 55.7 ± 17.4 mL/min (p=0.001) and this difference was significant until to 2 years after transplantation: 58.1 ± 19.1 vs. 54.3 ± 17.3 mL/min, p=0.013). The

CrCl in patients who received grafts from deceased donors (2.C) were significantly lower when compared to which that received from living donor at 7 days after transplant (21.7 ± 16.1 vs. 55.0 ± 18.3 , $p < 0.001$) until 2 years (52.5 ± 16.7 vs. 56.9 ± 18.4 , $p = 0.004$). With 3, 4 and 5 years there have no differences in statistically analyze.

Among patients who had a good function (CrCl higher than or equal to 60mL/min) in one year after transplantation, 14.7% developed secondary outcome, in other words these patients evaluated with progressive graft loss function and presented 3, 4 or 5 CKD stage in 3 years after transplantation. After then factors had association with CrCl less than 60mL/min after 3 years transplantation in patients who had CrCl greater than 60mL/min after 1 year was evaluated: 3-yrs-CAD risk (table 3). In univariable analysis male recipients presented reduction in 23% to 3-yrs-CAD risk when compared with female ($RR = 0.77$, $CI_{95\%} = 0.68-0.88$, $p < 0.001$). The remaining pre transplantation variables did not present the same profile observed at the end of 1 year. Post transplantation clinical variables which presented interference in 3-yrs-CAD risk were acute rejection and proteinuria. Episode of AR increased in 34% 3-yrs-CAD risk ($RR = 1.34$, $CI_{95\%} = 1.15-1.52$, $p < 0.001$), while proteinuria increased this risk in 20% ($RR = 1.20$, $CI_{95\%} = 1.04-1.38$, $p = 0.018$). In the other hand, in multivariate analysis acute rejection was only variable related with 3-yrs-CAD risk development. Patients who presented any acute rejection episode had a 94% major risk when compared to patients did not have it ($RR = 1.94$, $CI_{95\%} = 1.08-3.24$, $p = 0.025$).

In figure 3 are demonstrated differences in graft function curves in accordance with AR occurrence. These differences were statistically significant in all evaluated periods with worse performance, as expected, among patients who had acute rejection. After 3 years post transplantation CrCl in no-AR patients was 58.6 ± 15.8 while in patients who had AR CrCl was 49.1 ± 19.6 mL/min ($p < 0.001$). This difference persisted significantly after 4 years (57.1 ± 20.2 vs. 47.5 ± 20.6 mL/min, $p < 0.001$) and 5 years post-transplantation (57.9 ± 16.5 vs. 49.5 ± 18.5 mL/min, $p = 0.012$).

Discussion

The majority of clinical and epidemiological studies in transplanted population along time have used AR prevalence or one year graft survival as primary outcomes. Currently, one year graft survival has been around 95% and many centers aim reach 95% as five years graft survival. In addition, modern immunosuppression caused a dramatic impact on reducing AR prevalence. Despite these results, with a small number of exceptions (18-19), renal function at time points like as one or five years after transplantation has rarely been assessed in recent publications. Data from registry surveys, observational studies and single centers studies (20-23) have reported one year serum creatinine level as a significant predictor of renal graft survival. Thus, renal function at one year post transplant was studied as one of the most important predictors (20, 23). It seems logical that analysis function graft idea is increasingly widespread, because graft survival rate not certify as “renal graft health”. That is, is not only necessary that transplanted patient has a functional graft, but it is important measure how much.

The relationship between the renal function measure and long term clinical outcomes in not transplanted patients is already well established. In an important study with more than 1 million people included, Go et al established a strong association between renal function ratio and death from any cause, cardiovascular event and rate of hospitalization (24). Based on knowledge that CKD is progressive and renal function loss is linked with co morbidities and clinical outcomes, NFK began to classify patients with kidney diseases in accordance with GFR levels in five categories (15). Epidemiologic trials that evaluate the relationship among clinical and epidemic variables with CKD progression and clinical trials in transplanted population have used rarely this classification. Here, NFK classification was applied in a transplanted patient cohort. Thereafter it was possible to establish variables related with CKD developing risk and CKD progression.

