LUIZA DO NASCIMENTO GHIZONI PEREIRA

REJEIÇÃO AGUDA NO TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Epidemiologia, fatores de risco e impacto sobre a função renal

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

São Paulo

2019

LUIZA DO NASCIMENTO GHIZONI PEREIRA

REJEIÇÃO AGUDA NO TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Epidemiologia, fatores de risco e impacto sobre a função renal

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

Orientador:
Prof. Dr. Paulo Cesar Koch Nogueira

Co-orientador:
Prof. Dr. Hélio Tedesco Silva Junior

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

do Nascimento Ghizoni Pereira, Luiza
Rejeição aguda em transplante renal pediátrico: epidemiologia, fatores de risco e impacto sobre a função renal
/ Luiza do Nascimento Ghizoni Pereira. - São Paulo, 2019.
xi, 123f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Programa de pós-graduação em pediatria e ciências aplicadas à pediatria.

Título em inglês: Acute rejection in pediatric kidney transplant: epidemiology, risk factors and impact on glomerular filtration rate.

1. Transplante de rim. 2. Rejeição de enxerto. 3. Epidemiologia. 4. Fatores de risco. 5. Pediatria.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA
E CIÊNCIAS APLICADAS À PEDIATRIA

Chefe do Departamento: Profª. Drª. Ana Lucia Goulart

Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Prof. Dr. Dirceu Solé

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pequenos guerreiros aos quais tenho a honra de servir.

AGRADECIMENTOS

"Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu. É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu."

Ana Vilela

À Deus, pela vida e seus presentes. Por me colocar neste caminho que tanto me fortaleceu.

À minha família, meu porto seguro e grandes entusiastas desta conquista. Em especial ao meu amado companheiro, João Miguel, desta e de tantas outras aventuras, e à minha filha Liz, minha luz, que nasceu em meio a esta jornada e me inspira todos os dias na busca pelo melhor de mim.

Ao Dr. Paulo Koch, pela imensa generosidade na arte de ensinar, pela paciência e pelas fundamentais contribuições em todo o processo de elaboração do trabalho. E ao Dr. Hélio Tedesco, por trazer importantes questionamentos que enriqueceram sobremaneira nosso resultado.

À Suelen Stoppa, Luciana Porini, Luciana Feltran, Marta Maia e Suzana Del Nero, queridas pediatras do Hospital do Rim, que fizeram grande parte do seguimento dos pacientes incluídos na pesquisa e cuja dedicação serve sempre de inspiração na prática clínica diária.

À equipe de nefrologia pediátrica da UNIFESP, com quem tive a oportunidade de aprender e compartilhar conhecimentos.

Aos colaboradores do Hospital do Rim e do programa de Pós-Graduação em Pediatria da UNIFESP, sempre solícitos a nos mostrar o "caminho das pedras" e muitas vezes por também percorrê-lo conosco.

E, em especial, aos pacientes e suas famílias, sem os quais nada disso faria sentido.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

1. FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA 1
2. OBJETIVOS 16
3. MÉTODO 17
4. RESULTADOS 20
5. DISCUSSÃO 28
6. IMPLICAÇÕES PRÁTICAS 36
7. CONCLUSÃO 38
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 39

ANEXOS 53

ANEXO I: Artigo original 53

ANEXO 2: Parecer do CEP 79

APÊNDICES 82

APÊNDICE I: Artigo de revisão 82

APÊNDICE II: Capítulo de livro 107

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – A:Incidência acumulada de rejeição aguda nos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015. B: excluídos pacientes pediátricos com RA borderline 21

FIGURA 2 – Incidência acumulada de rejeição aguda entre os pacientes com diferentes regimes de imunossupressão 22

FIGURA 3 – Incidência acumulada de rejeição aguda entre os pacientes com e sem má aderência documentada 23

FIGURA 4 – Sobrevida do enxerto censurada para óbito nos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015 24

FIGURA 5 – A: Avaliação do impacto dos episódios de rejeição aguda sobre a função renal ao final do seguimento, através do modelo de Equação de Estimações Generalizadas (GEE). B: Análise dos subgrupos “ausência de rejeição aguda”, “rejeição aguda precoce” e “rejeição aguda tardia” 26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Dados clínicos e demográficos dos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015 20

TABELA 2 – *Competing Risk Analysis* dos fatores de risco para rejeição aguda, em pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim, entre 2011 e 2015 22

TABELA 3 – Principais causas de perda de enxerto renal entre pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015 25

TABELA 4 – Fatores associados a perda do enxerto censurada para óbito, em análise uni e multivariada 25

RESUMO

Objetivos: Avaliar a incidência de rejeição aguda nos pacientes pediátricos submetidos a transplante renal, os fatores de risco para este desfecho e seu impacto na sobrevida do enxerto e função renal.

Métodos: Foi realizado estudo de coorte retrospectiva, unicêntrico, incluindo os pacientes pediátricos submetidos a transplante renal entre 2011 e 2015. Os possíveis fatores de risco foram comparados entre os grupos com e sem rejeição aguda e para estimar a influência na função renal ao longo do seguimento, foram avaliados fatores de risco para perda do enxerto e a variação da taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula de Schwartz modificada ao longo do seguimento entre os grupos com e sem rejeição aguda.

Resultados: Coorte composta por 230 pacientes, cuja sobrevida livre de rejeição aguda foi de 72,5% em 1 ano e 54,8% em 5 anos. Os fatores de risco relacionados a este desfecho foram número de incompatibilidades HLA (SHR 1,36 CI 1,14 – 1,63 p=0,001), imunossupressão de manutenção com ciclosporina, prednisona e azatioprina (SHR 2,22 CI 1,14 – 4,33 p=0,018), retardo na função do enxerto (SHR 2,49 CI 1,57 - 3,93 p<0,001), infecção por CMV (SHR 5,52 CI 2,77 – 11,0 p<0,001) e má aderência (SHR 2,28 CI 1,70 – 4,66 p<0,001). A sobrevida do enxerto censurada para óbito em 1 e 5 anos foi de 92,5% e 72,1% e constituíram fatores de risco para perda número de incompatibilidades HLA (HR 1,51 CI 1,07 – 2,13 p=0,01), idade acima de 12 anos (HR 2,66 CI 1,07 – 6,59 p=0,03) e presença de anticorpos reativos contra painel entre 1 e 50% (HR 2,67 CI 1,24 – 5,73 p=0,01). Apesar de não estar entre os fatores de risco para perda, rejeição aguda impactou negativamente sobre a função renal ao final do acompanhamento, com impacto mais desfavorável entre os eventos tardios.

Conclusão: Conclui-se então que rejeição aguda é um desfecho frequente entre estes pacientes, esteve relacionado ao número de incompatibilidades HLA, imunossupressão com ciclosporina, prednisona e azatioprina, retardo na função do enxerto, infecção por CMV e má aderência e, apesar de não se caracterizar nesta análise como fator de risco para perda, traz impacto deletério na função renal a médio prazo.

Palavras-chave: transplante de rim, rejeição de enxerto, epidemiologia, fatores de risco, pediatria

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the incidence of acute rejection in pediatric patients submitted to kidney transplantation, as well as the related risk factors and impact of this outcome in allograft function and survival during follow up.

Methods: Retrospective cohort including all pediatric patients submitted to kidney transplant between 2011 and 2015. The effects of possible risk factors for acute rejection were tested by Competing Risk Analysis. To estimate the impact of this outcome in allograft, we evaluated graft survival adjusted for acute rejection occurrence and variability in the glomerular filtration rate by Schwartz's formula during the follow up.

Results: The cohort included 230 patients, and rejection free survival rate was 72.5% in one year and 54.8% in five years. The risk factors to this outcome were number of mismatches (SHR 1.36 CI 1.14 – 1.63 p=0.001), immunosuppression based on cyclosporine, prednisone and azathioprine (SHR 2.22 CI 1.14 – 4.33 p=0.018), delayed graft function (SHR 2.49 CI 1.57-3.93 p<0.001), CMV infection (SHR 5.52 CI 2.77 – 11.0 p<0.001) and bad-adherence (SHR 2.28 CI 1.70 – 4.66 p<0.001). Death censored graft survival in one and five years were respectively 92.5% and 72.1%, and the risk factors for this outcome were number of mismatches (HR 1.51 CI 1.07 – 2.13 p=0.01), age over 12 years old (HR 2.66 CI 1.07 – 6.59 p=0.03) and panel reactive antibody between 1 and 50% (HR 2.67 CI 1.24 – 5.73 p=0.01). Despite the occurrence of acute rejection did not influence 5 years graft survival, it presented a negative impact on glomerular filtration rate.

Conclusion: Acute rejection is a frequent outcome in our patients, being related to number of mismatches, immunosuppression with cyclosporine, prednisone and azathioprine, delayed graft function, CMV infection and bad adherence, and it has some impact in GFR during follow up.

Keywords: kidney transplantation, graft rejection, epidemiology, risk factors, pediatrics

1. FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

A doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidade estrutural ou funcional dos rins, persistente por mais de 3 meses e com implicações para saúde (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012*). Sua principal causa na população pediátrica varia de acordo com a faixa etária, sendo as anormalidades congênitas dos rins e vias urinárias (CAKUT) a mais prevalente etiologia nas crianças menores, com aumento da proporção de glomerulopatias entre os adolescentes (MASSENGILL SF et al, 2014). Dados epidemiológicos de incidência e prevalência nos estágios iniciais são deficitários. As razões principais são atribuídas à carência histórica de uniformização da definição e classificação de DRC, à sintomatologia discreta da maioria dos pacientes, e às desigualdades assistenciais, o que predispõe ao subdiagnóstico e subnotificação desta condição.

A doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) é determinada por dano renal grave e irreversível, com redução da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 15 ml/min/1.73m^2 de superfície corpórea (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012*). Trata-se de agravo importante de saúde pública, com implicações graves na morbimortalidade na população acometida, além da alta demanda econômica que traz consigo (CAMARGO MFC et al, 2018). Sua frequência na população pediátrica é divergente entre países e regiões, com incidência em torno de 9 casos por milhão de população com idade relacionada (pmarp), variando de números abaixo de 6, até mais de 15 pmrap. A prevalência é em torno de 65 casos pmrap, com oscilação de 18 a 100 pmpar (KRAMER A et al, 2018; HARAMBAT J et al, 2012). No Brasil, em 2012, a incidência e prevalência de pacientes em terapia dialítica foi de 6 e 20 pmarp, respectivamente, sendo compatível com outros países de similar situação socioeconômica (KONSTANTYNER T et al, 2015). No estado de São Paulo, em 2008, é descrita prevalência de 23 casos pmpar de DRCT (KOCH NOGUEIRA PC et al, 2011). Todavia, há possibilidade de que estes dados sejam subestimados mundialmente, pela desigualdade de acesso e carências na assistência à saúde (HARAMBAT J et al, 2016).

Dentre as possibilidades terapêuticas, encontram-se as modalidades dialíticas e o transplante renal, sendo este, o principal alvo de tratamento dos pacientes. Com o transplante renal há aumento na sobrevida, em comparação à manutenção de diálise, independentemente do método dialítico (MC DONALD SP et al, 2004). A principal causa deste benefício se deve a redução do risco cardiovascular (REES L, 2009).

Além do incremento de sobrevida, inúmeros outros benefícios podem ser descritos, variando desde melhoramentos na qualidade de vida (FRANCIS A et al, 2018), aspectos clínicos de crescimento e desenvolvimento (MEKAHLI D et al, 2010), até vantagens econômicas comparando-se as duas modalidades de tratamento de DRCT (CAMARGO MFC et al, 2018).

O primeiro transplante renal bem-sucedido a longo prazo, entre humanos, foi realizado em Boston, em 1954, entre gêmeos idênticos (MERRILL JP et al, 1956). O transplante, como terapia de substituição renal pediátrica, começou a ser realizado na década de 70. Desde então, grandes avanços aconteceram no cenário mundial do transplante (BARRY JM et al, 2006). Houve aumento progressivo no número de procedimentos realizados, com relativa estabilidade desde os anos 2000 (HART A et al, 2018; *NAPRTCS. 2014. Annual Transplant Report)*. Os tratamentos imunossupressores foram otimizados e técnicas de imunogenética começaram a ser aplicadas para avaliação de compatibilidade HLA e presença de anticorpos contra o doador. Se avançou na dessensibilização e, o transplante com tipo sanguíneo ABO incompatível já é uma realidade em diversos centros (WEERD AE et al, 2018).

O Brasil desenvolveu modelos bem-sucedidos de assistência médica pública de alta complexidade, a citar o programa nacional de transplantes, que se destaca internacionalmente e aparece em segundo lugar em número absoluto de transplantes, atrás apenas dos Estados Unidos. Em território nacional, no ano de 2017 foram realizados 5.929 transplantes renais, sendo que 80% provém de doadores falecidos. Em pacientes menores de 18 anos, foram realizados 319 transplantes renais, sendo 90,5% doadores falecidos. Estes dados, reiteram também o papel fundamental que as Organizações de Procura de Órgãos e Tecidos (OPO) desempenham em promover educação continuada da equipe interdisciplinar de assistência ao potencial doador, orientações e estímulo à doação entre a população geral, além de viabilizar os

aspectos logísticos e práticos para que seja realizada a busca e distribuição dos órgãos e tecidos dos doadores falecidos. Em nível nacional, o estado de São Paulo é o mais representativo em número absoluto, com 2108 (35%) transplantes renais e 125 (39%) pediátricos, também no ano de 2017 (*ABTO. 2018. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017)).* E, neste cenário, o Hospital do Rim exerce certo protagonismo, por ser a instituição com maior número de transplantes realizados, completando mais de 11.000 transplantes renais desde de sua fundação em 1998 até o ano de 2015. Destes, aproximadamente 7,5% se deram em pacientes menores de 18 anos (PESTANA JM, 2017). Em 2017 foram realizados 922 transplantes renais, sendo 44 transplantes pediátricos (dados fornecidos pela instituição). Todavia, apesar deste importante programa de transplante nacional, as desigualdades de acesso ao transplante renal ainda constituem um grave obstáculo a ser transpassado, ocasionado principalmente por disparidades regionais (KOCH NOGUEIRA PC et al, 2016).

A sobrevida dos pacientes pediátricos submetidos a transplante renal varia entre 70 e 100% em 5 anos, 75 e 95% em 10 anos, 83 a 94% em 15 anos, e 54 a 86% em 20 anos. Diversos são os fatores que influenciam a sobrevida, com destaque para a idade do paciente no momento do transplante, além do tipo de doador e comorbidades. As principais causas de óbito são doenças cardiovasculares, complicações infecciosas e malignidades (REES L, 2009).

A sobrevida do enxerto renal evoluiu com significativa melhora ao longo dos anos, variando de 44 a 95% em 5 anos, 23 a 95% em 10 anos e 21 a 36% em 20 anos. Entretanto, os efeitos deletérios de um desfecho não favorável impactam significativamente, com a perspectiva de que aproximadamente 50% dos pacientes transplantados em pediatria, necessitem de um novo transplante antes dos 25 anos (REES L, 2009).

Apesar da otimização dos esquemas imunossupressores e da marcante melhoria dos resultados a curto prazo quando comparados às eras mais iniciais do transplante, a melhora dos desfechos mais tardios evoluiu de forma menos expressiva (DHARNIDHARKA VR et al, 2015). E, neste contexto, as reações aloimunes, que resultam em rejeição aguda e crônica constituem importante barreira ao aumento de sobrevida do enxerto à longo prazo. A nefropatia crônica do rim transplantado é uma

das principais causas de perda do enxerto renal (GARCIA C et al, 2015; CHESNAYE N et al, 2014; *NAPRTCS. 2014. Annual Transplant Report*) e os episódios de rejeição aguda são os grandes fatores contribuintes para evolução com fibrose túbulo-intersticial e nefropatia crônica, e portanto, um fator de grande impacto na sobrevida renal (FLETCHER JT et al, 2009).

A rejeição aguda (RA) é decorrente da infiltração linfocitária do enxerto e resposta inflamatória local, manifestada por infiltrado mononuclear e tubulite. Este processo é resultado de uma série complexa de interações e ativação do sistema imune inato e adaptativo, e os linfócitos T exercem uma função central neste processo. Para que ocorra RA, o processo pode ser dividido didaticamente em 4 etapas: (1) reconhecimento do aloantígeno, (2) ativação e expansão clonal dos linfócitos T e (3) resposta efetora de destruição do enxerto renal e (4) resolução da resposta inflamatória, com criação de memória (LAKKIS FG, 2012).

O processo de reconhecimento do aloantígeno é desencadeado pela identificação de proteínas de superfície celular que apresentam grande variabilidade entre seres humanos. Estas proteínas são geneticamente determinadas pelo Complexo de Histocompatibilidade Maior (MHC), localizado no braço curto do cromossomo 6 e, em humanos, denominadas de HLA (Antígenos de Leucócitos Humanos). Os genes desta região codificam antígenos HLA de classe I (A, B e C), presentes na superfície de todas as células nucleadas, e HLA de classe II (DR, DP, DQ), presentes nas células apresentadoras de antígenos (OBERBARNSCHEIDT MH et al, 2012).

Além do MHC, antígenos de histocompatibilidade menores e outras proteínas não-HLA também podem ser reconhecidos como aloantígenos, desencadear ativação desta resposta inflamatória e iniciar o processo de rejeição aguda. Estes antígenos não estão presentes em todos os indivíduos e, um de seus exemplos, são as proteínas codificadas pelo cromossomo Y, induzindo uma resposta “anti-Y” em uma receptora do sexo feminino (ROOPENIAN D et al, 2002). Outro, são os anticorpos anti-receptor de angiotensina II (FILIPPONE EJ et al, 2015).

Tanto para proteínas HLA classe I, quanto classe II, o encaixe por onde são apresentados pelas moléculas de MHC são pequenos demais para proteínas intactas. Para tal, estas são processadas em peptídeos menores e então apresentadas para

os linfócitos T CD4+, através da interação entre o complexo MHC/peptídeo e os receptores de linfócitos T (TCR). Este processo pode acontecer de forma direta ou indireta. Classicamente, antígenos do doador são reconhecidos pelo sistema imune do receptor, processados e apresentados aos linfócitos T pelas células apresentadoras de antígenos (APC) do receptor, sendo esta a via indireta de alorreconhecimento. Todavia, no transplante, células APCs do doador, que migraram junto com o enxerto, podem apresentar esses peptídeos externos via seu próprio complexo MHC, e ativar de maneira direta, os linfócitos T do receptor. Esta via direta de ativação é mais rápida e amplificada, em relação à indireta, sendo relevante no período inicial após o transplante. Com o passar do tempo, as APCs do doador vão sendo clareadas e se mantém a via indireta de apresentação de antígenos (OBERBARNSCHEIDT MH et al, 2012).

Os linfócitos T passam por um processo de seleção no timo, para que mantenham uma baixa afinidade pelos peptídeos próprios ligados ao complexo MHC, e alta, por peptídeos externos ligados ao complexo MHC. O complexo MHC do doador presente nas APCs que migraram com o aloenxerto, apresentam similaridade estrutural suficiente para ativar os linfócitos T do receptor. Porém o próprio polimorfismo do MHC do doador é também gatilho para a ativação por via direta, justificando sua resposta mais rápida e potente (INGULLI E, 2010).

A etapa seguinte ao reconhecimento dos aloantígenos e apresentação destes é a ativação dos linfócitos T CD4+ e sua expansão clonal. O primeiro sinal de ativação celular dos linfócitos T se dá através da interação MHC/peptídeo e TCR, sendo este um sinal antígeno-específico. Além desta ligação, para completa ativação dos linfócitos T e sua plena resposta efetora, são necessários sinais coestimulatórios, não antígeno-específicos, denominados de segundo sinal. Algumas das vias de coestimulação são a ligação entre CD28/B7, com o primeiro na superfície dos linfócitos T e seus ligantes B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86), expressos nas APCs; e a via CD154/CD40. O bloqueio do segundo sinal é um dos enfoques das terapias imunossupressoras, pois inibe a ativação e proliferação celular e produção de citocinas, gerando *status* de relativa anergia e proteção contra rejeição aguda e crônica (HRICIK DE, 2015). E, algumas destas vias também participam do processo fisiológico de resolução da resposta imune. Após a ativação dos linfócitos T há aumento da expressão de CTLA4, que possui afinidade similar aos ligantes B7 (CD80

e CD86), porém com resposta oposta à interação CD28/B7, e assim promove bloqueio aos sinais coestimulatórios linfocitários (INGULLI E, 2010).

Com ativação dos linfócitos T após primeiro e segundo sinais, ocorrem modificações conformacionais no CD3 (ligado ao TCR), que promovem ativação de vias intracelulares, incluindo tirosina quinases e porções intracelulares do complexo CD3. O processo terá seguimento com a fosforilação de proteínas citoplasmáticas que serão gatilho para liberação de cálcio ionizado intracelular e formação de complexos com a calmodulina que, por sua vez, ativarão outras quinases e fosfatases, incluindo a calcineuina. A calcineurina exerce ação central para ativação dos processos nucleares de transcrição genética e produção de interleucina 2 (IL-2). A própria IL-2 se liga ao receptor de IL-2 (IL-2R) na superfície dos linfócitos T e completa o processo de ativação celular, com progressão do ciclo celular e proliferação, caracterizando assim o terceiro sinal (HRICIK DE, 2015).

O resultado final deste processo de ativação celular é a proliferação de linfócitos T CD4+ (*helper)* e a maturação de linfócitos T CD8+ (citotóxico), além da diferenciação dos linfócitos T em diferentes fenótipos incluindo células de memória, que podem atuar de forma rápida e robusta em processos futuros, e linfócitos T reguladores (Tregs), os quais modulam a resposta imune e promovem tolerância (FRANCIS RS et al, 2011).

A resposta efetora de destruição celular do aloenxerto se dá através de (1) citoxicidade mediada pelos linfócitos T CD8+, (2) elaboração de resposta humoral, com a formação de anticorpos específicos contra o doador e ativação do sistema complemento, ou (3) pela ação de monócitos e macrófagos (LAKKIS FG, 2012).