Renal function use in clinical trials outcome and NFK classification use in clinical practice are limited because of difficulty in GRF measuring. There is no doubt that GRF is a more

important measure of renal function. Inulin clearance, radiopharmaceuticals measure like as iothalamate or EDTA are considered gold standard but they are clumsy and complex to measure accurately (25-28). Therefore, it is more practical and feasible to use of equations based on easily measurable factors such as weight, height and serum creatinine. In here CrCl calculated by Cockcroft-Gault's equation was utilized to GFR estimate (16). The choice of Cockcroft-Gault in relation to MDRD was justified by the difficulty to classify patient ethnicity in this sample who is a very mixed population.

The GFR achieved after kidney transplant and subsequent reduction rate according time post transplantation may be associated to different factors related with recipient, donor and post-transplantation events (28-30). However, the set of factors which determines early kidney function is not similar to which determine late kidney function. The role of risk factors to CKD progression in native kidneys is not established in kidney transplanted patients (30). Some pre transplantation variables classified as immunologic or non immunologic profile were related to graft loss risk and CAN, as examples: time in wait list (31); black recipient (32); prolonged cold ischemia time, immune sensitization history pre-transplantation and HLA incompatibility (33). In addition some donor characteristics also showed a higher risk of worse outcomes: advanced age, female gender, deceased donor (34); cause of death by cerebral vascular accident (35-36); donor with hypertension and diabetes (37); serum creatinine level in deceased donor and non-heart beating donor (38-39). Post-transplantation events as delayed graft function (40), exposure to nephrotoxic drugs, CMV infection (41), urinary infections (42), acute rejection episodes (43) and recurrence of glomerulonephritis (44-45) is also involved in graft loss risk.

Studies that evaluated these risk factors had as the main outcome graft loss, not estimated kidney function in a given post transplantation period. Few studies evaluated risk factors to poor kidney graft function in the short term, and fewer studies still made in long term. In herein we identified that only donor related characteristics had correlation with graft function in one year after transplantation. Thus, in our sample female donor was related with a higher CAD risk, as well as deceased donor and donor older than 50 years old age. In agreement two other studies that evaluated risk factors for inferior kidney graft function in the short term

correlated female donor and donor with advanced age with worse glomerular filtration ratio (46-47). As described by Brenner et al these results could be explained by lower nephron mass (48). In accordance with this hypothesis other studies associated lower graft survival in receptors with more than 100 kg and transplants with low donor weight and recipient weight ratio and volume of kidney and recipient weight ratio (49-51).

The relationship between donor and recipient gender and anthropometric characteristics with long term renal graft function reinforces the idea that there is an association between nephron supply and recipient metabolic demand (49). That is, the renal graft health is not limited only to interface of host immune response to graft or graft response through the expression of inflammatory or pro fibrotic genes (6). It is known that women have a smaller numbers of nephron when compared to men. In this trial, kidney from female donor was an independent factor related with worse one year graft function. This influence detected here and confirmed by another publication (46) places light on the importance in relationship of the amount renal mass transplanted and recipient metabolic demand.

Deceased donor negative influence while compared with live donor in early graft function is explained mainly by ischemia and reperfusion injury, clinically presented as delayed graft function and higher incidence to AR (35-40). It is important to note that the effect of delayed graft function is independent to AR occurrence, as shown by Quiroga et al (40). In our analysis the risk to 1-yr-CAD observed among patients who received graft from deceased donor cannot be attributed to acute rejection because AR incidence was similar in deceases and live donors (24.5% versus 25.9%).

We had special interest in evaluated which factors were associated with graft function loss among patients who presented a good function in one year after transplantation. For this patients who achieved CrCl more than or equal to 60mL/min after one year were analyzed to identify factors related with graft function loss between one and three years after transplantation. The only independent risk factor found was AR occurrence that is known as the main post-transplantation event associated to CAD (52). Even with the current

immunosuppressive therapy and lower AR incidence it is still an important risk factor for CAD. In addition, studies suggest that AR impact in long term graft loss by CAD increased in the last two decades (43, 53). Why AR influence in three years graft function, but not in one year? This point may be explained by discordance between the graft function measure in AR time and the actual graft health. Similar with what occur in CKD in native kidneys gradual decline in kidney function may be preceded by a hyper filtration state while remaining nephrons are capable of maintaining the serum creatinine and glomerular filtration ratio in normal values (13-20). Protocol biopsies based study demonstrated that AR episodes (clinical and subclinical) contribute to early interstitial fibrosis process, even before to note change in glomerular filtration ratio or serum creatinine (5). In fact, the classic study performed by Nankivell et al showed that 2/3 of interstitial fibrosis found in 10 years after transplantation appeared in the first year, time in which markers to graft function (serum creatinine or glomerular filtration ratio measured by ^{99m}Tc – DTPA) had not yet showed worsening.