Os linfócitos T CD8+ podem atuar reconhecendo diretamente os tecidos do doador e interagindo com estes em uma resposta não secretória através de ligantes em sua superfície, como o Fas/FasL, ou através de resposta secretória, com a produção e liberação de granzima B e perforinas. O produto final destas duas vias é apoptose celular do enxerto. Os linfócitos T CD8+ também produzem IFN-δ, amplificando a inflamação (HRICIK DE, 2015).

Para elaboração de resposta humoral, os linfócitos B podem se diferenciar em plasmócitos e secretar anticorpos específicos contra os peptídeos apresentados aos

linfócitos T. Estes anticorpos atuarão ativando e fixando o sistema complemento e como opsoninas, promovendo lise celular e amplificado a resposta inflamatória. Além disso, os linfócitos B também atuam como APCs e podem ativar os linfócitos T pela via indireta (HOFFMAN W et al, 2016). Os anticorpos específicos contra o doador podem estar pré-formados no momento do transplante, através de eventos de sensibilização prévia, como gestações, hemotransfusões, reações cruzadas com vacinas ou agentes infecciosos, e principalmente transplantes anteriores, ou podem se desenvolver "de novo", após o transplante atual. Os principais anticorpos específicos contra o doador são anti-HLA, porém alo-anticorpos contra antígenos não HLA também estão sendo identificados e podem ocasionalmente causar dano ao enxerto (FILIPPONE EJ et al, 2015).

Os monócitos e macrófagos, neste contexto de resposta efetora, são estimulados via ação de linfócitos T CD4+. Eles participam através da secreção de citocinas, moléculas de migração e adesão e promovem lesão tecidual direta. Contudo, além deste importante papel pró-inflamatório, eles também são fundamentais no processo de resolução da resposta imune e reparo (WEISHEIT CK et al, 2015).

A atuação do sistema imune inato se dá tanto na ativação da resposta inflamatória e amplificação da mesma, como na ação efetora de destruição celular do aloenxerto. As lesões decorrentes de isquemia-reperfusão, que podem ocorrer em graus variados, pelas quais todo enxerto transplantado é submetido, promovem a ativação do sistema imune inato por mecanismos multifatoriais. Todavia, a formação de radicais livres de oxigênio e sua ação tóxica direta sobre os tecidos do doador, induzindo a necrose e apoptose, são fatores centrais nesta via de atuação do sistema imune. A utilização de órgãos considerados "não padrão", ou com tempo de isquemia fria (TIF) prolongado, são fatores que influenciam na amplitude da resposta inflamatória da lesão isquemia-reperfusão. A ausência de recuperação, promove disfunção endotelial e perpetuação dos estímulos pró-inflamatórios, e como consequência a recuperação da função renal pode ficar comprometida (SITUMORANG GR et al, 2018).

Ao mesmo tempo que vias de promoção e amplificação de resposta inflamatória são ativadas, mecanismos regulatórios e de resolução também são engatilhados.

Destes, como já citado previamente, fazem parte moléculas coestimulatórias, como o CTLA4, que bloqueia o segundo sinal de ativação dos linfócitos T e é alvo de atuação no desenvolvimento de drogas imunossupressoras como o Belatacept (MASSON P et al, 2014; LARSEN CP et al, 2005;).

Os Tregs são fenótipos linfocitários essenciais para o processo de tolerância imunológica, apresentando correlação positiva com sobrevida do enxerto. Sua função é exercida através da supressão direta de células efetoras, produção de citocinas que suprimem a resposta inflamatória e modulação da maturação e funcionamento das células dendríticas. Foi observado que aumento da transcrição de FoxP3 (*forkhead box P3*) é necessário para desenvolvimento, manutenção e atuação dos Tregs, e que sua expressão no aloenxerto está associado a maior tolerância. Experimentalmente, com o bloqueio de moléculas coestimulatórias, como com imunoglobulina-CTLA4, anti-CD154 ou anti-CD4 não depletoras, é possível que a produção de células TCD4+ FoxP3+ seja estimulada (WOOD KJ et al, 2012).

Neste contexto de rejeição aguda celular (RAC), os achados histopatológicos observados são edema intersticial e infiltrado celular composto, em geral, por linfócitos T CD4+ e CD8+, além de monócitos, macrófagos e eosinófilos, que quando presentes podem denotar pior prognóstico, associados a tubulite, com ou sem acometimento vascular (BRÖCKER V et al, 2014). Estes são os componentes utilizados para diagnosticar e classificar sua gravidade, segundo os critérios de Banff: infiltrado intersticial em áreas não-fibróticas do córtex (i score), tubulite (t score) e acometimento vascular (v score). Para RAC IA, devem estar presentes infiltrado intersticial em mais de 25% do parênquima (i2 ou i3), com tubulite moderada (t2). Para RAC IB, o comprometimento intersticial permanece o mesmo (i2 ou i3), porém com tubulite severa (t3), caracterizada por ruptura/destruição da membrana basal tubular. Para RAC II e III, deve estar presente intimite, que se for leve a moderada (v1) caracteriza RAC IIA, ou severa, com comprometimento de mais de 25% da área luminal, como RAC IIB. Quando há arterite transmural ou necrose fibrinoide, classifica-se como RAC III. A presença de tubulite sem infiltrado intersticial significativo, ou infiltrado leve sem tubulite, constituem uma zona cinzenta, classificada como RAC BL (*borderline*), cujo significado clínico é controverso e a decisão de tratar varia entre os centros transplantadores (RACUSEN LC et al, 1999).

Para o diagnóstico de rejeição aguda mediada por anticorpos (*antibody mediated rejection* - ABMR) deve haver (1) evidência histológica de injuria tissular aguda, demonstrada pela presença de glomerulite, capilarite peritubular, arterite intimal ou transmural, microangiopatia trombótica ou necrose tubular aguda, sem outra etiologia definida, (2) evidência de interação atual ou recente entre anticorpos e o endotélio vascular, que pode ser demonstrada pela presença de C4d linear nos capilares peritubulares ou pelo menos inflamação microvascular moderada na ausência de glomerulonefrite recorrente ou de novo e, (3) evidência sorológica de anticorpos específicos contra o doador (*donor specific antibody – DSA)* (HAAS M et al, 2018).

Pela possibilidade de, mesmo em vigência de ABMR, não haver evidência de C4d linear na imunofluorescência ou imuno-histoquímica, esforços são realizados para definição de outros métodos de avaliação deste critério, como utilização de biologia molecular para detectar a expressão/ transcrição de genes associados a rejeição mediada por anticorpos. E, pela eventual impossibilidade de detecção de anticorpos contra o doador, como por exemplo em situação de anticorpos não-HLA, a presença de C4d ou equivalente diagnóstico molecular pode substituir este critério (HAAS M et al, 2018).

A classificação de Banff não contempla episódios mistos. Entretanto, em pacientes com RAC, o comprometimento vascular também pode estar associado a componente humoral do quadro, além da presença de C4d e DSA, que denotam pior prognóstico, com maiores taxas de evolução para perda do enxerto. O manejo ideal para estes pacientes também não está completamente estabelecido (WILLICOMBE M et al, 2014).

O diagnóstico de RA, é realizado, em geral, em um contexto de disfunção aguda do enxerto que motiva a coleta de fragmento renal e análise histopatológica. A realização de biopsias protocolares, para controle ao longo do seguimento pós transplante e diagnóstico de anormalidades subclínicas não constitui prática unânime entre os diversos centros. O impacto de detectar e tratar rejeições *borderline* e subclínicas está sob debate. Alguns estudos mostram melhora da sobrevida a longo prazo, e outros não evidenciam benefício nenhum, tanto em adultos quanto crianças

(SEIFERT ME et al, 2018; ZOTTA F et al, 2018; MEHTA R et al, 2016; YMES LC et al, 2009).

O desenvolvimento de biomarcadores preditores de RA em amostra de sangue e urina também é alvo de estudos. A biopsia renal segue como padrão-ouro para este diagnóstico, porém pode ter limitações amostrais e traz consigo riscos associados ao procedimento.

A pesquisa de DSA tem sido proposta como um destes biomarcadores para rejeição humoral, todavia este não é utilizado rotineiramente como método diagnóstico pois sua presença nem sempre representa evolução para RA. Não estão completamente elucidados quais DSA são deletérios (se todos, ou apenas anti-HLA classe II, ou DSA ligados ao complemento, com evidência de C1q ou ainda associados ao depósito endotelial de C4d), nem os pontos de corte para intensidade de fluorescência (MFI) com significado clínico, além da presença dos anticorpos "não anti-HLA", como o anti-receptor de angiotensina 2, que está associado a rejeição vascular refratária ao tratamento (DHARNIDHARKA VR et al, 2018).

Testes para avaliar a função dos linfócitos T, como IFN-γ ELISPOT que mensura a produção de interferon-γ pelos linfócitos T de memória em resposta a exposição de antígenos do doador, têm sido estudados como método para avaliação de RAC. Contudo, sua positividade não se associou a este desfecho, nem com a taxa de filtração glomerular em 6 e 12 meses (HRICIK DE et al, 2015). O Immuknow® avalia quantitativamente os níveis de ATP nos linfócitos T CD4+ (KOWALSKI R et al, 2003), e seu aumento está associado a RA e a redução a quadros infecciosos (KOWALSKI RJ et al, 2006), todavia este resultado não foi replicado em outros estudos e a aplicação prática ainda é limitada (RYAN CM et al, 2014).

A avaliação da expressão de genes associados a RA, em sague periférico, amostra de urina e em tecido renal também tem sido alvo de estudo por diversos grupos de transplante. Além da associação deste método com testes funcionais ELISPOT, o que parece aumentar a acurácia no diagnóstico. Atualmente, o número de genes descritos é bastante expressivo, porém a aplicabilidade e o acesso na prática clínica são restritos (DHARNIDHARKA VR et al, 2018).

Quimiocinas são substâncias associadas com o recrutamento linfocitário, e, portanto, associadas ao processo de RA. Diversas quimiocinas em amostra de urina tem sido estudadas como biomarcadores de RA, incluindo entre outros, o CCL2 e CXCL10, com resultados promissores, além de granzima B e perforinas, associadas com a atuação de linfócitos T CD8+ (JAMSHAID F et al, 2018; MOCKLER C et al, 2018).

Os microRNAs são pequenas porções de RNA que não tem a capacidade de transcrição de proteínas e atuam como reguladores da expressão de genes. Eles também podem atuar como biomarcadores no transplante, especialmente miR-10b, miR-210 e miR-10a para RAC e miRNA15B, miRNA-16, miRNA-103A, miRNA-106A, e miRNA-107 para ABMR. Sua desvantagem em relação às quimiocinas é sua maior decomposição em amostra de urina (JAMSHAID F et al, 2018). A expressão de microRNA FOXP3 em amostra de sangue e urina é mais uma possibilidade dentro deste vasto campo de pesquisa, pois seu aumento se mostrou significativamente relacionado a evolução com RA (BARABADI M et al, 2018).

Métodos mais invasivos de avaliação também estão sob investigação, como diagnósticos moleculares em amostra de tecido renal. Estes também ainda não são realidade na prática clínica, porém seguem promissores para o futuro (DHARNIDHARKA VR et al, 2018).

Historicamente, a incidência de rejeição aguda apresentou redução significativa, com frequência de até 70% entre 1987 e 1990, até aproximadamente 13% a partir de 2007. A probabilidade de ocorrência de rejeição aguda no primeiro ano de transplante foi reduzida de 54 a 68%, na década de 80, para 8 a 16% a partir de 2007 (*NAPRTCS. 2014. Annual Transplant Report)*. Entretanto, estes episódios continuam sendo desafiadores em seu diagnóstico e tratamento, e, em alguns registros, estes se apresentam mais comuns na população pediátrica em comparação com os adultos (HART A et al, 2018).

Dados do relatório de 2016 da OPTN/SRTR evidenciam incidência de RA no primeiro ano pós transplante, relativamente estável nos últimos 6 anos, entre 11,4 e 12%. A categorização por faixa etária demostra classicamente números mais expressivos entre os adolescentes (11 a 17 anos), seguidos pelas crianças menores de 6 anos, contudo este último grupo apresentou aumento de 9,3% em 2010–2011

para 11,9% em 2014–2015, ultrapassando a taxa de incidência dos maiores (HART A et al, 2018). Dados epidemiológicos nacionais, em relação à frequência de RA são deficitários.

Os esquemas imunossupressores sofreram avanços no decorrer das eras do transplante, porém ainda há uma importante lacuna de estudos randomizados controlados em pediatria para determinar a escolha terapêutica mais adequada para formulação dos protocolos institucionais e individualização em cada situação clínica. Muito se extrapola dos resultados em população adulta, e de estudos com metodologia limitada, gerando déficit de conclusões robustas (PAPE L, 2017).

Os agentes imunossupressores são categorizados entre agentes de indução, representados pelos anticorpos mono e policlonais anti-linfócitos, e agentes de manutenção, que incluem os corticosteroides, drogas anti-proliferativas, inibidores de calcineurina (CNI), inibidores da mTOR (*mamalian target of rapamicin)* e os bloqueadores da via coestimulatória.

Para terapia de indução destacam-se os anticorpos monoclonais anti-receptor de interleucina 2 (IL-2RAb), representados principalmente pelo Basiliximabe, e os anticorpos policlonais como as globulinas anti-timócitos (Thymoglobulina® e Atgam®). Neste cenário de drogas indutoras com mecanismos de ação diferentes, que geram potência de imunossupressão e consequentemente de efeitos colaterais diferentes, a questão central é qual seria a escolha ideal para cada paciente. E, mais uma vez, não temos concordância de resultado entre os estudos, que serão citados a seguir.

Em relação à frequência de utilização, dados da OPTN apontam curva ascendente em relação à prescrição dos agentes policlonais depletores de linfócitos (65,1%), estabilidade no percentual de aplicação dos IL-2RAb em 34,7% e números cada vez menores de pacientes que não recebem nenhuma terapia de indução (5,2%). Estes números são em pediatria, porém o cenário é similar entre os adultos (HART A et al, 2018). Nos centros transplantadores pediátricos europeus, há certa modificação do perfil de imunossupressão de indução. Também é crescente a aplicação de globulinas anti-timócitos, porém de forma menos expressiva, com menos de 20% dos pacientes. A prescrição de Basiliximabe vem em redução, e é cada vez maior o percentual de pacientes que não recebem nenhum medicamento de indução, com números próximos de 70% em 2017 (PAPE L, 2017).

Revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2010, ao comparar os desfechos entre IL-2RAb e placebo, traz como resultado significativo a redução de perda de enxerto em 25% em 6 meses e 1 ano, e redução de 28% na incidência de RA no primeiro grupo. A análise do grupo IL-2RAb *versus* r-ATG não apresenta diferença em relação a sobrevida do enxerto, porém evidencia redução da incidência de RA em 30% no segundo grupo, com o efeito deletério de aumentar a frequência de infecção por CMV e malignidades relacionadas ao transplante. A ressalva desta publicação é que nela foram incluídos poucos estudos com a população pediátrica, a maior parte dos pacientes eram de baixo risco imunológico, sendo 72% de primeiro transplante e a terapia de manutenção baseada, em sua maioria, no uso de ciclosporina (WEBSTER AC et al, 2010). Estudo australiano publicado em 2017 com 658 pacientes pediátricos mantém a conclusão de que IL-2RAb são efetivos em reduzir a incidência de RA, independente da idade, status imunológico e imunossupressão inicial (MINCHAM CM et al, 2017). Todavia, pela carência na literatura de grandes estudos randomizados que comparem os efeitos de realizar ou não, terapia de indução, em pacientes com imunossupressão de manutenção baseada em tacrolimus, prednisona e micofenolato, ainda se questiona, em pacientes de baixo risco imunológico, qual o papel dos IL-2RAb. Para pacientes de alto risco imunológico, é mais robusta a evidência de que os agentes depletores de linfócitos são eficazes em reduzir os episódios de RA (HELLEMANS R et al, 2017). Mesmo com efeito imunossupressor mais potente, a ampla aplicação das globulinas anti-timócitos é restringida por seus efeitos deletérios em aumentar o risco de infecções e malignidades. Contudo, sugere-se que estes efeitos sejam dose-dependentes (TEDESCO-SILVA H et al, 2015; YANG JW et al, 2014).

Entre os imunossupressores aplicados como terapia de manutenção, o primeiro agente a ser utilizado, além dos corticosteroides, foi a azatioprina. Na década de 80 foi desenvolvido o primeiro inibidor de calcineurina (CNI), a ciclosporina, e aproximadamente 10 anos depois o tacrolimus. Estes foram os grandes colaboradores para redução dos episódios de RA e aumento de sobrevida do enxerto, sendo até os dias atuais a pedra angular dos esquemas de imunossupressão de manutenção. Em 1997 surgiu o micofenolato, que progressivamente vem como agente anti-proliferativo de escolha, no lugar da azatioprina. E, em 1999 se desenvolveram os inibidores da m-TOR, com o sirolimus e, mais recentemente o everolimus como representantes, e

com potencial efeito anti-viral (KAHAN BD, 2003). Os esquemas imunossupressores variam entre centros e países, mas de forma geral, constam de combinações entre CNI, sendo tacrolimus o mais amplamente utilizado, corticosteroides e micofenolato, tanto entre europeus, americanos e nacionalmente (HART A et al, 2018; PAPE L, 2017; GARCIA C et al, 2015).

Além das variações entre os diferentes esquemas de imunossupressão, diversos são os fatores associados à RA citados pela literatura, destacando-se má-aderência, número de incompatibilidades HLA, reatividade contra painel acima de 0, presença de DSA, tempo de isquemia acima de 24 horas, tipo de doador, com maior incidência em receptores de doador falecido, faixa etária pediátrica, com maior frequência durante a adolescência, afrodescendentes, retardo de função do enxerto (*delayed graft function – DGF)* e infecções virais, com destaque para CMV e EBV (EID L et al, 2014; *NAPRTCS. 2014. Annual Transplant Report;* HWANG AH et al, 2005; MORRISSEY PE et al, 2005).

O tratamento inicial de RAC baseia-se em altas doses de corticosteroides para RAC IA e IB, com progressão para anticorpos depletores de linfócitos nos casos de acometimento vascular (RAC II), resistência ao tratamento com corticosteroides ou recorrência dos episódios de rejeição. Recomenda-se também, reintroduzir corticosteroides na terapia de manutenção para os pacientes que estão em esquemas livres de corticoide e associar micofenolato à imunossupressão, substituindo a azatioprina para os pacientes que estão em uso da mesma. Para RA BL são controversos os benefícios do tratamento (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012*).

Segundo dados do NAPRTCS, a resposta ao tratamento é variável, com reversão total em aproximadamente 50% dos casos, reversão parcial em 45% e perda do enxerto em 5%. É descrito pior prognóstico em receptores de transplante renal com doador falecido e a resposta decresce substancialmente com o aumento do número de episódios de rejeição, com reversão em 30 a 40% dos casos após o terceiro episódio. Em crianças, tanto receptores de doador vivo como falecido, o prognóstico tende a ser mais grave, com perda do enxerto em 7 a 12%, respectivamente (*NAPRTCS. 2014. Annual Transplant Report)*.

Tendo em vista grande relevância dos episódios de rejeição aguda para a sobrevida do enxerto em pacientes submetidos a transplante renal, bem como suas particularidades na população pediátrica e a lacuna de dados epidemiológicos nacionais, justifica-se o presente estudo.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral é descrever a incidência de RA em pacientes pediátricos submetidos a transplante renal no Hospital do Rim, sendo este um centro com volume significativo de transplantes renais pediátricos no cenário mundial.

Entre os objetivos específicos estão:

(1) avaliação dos fatores de risco relacionados com este desfecho;

(2) avaliação do perfil dos episódios de rejeição aguda quanto ao (a) tempo em que ocorreram após o transplante, (b) classificação de gravidade pelo laudo de biopsia, (c) tratamento instituído, (d) resposta ao tratamento e reversibilidade do quadro, além de (e) recorrência; e

(3) seu impacto sobre a sobrevida do enxerto e função renal a médio prazo.

3. MÉTODO

Este estudo consiste em coorte retrospectiva, cuja metodologia baseia-se em análise de dados de prontuário de todos os pacientes com idade inferior a 18 anos no momento do transplante, submetidos a transplante renal em centro único, entre janeiro de 2011 e março de 2015.

Foram considerados episódios de rejeição aguda, todos os eventos em que houve disfunção aguda do enxerto e biópsia renal comprovando este diagnóstico.

Estes episódios de RA foram classificados temporalmente, utilizando como ponto de corte 90 dias de transplante. Os episódios anteriores a este período foram definidos como precoces e os posteriores a 90 dias como tardios.

Para classificação de gravidade, foram empregados os critérios de Banff extraídos dos laudos liberados pelo patologista que analisou os fragmentos renais à época da realização da biopsia renal. O tipo de rejeição aguda (celular ou humoral), também foi descrito, sendo considerados critérios para rejeição humoral, a presença de C4d no fragmento renal e/ou presença de anticorpos específicos contra o doador, e achados no anatomopatológico que motivaram o patologista a sugerir este diagnóstico. Todavia, este não é o enfoque do presente estudo, e estes achados foram apenas relatados.

Os tratamentos instituídos foram divididos em pulsoterapia com metilprednisolona, Thymoglobulina®, associação dos dois anteriores, ou de imunoglobulina e plasmaferese, para os pacientes com suspeita de rejeição humoral.

Para avaliar a resposta ao tratamento, procedeu-se cálculo da média das três creatininas anteriores ao episódio, definindo assim a função renal pré-rejeição. Após 1 mês do tratamento, nova média utilizando as três creatininas subsequentes foi calculada, possibilitando a determinação da função renal pós-tratamento. Reversão completa foi definida como variação igual ou inferior a 20% entre a função renal pré-rejeição e pós-tratamento. Reversão parcial foi definida como variação superior a 20% entre a função renal pré-rejeição e pós-tratamento. Ausência de reversão foi definida como ausência de queda de creatinina após tratamento de rejeição ou evolução para perda do enxerto renal em até 6 meses.