In conclusion, donor age higher than 50 years, graft from deceased donor and graft from female donor were important factors for chronic kidney disease after one year kidney transplantation and only acute rejection occurrence was associated with the emergence of CKD on the third year when patient had good graft function target in one year after transplantation.

Bibliographic References

1. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf. WJ, Pfaff WW, Srinivas TR, Scornik JC. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplant* 2002; 73: 1923.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term allograft survival: Have we made significant progress or is time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004; 4:1289.
3. Bruce K. Overcoming barriers to long term graft survival. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Suppl 2): S52.
4. Kasiske BL, Shyder JT, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905.
5. Nankivell BJ, Borrows RJ, Chir B, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The Nature history of chronic allograft nephropathy. *N Eng J Med* 2003; 349: 2326.
6. Pascual M. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Eng Med* 2002; 346: 580.
7. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR and Kaplan B. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates Over the Most Recent Era. *Am J Transplant* 2004; 4; 378.
8. Brenner BM. Nephrology Forum: Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 2003; 64:370.
9. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1417.
10. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, De Jong P, De Zeeuw D, Remuzzi G, Kamper A-L, Levey AS for the AIRPD Study Group. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1959.
11. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen Py, Zhang WR, Liang M, Guo ZJ, Jiang JP. Renoprotection of Optiaml Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: A Randomized Controlled Study of Benazepril and Losartan in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1889.

12. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek A, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results From the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288: 2421.
13. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschanv PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Intern* 1997;51: 1908.
14. Levey AS, Eckardt KV, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease – Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089.
15. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2007; 72(3): 247.
16. Cockcroft DW e Gault MH. Prediction of clearance de creatinine from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31.
17. NKF/KDOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. Part 4: Definition and Classification of stages of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S46.
18. Abele R, Novick AC, Braun WE, Steinmuller D, Buszta C, Greenstreet R, Hinton Joanne. Long-term results of renal transplantation in recipients with a functioning graft for 2 years. *Transplantation* 1982; 34:264.
19. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira JG. The changes in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1636.

20. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311.
21. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62: 1848.
22. Siddiqi N, McBride MA, Hariharan S. Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long-term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. *Kidney International* 2004; 65: 1906.
23. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Jeremy C, Dussol B, Fritsche L, Klien V, Lebranchu Y, Oppenheimer F, Pohanka E, Tufveson G, Bertoni E. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006; 81: 202.
24. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351: 1296.
25. Garnetr Ej, Parsons V, Veall N. Measurement of GFR in man using 51Cr EDTA complex. *Lancet* 1967; 1:818.
26. Carlsen JE, Moller ML, Lund JO, Trap-Jensen J. Comparison of four commercial 99mTc(Sn) DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med* 1980; 21: 116.
27. Sigman Em, Elwood CM, Knox F. Measurement of GFR in man with sodium iothalamate 131-I. *J Nucl Med* 1965; 7:60.
28. Chapman JR, O'Connell PJ e Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015.
29. Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 565.
30. Woo YM, Pereira BJ, Gill JS. Chronic kidney disease progression in native and transplant kidneys. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 607.
31. Meier-Kriesche HU e Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74: 1377.

32. Isaacs RB, Nock SL, Spencer CE, Connors AF Jr, Wang XQ, Sawyer R, Lobo PI. Racial disparities in renal transplant outcomes. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 706.
33. Terasaki PI e Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies. A prospective trial. *Am J Transplant*, 2004; 4: 438.
34. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2005; 5: 843.
35. Pratschke J e Vok HD. Brain death associated ischemia and reperfusion injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2004; 9: 153.
36. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors. *Am J Transplan*, 2003; 3(Supl 4):114.
37. Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Dickinson DM, Wolfe RA, Port FK, Agodoa LY. Impact of pre-existing donor hypertension and diabetes mellitus on cadaveric renal transplantation outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 153.
38. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambühl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donor without a heartbeat. *N Eng J Med* 2002; 317: 248.
39. Doshi MD e Hunsicker LG. Short and long- term outcomes with the use of kidneys and liver donated after cardiac death. *Am J Transplant* 2007; 7: 122.
40. Quiroga I, Mc Shane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, Darby C. Major effects of delayed graft function and cold ischemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1689.
41. Opelz G, Dohler B e Ruhenstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcomes in solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 928.
42. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation* 2007; 84: 351.
43. Meir-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, Kaplan B. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000; 70: 1098.

44. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Eng J Med* 2002; 347: 103.
45. Requião-Moura LR, Moscoso-Solorzano GT, Franco MF, Ozaki KS, Pacheco-Silva A, Kirsztajn GM, Câmara NO. Prognostic factors associated with poor graft outcomes in renal recipients with post-transplant glomerulonephritis. *Clin Transplant* 2007; 21(3): 363.
46. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2387.
47. Keith DS, de Mattos A, Golconda M, Prather J, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov J, Norman DJ. Factors associated with improvement in deceased donor renal allograft function in the 1990s. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1512.
48. Brenner BM e Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: S 66.
49. Brenner BM, Cohen RA e Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 162.
50. Kim YS, Moon JI, Kim DK, Kim SI, Park K. Ratio of donor kidney weight to recipient body weight as an index of graft function. *Lancet* 2001; 357: 1180.
51. Saxena AB, Buesque S, Arjane P, Myers B, Tan J. Preoperative renal volumes as a predictor of graft function in living donor transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 877.
52. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752.
53. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decreased in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378.

Table 1. Demographic data.

Variables	N=669
Age (years)	39.01±11.82
Gender – male (%)	60.4
CKD Etiology (%)	
Unknown	44.2
Diabetes	22.1
Hypertension	5.8
Glomerulonephritis	11.5
Polycystic Disease	9.9
Others	6.4
Time in Dialysis (months)	31.83±28.10
Age Donor (years)	41.17±11.71
Immunosuppressive Schedule (%)	
Steroid	99.9
Cya/Tac	69.7/31.7
Aza/Mpa/SRL	52.8/38.7/11.2
Indcution	22.3
DD/LD (%)	25.0/75.0
Outcomes (%)	
DGF	12.5
AR	25.7
CMV Infection	13

CKD – chronic kidney disease; Cya – Cyclosporin; Tac – Tacrolimus; Aza – Azathioprine; Mpa – Mycophenolate acid; Srl – Sirolimus; DD – Deceased donor; LD – Living donor. DGF – Delayed graft function; AR – Acute rejection; CMV – Cytomegalovirus.

Table 2. Univariable and Multivariable Analysis to 1-yr-CAD Risk.

Variables	OR	CI95%	P
Univariable Analysis			
Post-transplantation diabetes	0.87	0.70-1.07	0.17
Recipient age (>39 years)	1.07	0.94-1.22	0.14
Time in dialysis (>34 months)	1.11	0.98-1.27	0.09
Acute rejection	1.15	1.01-1.32	0.04
Proteinuria	1.15	1.02-1.32	0.038
Recipient gender (female)	1.16	1.05-1.26	0.007
Deceased donor	1.22	1.07-1.39	0.005
CMV infection	1.31	1.14-1.51	0.002
Donor age (>50 years)	1.31	1.15-1.48	<0.001
Donor gender (female)	1.30	1.19-1.39	<0.001
Multivariable Analysis			
Donor gender (female)	1.21	1.02-1.36	0.039
Deceased donor	1.32	1.03-1.69	0.023
Donor age (>50 years)	1.33	1.06-1.68	0.013

OR – odds ratio; CI – Confident interval; CMV – Cytomegalovirus.

N at Risk – 570.