Episódios de RA posteriores à reversão completa ou parcial, separados temporalmente por pelo menos 6 meses ou biopsia pós tratamento do primeiro episódio evidenciando ausência de critérios de rejeição aguda, foram considerados como recidiva.

Para avaliação dos fatores de risco para RA, foram selecionadas como potenciais variáveis de risco: idade no momento do transplante, sexo, etnia (caucasianos *versus* não-caucasianos); etiologia da doença renal crônica, classificada nas categorias "anormalidades congênitas dos rins e vias urinárias" (*congenital abnormalities of kidney and urinary tract – CAKUT*), "glomeruloesclerose segmentar e focal" (GESF), "doenças genéticas", "outras glomerulonefrires", "doenças sistêmicas" e "etiologia indeterminada"; realização de transplantes prévios, número total de incompatibilidades HLA, tempo de isquemia fria (TIF), analisada como variável contínua, reatividade contra painel (*panel reactive antibody* - PRA), definida como variável categórica e os grupos estabelecidos foram "zero", "um a 50%" e "acima de 50%", retardo na função do enxerto (*delayed graft function*- DGF), conceituada como necessidade de terapia dialítica nos primeiros 7 dias de transplante, excluindo-se as primeiras 24 horas, imunossupressão de indução, imunossupressão de manutenção, infecção por citomegalovírus prévia ao episódio de RA (sim ou não) e má aderência (sim ou não). Tipo de doador (vivo ou falecido) não foi incluído na análise pelo muito baixo percentual de doadores vivos da amostra, o que inviabilizou esta avaliação. Os esquemas de imunossupressão foram selecionados de acordo com o protocolo institucional vigente à época do transplante. Para indução, os pacientes com PRA >50% ou submetido a transplante prévio receberam Thymoglobulina®, e os demais Basiliximabe. Os grupos de imunossupressão de manutenção foram: associação de (1) tacrolimus, prednisona e azatioprina; (2) tacrolimus, prednisona e micofenolato sódico; (3) ciclosporina, prednisona e azatioprina; e (4) ciclosporina, prednisona e micofenolato sódico. Pela dificuldade de criar parâmetros para má aderência foram considerados todos os casos em que houve a descrição deste diagnóstico no prontuário, sinalizado pelo médico assistente no momento da consulta.

A apreciação de incidência acumulada de RA foi realizada através da elaboração de curvas de Kaplan-Meyer. Para avaliação de sobrevida do enxerto censurada para óbito, esta mesma metodologia foi aplicada. Para exploração dos possíveis fatores de risco para perda, foi aplicada regressão de Cox. Aqueles que

apresentaram tendência a associação, com $p<0.1$ na análise univariada, foram incluídos na análise multivariada.

Para avaliação dos fatores de risco de RA, levamos em conta também a possibilidade de eventos concorrentes com este desfecho, como (a) perda de enxerto renal por trombose, (b) óbito precoce do paciente, ou (c) perda de seguimento por transferência de serviço nos primeiros 2 meses após transplante. A fim de contemplar tal possibilidade, a metodologia aplicada para esta investigação foi *Competing Risk Analysis*, considerando os eventos citados acima como concorrentes para RA (FINE JP et al, 1999). As variáveis que apresentaram tendência a associação pela análise univariada ($p<0.1$), foram incluídas na análise multivariada.

O impacto das RA sobre a função renal e sobrevida do enxerto foi estudado utilizando-se a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada através da fórmula de Schwartz modificada e da dosagem de creatinina colhida com um ano de transplante e na última consulta realizada antes do início da coleta de dados ("última creatinina"), além da descrição de perda de enxerto e sua respectiva causa. Aplicando-se o modelo de Equações e Estimações Generalizadas (GEE), comparou-se a TFG estimada com 1 ano de transplante e a TFG "atual", tendo como base a "última creatinina", entre os grupos com e sem o desfecho RA. Este modelo também foi utilizado para comparar o impacto dos episódios de RA classificados como precoces e tardios. Desta forma, foi também testado o impacto do tempo e das RA sobre a função renal estimada e o termo de interação entre estes dois fatores.

Para todas as análises estatísticas foi adotado o limite de 5% ($\alpha < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

Este estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina e aprovado sob número de registro 1.402.866. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

4. RESULTADOS

Foram realizados 230 transplantes renais pediátricos entre janeiro de 2011 e março de 2015, no Hospital do Rim, em 230 pacientes. Os dados demográficos e clínicos destes pacientes estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1: Dados clínicos e demográficos dos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015.

	n (%)
Sexo	
Masculino	138 (60)
Raça	
Caucasianos	140 (60,8)
Idade[1]	13,26 ± 3,97 anos mínimo de 2,2 e máximo de 18,7 anos
Etiologia da DRC	
CAKUT	89 (38,7)
GESF	38 (16,5)
Doenças genéticas	11 (4,8)
Outras glomerulonefrites	20 (8,7)
Doenças sistêmicas	12 (5,2)
Indeterminada	60 (26,1)
Re-transplante renal	15 (6,5)
Tipo de doador	
Falecido	217 (94,4)
Número de *mismatches*[2]	4
Zero *mismatches* em DR	54 (23,4)
Tempo de isquemia fria[1]	21,73 ± 1,14 horas
PRA	
Zero	180 (78,2)
1 – 50%	40 (17,4)
> 50%	10 (4,4)
ISS indução	
Basiliximabe	211 (91,7)
ISS manutenção	
Tacrolimus/Prednisona/Azatioprina	174 (75,6)
Tacrolimus/Prednisona/Micofenolato	34 (14,7)
Ciclosporina/Prednisona/Azatioprina	18 (7,8)
DGF	81 (35,2)
Sorologia CMV pré-transplante	
IgG+	190 (82,7)
IgG-	40 (17,3)
Tratamento para CMV	
Total	71 (30,8)
Primário	24 (10,4)
PTLD	2 (0,1)
Má aderência	53 (23)

[1] média e desvio padrão; [2] mediana; DRC doença renal crônica; CAKUT *congenital abnormalities of kidney and urinary tract;* GESF glomeruloesclrose segmentar e focal; PRA *panel reactive antibody;* ISS imunossupressão; DGF *delayed graft function;* CMV citomegalovírus; PTLD *post transplant lymphoproliferative disorder*

O tempo de seguimento variou de zero a 62 meses, com média de 2,7 ± 1,4 anos e, no período, 86 pacientes apresentaram pelo menos um episódio de RA, incluindo os episódios classificados como *borderline*. Excluindo-se estes casos, permanecem 68 pacientes com diagnóstico de RA. As curvas de Kaplan-Meyer apresentando a incidência acumulada de RA estão na figura 1.

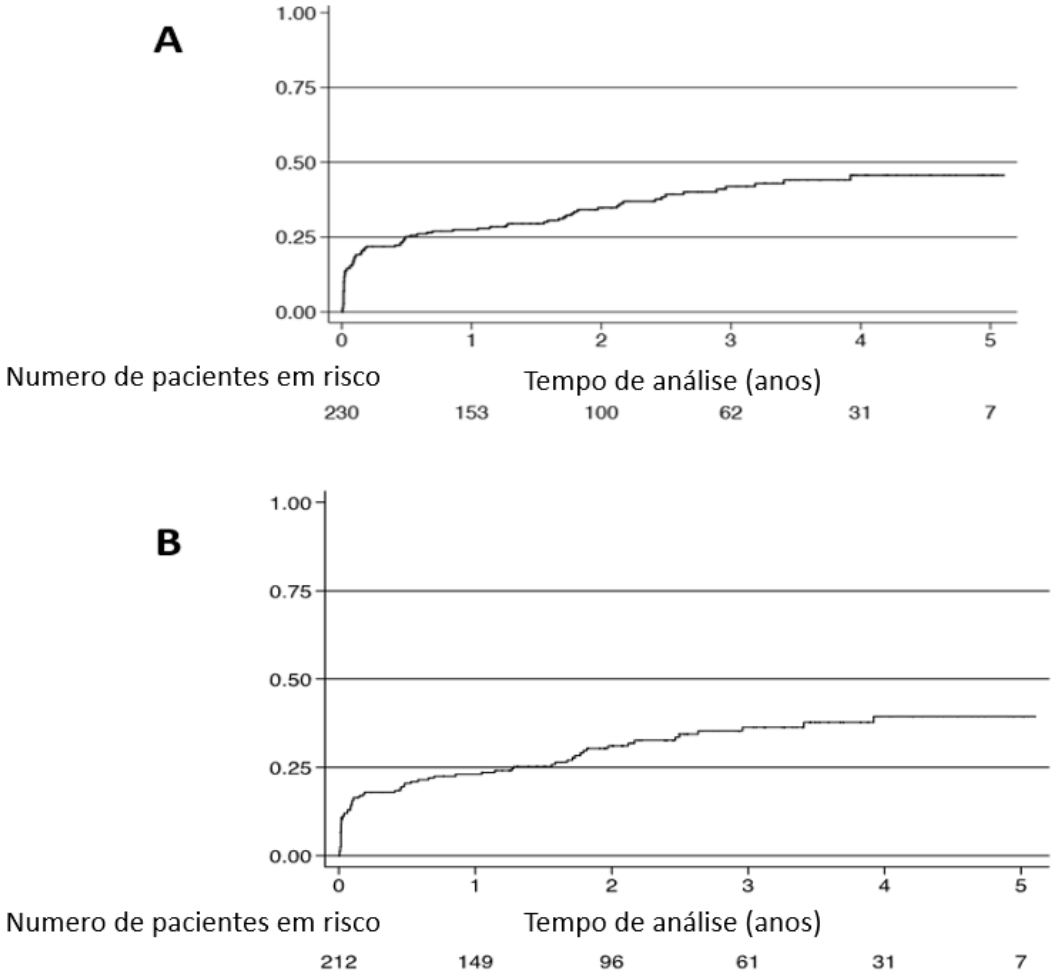


Figura 1: A:Incidência acumulada de rejeição aguda nos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015. B: excluídos pacientes pediátricos com RA borderline.

Dentre os possíveis fatores de risco para RA, após análise uni e multivariada, evidenciou-se relação significativa para os seguintes fatores: número de incompatibilidades HLA, esquema de imunossupressão ciclosporina, prednisona e

azatioprina, presença de DGF, infecção por CMV e má aderência. Para esta análise, foram excluídos os casos de RA *borderline.* Estes dados estão apresentados na tabela 2. A comparação entre os regimes de imunossupressão com ciclosporina *versus* tacrolimus, independente da terceira droga, não apresentou diferença na incidência de RA. Esta diferença se apresentou no grupo em que a Ciclosporina foi utilizada em associação com Azatioprina, sugerindo que este regime possa ser menos eficaz para prevenção de RA. A figura 2 apresenta a incidência acumulada de RA entre os diferentes regimes de imunossupressão e, na figura 3, o impacto da aderência sob o desfecho RA.