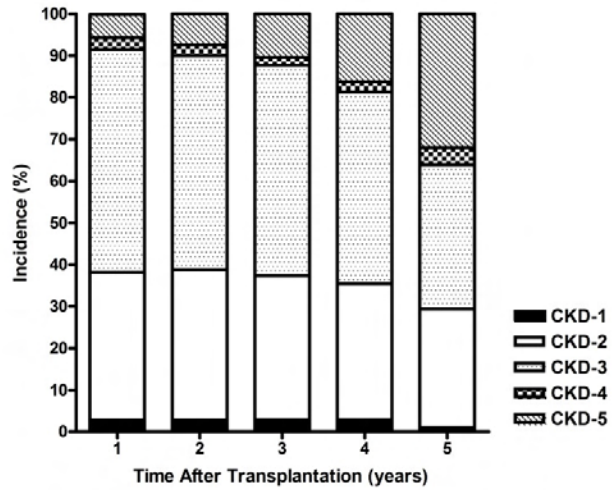
Table 3. Univariable and Multivariable Analysis to 3-yrs-CAD Risk.

Variables	OR	CI95%	P
Univariable Analysis			
Time in dialysis (>34 months)	1.04	0.90-1.19	0.56
Recipient age (>39 years)	1.06	0.93-1.21	0.41
Donor gender (female)	1.09	0.96-1.21	0.22
Post-transplantation Diabetes	0.84	0.67-1.06	0.13
CMV infection	1.17	0.98-1.39	0.12
Deceased donor	1.13	0.89-1.50	0.10
Proteinuria	1.20	1.04-1.38	0.018
Donor age (>50 age)	1.28	1.12-1.46	0.001
Recipient gender (female)	1.23	1.12-1.32	<0.001
Acute rejection	1.34	1.15-1.52	<0.001
Multivariable Analysis			
Acute rejection	1.94	1.08-3.46	0.025

OR – odds ratio; CI – Confident interval; CMV – Cytomegalovirus.

N at Risk – 179.

Figure 1. CKD stage according time after transplantation.



1 year: CKD-1 (2.9%), CKD-2 (35.3%), CKD-3 (53.8%), CKD-4 (2.9%), CKD-5 (5.2%).

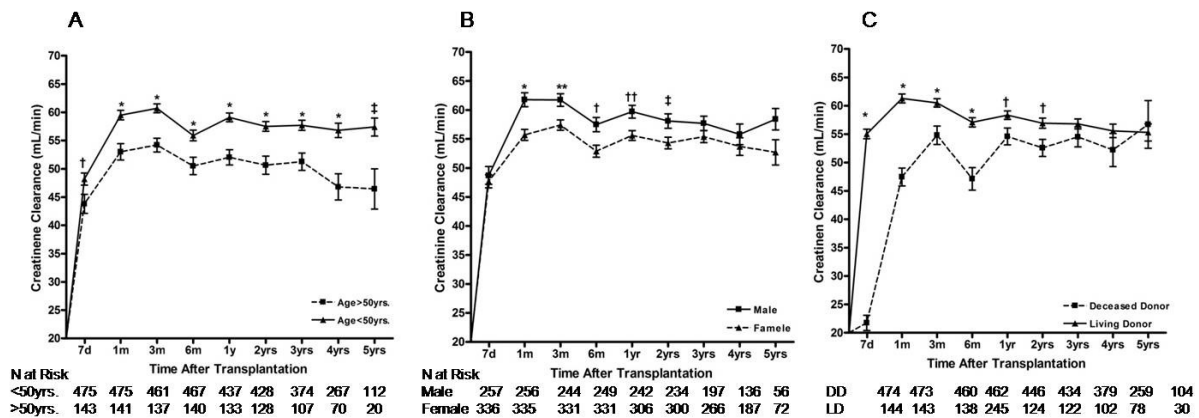
2 years: CKD-1 (2.8%), CKD-2 (36.1%), CKD-3 (50.5%), CKD-4 (2.6%), CKD-5 (7.3%).

3 year: CKD-1 (2.9%), CKD-2 (34.4%), CKD-3 (50.5%), CKD-4 (1.9%), CKD-5 (10.3%).

4 years: CKD-1 (2.9%), CKD-2 (32.6%), CKD-3 (46.2%), CKD-4 (2.4%), CKD-5 (15.9%).