Tabela 2: *Competing Risk Analysis* dos fatores de risco para rejeição aguda, em pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim, entre 2011 e 2015.

Variáveis	**SHR**	**Análise univariada IC 95%**	**p**	**SHR**	**Análise multi-variada IC 95%**	**p**
Sexo (feminino)	1,09	0,68 – 1,76	0,70			
Idade (>12 anos)	1,07	0,66 – 1,73	0,76			
Raça não-caucasiana	1,69	1,05 – 2,71	0,029	1,42	0,85 – 2,35	0,176
Etiologia da DRC (CAKUT *versus* outras)	1,25	0,77 – 1,02	0,363			
Re-transplante	0,55	0,18 – 1,66	0,28			
Número total de MM	1,31	1,08 – 1,60	0,005	1,36	1,14 – 1,63	0,001
TIF	0,95	0,91 – 1,00	0,094	0,96	0,92 – 1,01	0,145
PRA						
1-50%	1,16	0,64 – 2,11	0,61			
> 50%	1,91	0,86 – 4,22	0,107			
ISS de indução (Thymoglobulina)	1,00	0,47 – 2,12	0,99			
ISS de manutenção						
CSA+PRED+AZA	2,04	1,00 – 4,17	0,049	2,22	1,14 – 4,33	0,018
DGF	2,03	1,25 – 3,28	0,004	2,49	1,57 – 3,93	<0,001
CMV	4,93	2,89 – 8,39	<0,001	5,52	2,77 – 11,0	<0,001
Má aderência	2,54	1,60 – 4,04	<0,001	2,82	1,70 – 4,66	<0,001

SHR *Subdistribution Hazard Ratio;* IC intervalo de confiança; DRC doença renal crônica; CAKUT *congenital abnormalities of kidney and urinaru tract;* MM *mismatches*; TIF tempo de isquemia fria; PRA *Panel Reactive Antibody;* ISS imunossupressão; CSA ciclosporina; PRED prednisona; AZA azatioprina; DGF *Delayed Graft Function;* CMV citomegalovírus.

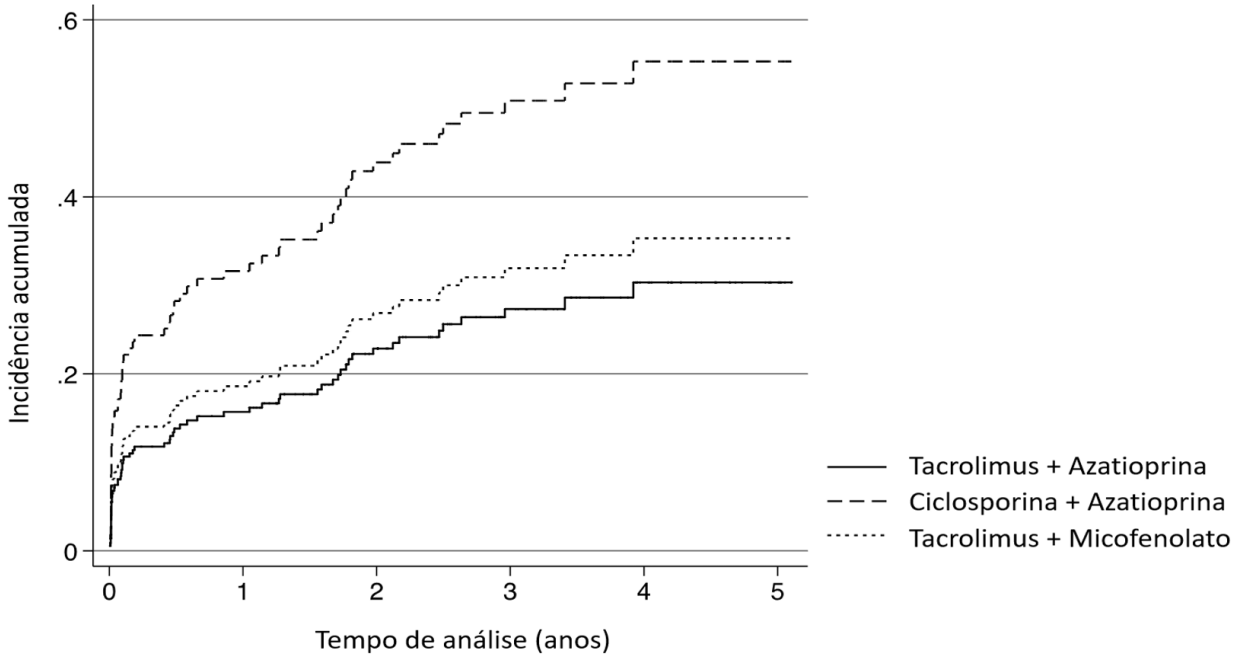


Figura 2: Incidência acumulada de rejeição aguda entre os pacientes com diferentes regimes de imunossupressão.

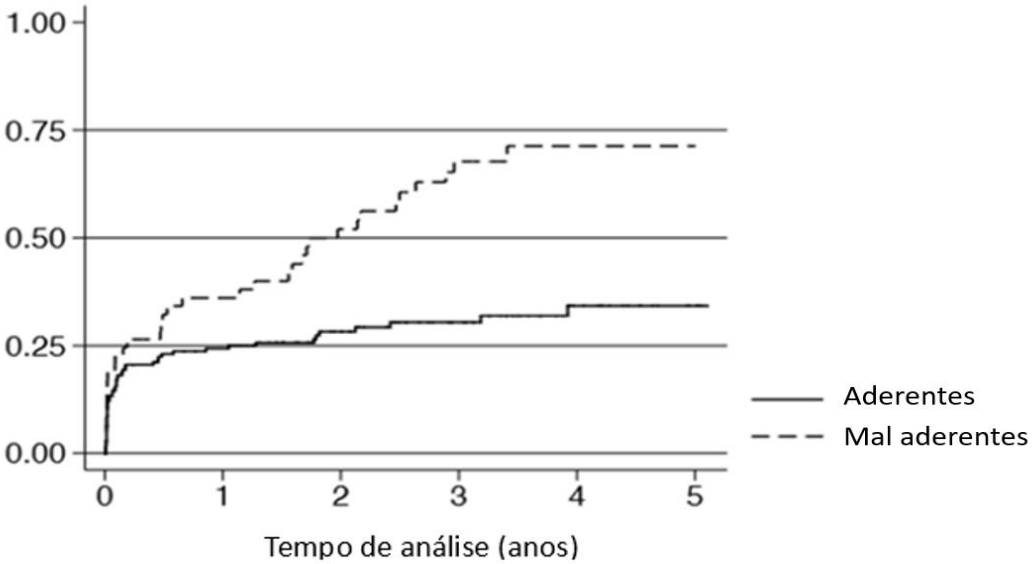


Figura 3: Incidência acumulada de rejeição aguda entre os pacientes com e sem má aderência documentada.

Dentre os pacientes com RA, 49 (57%) apresentaram o primeiro episódio nos primeiros 90 dias de transplante, sendo classificados como precoces.

Quanto à gravidade pelos critérios de Banff, 31 (36%) foram classificados como RA IB, seguidos por 18 (21%) RA IA e 20 (23,3%) RA *borderline*, 14 (16%) RA IIA, 2 (2,3%) RA IIB, e 1 (1,6%) apresentava apenas critérios de rejeição humoral.

Os tratamentos instituídos foram pulsoterapia com metilprednisolona, em 61 (71%) casos, Thymoglobulina® em 8 (9,3%) e associação destes em 15 (17,4%), por RA cortico-resistente. Dois (2,3%) não receberam nenhum tratamento, pelos sinais cronicidade da amostra. A resposta a estes tratamentos foi reversão total e retorno à creatinina prévia ao quadro em 35 (40%) pacientes, resposta parcial, em 42 (49,4%) e ausente em 9 (10,6%). Houve recorrência de RA em 26 (30%) pacientes.

A sobrevida do enxerto censurada para óbito foi de 92,5% e 72,1% em um e cinco anos, respectivamente. A representação gráfica da curva de Kaplan-Meyer de sobrevida do enxerto está na figura 4.

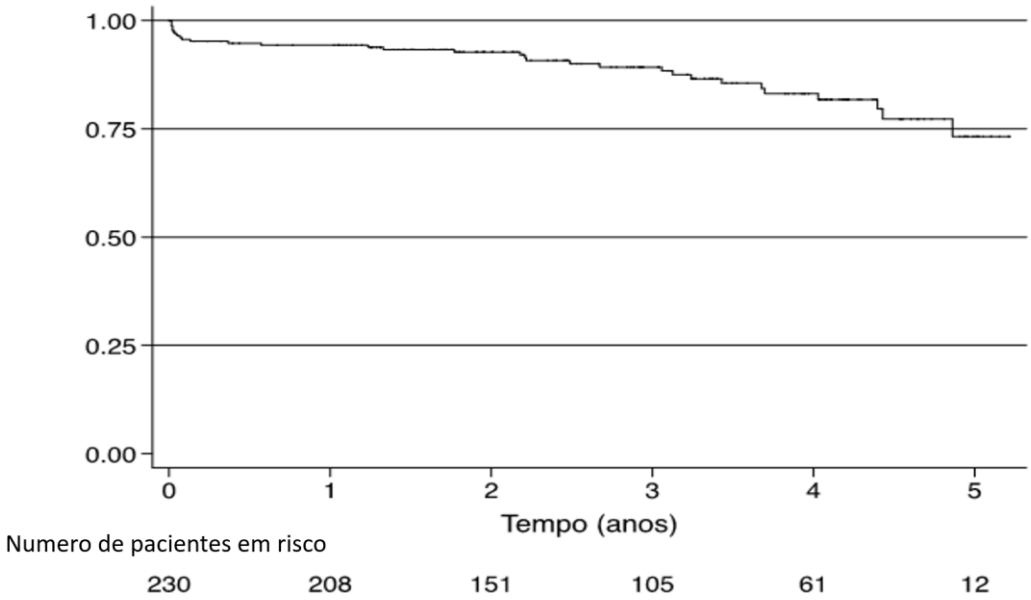


Figura 4: Sobrevida do enxerto censurada para óbito nos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015.

A principal causa de perda de enxerto foi trombose, em 27% dos pacientes, seguida por rejeição crônica/ atrofia túbulo-intersticial de etiologia imunológica. Os episódios de RA foram responsáveis 13,5% dos casos de perda de enxerto. A tabela 3 apresenta as causas de perda de enxerto renal nesta amostra.

Tabela 3: Principais causas de perda de enxerto renal entre pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015.

Causa	% (n)
Trombose	27,0(10)
Rejeição crônica	21,6 (8)
Recidiva de Glomerulonefrite	16,2 (6)
Óbito	16,2 (6)
Rejeição aguda	13,5 (5)
Outros	5,5 (2)

Os fatores associados a perda de enxerto renal censurada para óbito na análise multivariada foram: idade acima de 12 anos, número de incompatibilidades HLA e PRA entre 1 e 50%. Raça não caucasiana apresentou associação com perda de enxerto na análise univariada, porém não se manteve após análise multivariada. A presença de RA não apresentou associação com perda de enxerto. Estes dados estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Fatores associados a perda do enxerto censurada para óbito, em análise uni e multivariada.

Variáveis	HR	Análise univariada IC 95%	p	HR	Análise multi-variada IC 95%	P
Sexo (feminino)	1,49	0,74 – 3,00	0,25			
Idade (>12 anos)	2,30	0,95 – 5,53	0,06	2,66	1,07 – 6,59	0,03
Raça não-caucasiana	1,88	0,93 – 3,77	0,07	1,51	0,75 – 3,05	0,24
Etiologia da DRC (CAKUT versus outros)	1,12	0,54 – 2,30	0,768			
Re-transplante	0,46	0,06 – 3,55	0,46			
Número total de MM	1,46	1,02 – 2,09	0,03	1,51	1,07 – 2,13	0,01
TIF	1,02	0,97 – 1,07	0,36			
PRA						
1-50%	2,19	1,03 – 4,66	0,04	2,67	1,24 – 5,73	0,01
>50%	1,21	0,16 – 8,85	0.85			
RA	1,43	0,72 – 2,82	0,30			
DGF	1,53	0,65 – 3,59	0,39			
CMV	0,59	0,24 – 1,46	0,25			
Má aderência	1,34	0,66 – 2,70	0,40			

HR *Hazard Ratio;* IC intervalo de confiança; DRC doença renal crônica; CAKUT *congenital abnormalities of kidney and urinary tract;* MM *mismatches*; TIF tempo de isquemia fria; PRA *Panel Reactive Antibody*; RA rejeição aguda; DGF *Delayed Graft Function*; CMV citomegalovírus

Apesar de os episódios de RA não estarem associados a perda do enxerto, eles apresentaram impacto negativo significante na TFG estimada ao final do seguimento. Nos pacientes em que houve RA, houve redução de 10,44 ml/min/1.73m^2

(IC -18,11 – -2,77; p = 0,008) em comparação ao grupo sem este desfecho. A variável "tempo de transplante" apresentou impacto deletério sobre a função renal de forma independente, em todos os grupos. Contudo, quando analisada a interação do fator "tempo de transplante" com "presença de rejeição aguda", acontece potencialização do dano pelo desfecho RA (p=0.004). A avaliação entre os subgrupos "RA precoce", "RA tardia" e "ausência de RA" estima impacto desfavorável significativo apenas das RA tardias, com redução de 19,85 ± 4,0 ml/min/1.73m^2 (IC -27,7 – -11,9; p ≤ 0.005). A figura 3 traz a representação gráfica da evolução da função renal entre os grupos e a comparação estre o impacto dos episódios de RA precoces e tardios.

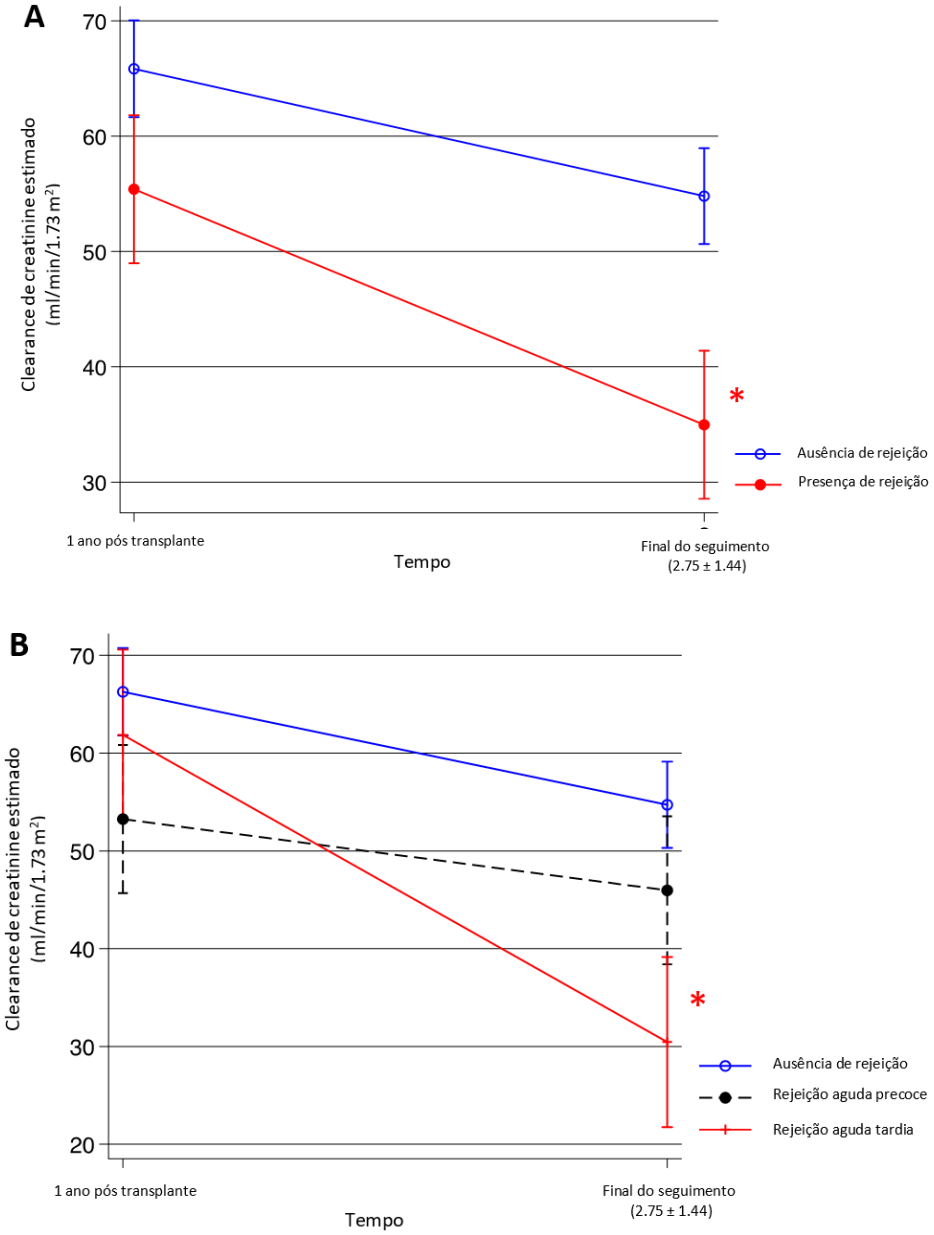


Figura 5: A: Avaliação do impacto dos episódios de rejeição aguda sobre a função renal ao final do seguimento, através do modelo de Equação de Estimações Generalizadas (GEE). B: Análise dos subgrupos “ausência de rejeição aguda”, “rejeição aguda precoce” e “rejeição aguda tardia”.

5. DISCUSSÃO

Os dados apresentados evidenciam amostra de pacientes pediátricos transplantados, em sua maioria receptores de primeiro transplante renal, não sensibilizados (PRA zero), com mais de 90% receptores de doador falecido, com imunossupressão baseada em Basiliximabe, tacrolimus, prednisona e azatioprina. Nestes, houve incidência global de 29,56% de rejeição aguda comprovada por biópsia, e incidência acumulada de 23% no primeiro ano após transplante e de 39% em 5 anos. Dados do NAPRTCS e OPTN apresentam incidência de RA 1 ano pós transplante de 12 a 16% na última era do transplante, com a ressalva de que trata-se de base de dados alimentada pelos centros transplantadores, podendo haver viés de informação (HART A et al, 2018; *NAPRTCS. 2014. Annual Transplant Report*). Estudos grandes, prospectivos, uni ou multicêntricos, em pacientes pediátricos com imunossupressão baseada em basiliximabe, tacrolimus, prednisona e micofenolato ou azatioprina revelam 16 a 19% deste mesmo desfecho (OFFNER G et al, 2008; GRENDA R et al, 2006). E, estudos com seguimento mais prolongado evidenciam números também variáveis, em geral em torno de 25 até 40% de incidência acumulada de RA em 2 a 6 anos (CHIODINI B et al, 2018; WEITZ M et al, 2018; MINCHAM CM et al, 2017; EID L et al, 2014; WEBB NJA et al, 2009). Não há dados epidemiológicos nacionais para comparação. A principal diferença destes estudos para os presentes dados são a proporção maior de doadores falecidos entre nossos receptores, o que leva a certa potencialização do risco de RA pela maior incidência de DGF e pior perfil de compatibilidade HLA. Soma-se a isto, a diversidade racial que compõe nossa população, com alto percentual de não-caucasianos, que poderia colaborar com incremento no risco de eventos imuno-mediados (GRALLA J et al, 2014).

Outro aspecto a ser considerado é o alto volume de biopsias realizadas. Apesar de resultados controversos com relação aos benefícios desta conduta, estudos com biopsia protocolar destacam altos índices de inflamação subclínica (DHARNIDHARKA VR et al, 2018; SEIFERT ME et al, 2018; ZOTTA F et al, 2018), evidenciando potencialmente casos de RA não diagnosticados quando estas não são realizadas. Em nossa instituição, as biopsias protocolares não são realizadas, todavia para que o

diagnóstico precoce seja realizado, há rotina de solicitação e realização de biopsia mesmo em situações de discreta disfunção renal, o que se traduz em consequente minimização do risco de subdiagnóstico.

Em relação ao perfil dos episódios de RA relatados, a maioria foram episódios precoces, classificados em RAC IB e IA, seguidos pelos quadros BL. Estudos com biopsias protocolares ou por indicação clínica trazem RAC BL como o mais prevalente dos subtipos, seguido por RAC IA e IB, o que diverge discretamente dos dados encontrados (BECKER JU et al, 2017; GLOOR JM et al, 2002).

Quanto ao tratamento, chama a atenção que 17% dos episódios de RA foram cortico-resistentes, sendo tratados com Thymoglobulina® após pulsoterapia com metilprednisolona. Estudos pediátricos evidenciam baixa prevalência de RA cortico-resistente, terapêutica variável, alta associação com componente humoral e prognóstico ruim (FILLER G et al, 2011).

Em relação à resposta ao tratamento, 49% dos episódios de RA tiveram reversão parcial, ou seja, houve recuperação, porém sem retornar à creatinina basal. Os resultados reportados nos relatórios do NAPRTCS são similares aos dados apresentados, com 44 a 48% de recuperação parcial, e evolução mais favorável entre os receptores de doador vivo. Óbito ou perda são relatados em 5 a 7%. Pacientes com rejeição aguda tardia apresentaram pior prognóstico, assim como em nossos resultados (SMITH JM et al, 2013).

O percentual de recorrência (30%) também deve ser destacado, que possivelmente apresenta relação com a má aderência e com a imunossupressão de manutenção (*The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. 2001*).

Os fatores de risco para RA nesta amostra foram número de incompatibilidades HLA, esquema de imunossupressão baseado em ciclosporina, prednisona e azatioprina, presença de DGF, infecção por CMV e má aderência.