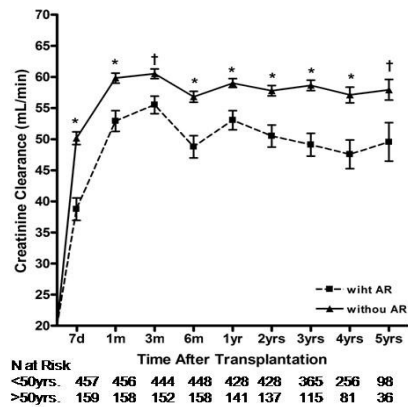
5 years: CKD-1 (1.0%), CKD-2 (27.9%), CKD-3 (34.0%), CKD-4 (4.1%), CKD-5 (33.0%).

Figure 2. Graft function according donor age, gender and type.



2.A. Graft function according donor age. †p=0.03; *p<0.001; ‡p=0.006. **Age<50yrs:** 48.2±23.3 (7d.); 59.5±18.5 (1m.); 60.7±17.0 (3m.); 55.9±20.1 (6m.); 59.1±15.8 (1yr.); 57.5±17.8 (2yrs.); 57.7±17.4 (3yrs.); 56.8±20.6 (4yrs.); 57.4±16.8 (5yrs.). **Age>50yrs:** 43.8±20.1 (7d.); 53.0±17.1 (1m.); 54.2±14.2 (3m.); 50.5±18.1 (6m.); 52.0±15.7 (1yr.); 50.6±18.1 (2yrs.); 51.2±15.7 (3yrs.); 46.8±19.2 (4yrs.); 46.4±16.7 (5yrs.). **2.B.** Graft function according donor gender. *p<0.001; **p=0.002; †p=0.02; ††p=0.005; ‡p=0.013. **Male:** 48.7±24.6 (7d.); 61.7±19.1 (1m.); 61.7±19.6 (3m.); 57.5±19.4 (6m.); 59.7±17.1 (1yr.); 58.1±19.1 (2yrs.); 57.7±17.2 (3yrs.); 55.8±20.7 (4yrs.); 58.4±13.8 (5yrs.). **Female:** 47.7±20.8 (7d.); 55.7±17.4 (1m.); 57.4±16.1 (3m.); 52.9±18.9 (6m.); 55.6±14.9 (1yr.); 54.3±17.3 (2yrs.); 55.4±16.9 (3yrs.); 53.7±20.8 (4yrs.); 52.7±18.5 (5yrs.). **2.C.** Graft function according donor type. *p<0.001; **p=0.004. **Living Donor:** 55.0±18.3 (7d.); 61.2±17.0 (1m.); 60.5±15.6 (3m.); 57.0±17.7 (6m.); 58.3±15.8 (1yr.); 56.9±18.4 (2yrs.); 56.8±17.1 (3yrs.); 55.5±18.9 (4yrs.); 55.3±15.3 (5yrs.). **Deceased donor:** 21.7±16.1 (7d.); 47.4±18.9 (1m.); 54.8±19.0 (3m.); 47.1±23.8 (6m.); 54.5±16.5 (1yr.); 52.5±16.7 (2yrs.); 54.5±17.7 (3yrs.); 52.2±25.7 (4yrs.); 56.7±23.0 (5yrs.). CrCl showed in mL/min.

Figure 3. Graft function according acute rejection occurrence.



Graft function according d acute rejection. *p<0.001; †p=0.002. **Without AR:** 50.1±21.9 (7d.); 59.8±17.2 (1m.); 60.5±16.3 (3m.); 56.8±18.4 (6m.); 59.0±14.9 (1yr.); 57.7±16.8 (2yrs.); 58.6±15.8 (3yrs.); 57.1±20.2 (4yrs.); 57.9±16.3 (5yrs.). **With AR:** 38.3±22.7 (7d.); 52.9±20.8 (1m.); 55.5±17.3 (3m.); 48.7±22.4 (6m.); 53.0±18.5 (1yr.); 50.5±20.8 (2yrs.); 49.1±19.6 (3yrs.); 47.5±20.6 (4yrs.); 49.5±18.5 (5yrs.). CrCl showed in mL/min.