A compatibilidade HLA, principalmente de classe II, é classicamente um fator prognóstico (RUCK JM et al, 2018; YACOUB R et al, 2018; OPELZ G et al, 2017), sendo determinante no sistema de alocação dos enxertos renais em diversos países, incluindo o Brasil. Em concordância com os achados do presente estudo, o maior número de incompatibilidades HLA está associado a pior sobrevida global do enxerto,

perda censurada para óbito e sobrevida do paciente (SHI X et al, 2018), além de incrementar o risco de rejeição aguda (LIM WH et al, 2012; OPELZ G et al, 2007). Por consequência, este fator impacta substancialmente sobre o cenário do re-transplante, aumentando o número de pacientes hipersensibilizados e o tempo de espera para os transplantes subsequentes (GRALLA J et al, 2013). Este aspecto é especialmente importante entre os pacientes pediátricos, submetidos a transplante renal com doador falecido com menor compatibilidade HLA, e que em sua maioria, necessitarão de re-transplante (FERNANDEZ HE et al, 2017). Neste contexto, muito se discute sobre refinamentos no perfil de histocompatibilidade, como a compatibilidade de epítopos. E, há certa tendência de que este método seja superior em termos de sobrevida do enxerto e risco de rejeição aguda, comparado ao clássico número de incompatibilidades HLA (SYPEK MP et al, 2017; DO NGUYEN HT et al, 2016). No presente estudo essa análise de compatibilidade de epítopos não foi realizada.

Em relação à imunossupressão, pouco se pode inferir com os presentes dados sobre o impacto da terapia de indução, tendo em vista que mais de 90% dos pacientes receberam o mesmo tratamento. No entanto, quanto à terapia de manutenção, apesar de apenas 7,8% dos pacientes receberem imunossupressão baseada em ciclosporina, prednisona e azatioprina, esta associação apresentou relação com aumento do risco de RA, em comparação aos demais esquemas. Quando comparados os grupos tacrolimus *versus* ciclosporina, independente da terceira droga, a associação com RA não foi observada, tampouco quando comparados micofenolato *versus* azatioprina, independente do CNI. A maior parte dos estudos não tem como enfoque a avaliação do poder da associação dos imunossupressores, o que impõe restrições às conclusões e comparações destas informações encontradas.

Revisão sistemática da Cochrane comparando os desfechos de micofenolato *versus* azatioprina reporta redução consistente da incidência de RA no primeiro grupo. A imunossupressão concomitante da maior parte dos estudos incluídos foi ciclosporina e apenas 2 destes abrangeu pacientes pediátricos. Na avaliação por subgrupo, quando analisados apenas estudos que incluíram crianças, a tendência de menor risco de RA com micofenolato se manteve, porém sem significância estatística. As principais ressalvas à ampla prescrição do micofenolato são o aumento de CMV invasivo e os efeitos colaterais gastrointestinais desta medicação (WAGNER M et al, 2015). Estudos em população não pediátrica sugerem também outros benefícios do

micofenolato, como redução na recorrência de RA e na incidência de RA cortico-resistente (*The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. 2001*).

Há carência de estudos prospectivos, randomizados e controlados em crianças com o objetivo de realizar esta comparação. Análise retrospective e unicêntrica, incluindo apenas pacientes pediátricos confrontando desfechos dos grupos "micofenolato" *versus* "não-micofenolato" não evidenciou redução dos episódios de RA no primeiro grupo e, com o efeito deletério de aumentar as infecções virais e bacterianas entre estes. O grupo "micofenolato" recebeu além deste, basiliximabe ou r-ATG, ciclosporina ou tacrolimus, e corticosteroides. No grupo "não-micofenolato" todos os pacientes receberam r-ATG, ciclosporina, azatioprina e corticosteroides. Além desta variabilidade de imunossupressão, destaca-se também o número de pacientes pequeno e a heterogeneidade das características clínicas entre os grupos (RAHEEM AO et al, 2011).

Estudos que comparam uso de ciclosporina formulação standard ou microemulsão com tacrolimus, em uso concomitante de corticosteroides em baixa dosagem e azatioprina evidenciam efeito protetor do tacrolimus em reduzir incidência de RA global e cortico-resistente, tanto em pacientes adultos (KNOLL GA et al, 1999; MAYER AD et al, 1997; PIRSCH JD et al, 1997) quanto pediátricos (TROMPETER R et al, 2002). Os desfechos de segurança como infecção e malignidade não foram diferentes entre os grupos, com um aumento dos casos de diabetes pós-transplante entre os que receberam tacrolimus, em estudos com pacientes acima de 18 anos. Com isto, poderia supor-se que o menor potencial imunossupressor da azatioprina em comparação ao micofenolato seria balanceado pelos benefícios do tacrolimus sobre a ciclosporina, justificando assim o achado da associação do uso de ciclosporina, azatioprina e prednisona com risco de RA.

Além dos aspectos relacionados à histocompatibilidade e imunossupressão, a presença de DGF também esteve associada à incremento do risco de RA. Cabe destacar a incidência elevada deste fator entre nossos pacientes (35%), em relação à literatura. Estudos pediátricos reportam 7 a 10% em pacientes com doadores falecidos em morte encefálica (VAN ARENDONK K et al, 2014), e valores mais representativos, em torno de 25% para os que recebem órgãos de coração parado (MARLAIS M et al, 2017). As dimensões continentais do Brasil, aumentando o tempo de isquemia fria, e

condições inadequadas de conservação do doador antes da retirada dos órgãos são fatores que colaboram para esta diferença. Em relação ao impacto de DGF sobre RA e desfechos a longo prazo, os dados são conflitantes. Estudos em população adulta confirmam esta associação, e também sua correlação temporal com piores desfechos. Ou seja, quanto mais prolongada a DGF, maior o risco de RA e pior prognóstico de função renal a longo prazo (LIM WH et al, 2018; WEBER S et al, 2018; TUGMEN C et al, 2016). Todavia, revisão recente sobre o tema em pediatria conclui que em crianças o impacto de DGF é transitório ou pouco significativo na função renal ao longo do seguimento, em comparação aos que evoluem com função imediata do enxerto. São exceção a esta afirmação, as subpopulações em que se somam fatores de pior prognóstico, como risco imunológico elevado e uso de doadores de critério expandido (GRENDA R et al, 2017). Em concordância, nossos resultados refutam o impacto de DGF na sobrevida do enxerto.

Entre os fatores de risco avaliados, a infecção por CMV foi o que mais agregou risco de RA. Esta é a infecção viral oportunista de maior prevalência entre transplantados renais e em nossa amostra esteve presente em 30% dos pacientes, sem diferenciar os quadros de CMV invasivo e viremia subclínica. Na literatura, esta associação com RA também foi observada por outros autores, tanto em pediatria (JORDAN CL et al, 2016; KRANZ B et al, 2008) quanto em adultos (HARTMANN A et al, 2006; SAGEDAL S et al 2005) bem como o impacto deletério desta infecção na sobrevida do enxerto e dos pacientes. As infecções subclínicas isoladamente também apresentam esta correlação (LI L et al, 2007). Diversas são as discussões sobre os benefícios da profilaxia para CMV sobre o tratamento preemptivo, bem como tempo de uso do valganciclovir e de vigilância, contudo ainda há grande variedade de condutas entre os centros, em decorrência da ausência de consenso sobre o tema (SMITH JM et al, 2015).

A má aderência ao tratamento constitui uma das grandes dificuldades do acompanhamento dos pacientes transplantados a longo prazo. Tanto sua definição nas diversas esferas (dose, horário, persistência a longo prazo e comparecimento às consultas) quanto sua avaliação, tratamento e medidas preventivas são complexas e necessitam de grande esforço de equipe multidisciplinar (STEINBERG EA et al, 2018). No presente estudo sua frequência foi de 23%. Considerou-se este diagnóstico sempre que ele foi relatado em prontuário pelo médico assistente do paciente, o que

caracteriza certa limitação, tendo em vista que a má aderência pode ser cogitada, muitas vezes, quando já ocorreu algum desfecho clínico desfavorável, não sendo diagnosticada em pacientes estáveis. Entretanto, por se tratar de estudo retrospectivo não houve outra maneira de definir este fator. A associação de má aderência e RA é classicamente descrita na literatura por diversos autores (CONNELLY J et al, 2015, NEVINS TE et al, 2014) além da tentativa de determinar fatores de risco, modelos preditores para tal (CONNELLY J et al, 2015), e intervenções que possam ser eficazes (FOSTER BJ et al, 2018). Contudo o desafio ainda persiste. O impacto da má aderência na sobrevida do enxerto também é amplamente descrito (DOBBELS F et al, 2010), especialmente entre adolescentes e adultos jovens, o que não foi observado em nossa análise provavelmente pelo limitado tempo de seguimento, e possivelmente subdiagnóstico de falta de adesão.

Maior faixa etária (SMITH JM et al, 2013), negros (SMITH JM et al, 2013), PRA (LIM WH et al, 2015; DOMINGUES EMFL et al, 2010) e TIF elevados (POSTALCIOGLU M et al, 2018) são outros fatores descritos como associados a incremento no risco de RA, que contudo não apresentaram significância estatística em nossa análise. Atribui-se a falta de correlação, possivelmente, entre outros fatores, ao tamanho da amostra avaliada e relativa homogeneidade em algumas características clinicas.

A sobrevida do enxerto censurada para óbito foi satisfatória em nossa amostra, tendo como principal causa de perdas as intercorrências vasculares, seguida pelos fenômenos imunológicos crônicos. Os fatores associados a perda de enxerto censurada para óbito foram idade acima de 12 anos, maior numero de MM e PRA entre 1 e 50%. Em estudos americanos, as rejeições crônicas vem como principal causa de perda, seguida por RA e trombose de enxerto (CHINNAKOTLA S et al, 2017; SMITH JM et al, 2013). Em estudo colaborativo nacional, as causas vasculares lideram a etiologia de perda do enxerto (GARCIA C et al, 2015). Houve redução de incidência de tromboses vasculares ao longo do tempo, todavia essas ainda constituem complicação não imunológica frequente, especialmente como causa de perda precoce (< 3 meses) e em pacientes mais jovens e com peso menor (CHIODINI B et al, 2018; *NAPRTCS. 2014. Annual Transplant Report*).

Assim como em nossos dados, a idade acima de 12 anos é descrita como fator de risco para perda por diversos autores (LOFARO D et al, 2016; BOBANGA ID et al, 2015; ROCHA A et al, 2014; HWANG AH et al, 2005), e em geral se relaciona com piores condições clínicas pré-transplante como maior tempo em diálise, e aos fatores associados à aderência ao tratamento.

Dentre as circunstâncias imunológicas que decrescem a sobrevida do enxerto, PRA positivo, e principalmente em altos valores (>80%) é um dos fatores observados (LIM WH et al, 2015). Na presente análise essa associação se deu entre o grupo com PRA entre 1 e 50%, e não acima de 50%. Isto pode ser atribuído ao pequeno numero de pacientes no segundo grupo, e representar o impacto do PRA positivo, mesmo que em valores não tão elevados. A observação de maior número de incompatibilidades HLA como fator prognóstico em nossa casuística, conforme discutido anteriormente, também está em concordância com o que foi reportado em grandes estudos, incluindo análise atual do impacto deste fator, mesmo com os avanços na imunossupressão, e a ressalva do quanto as modificações do sistema de alocação americano que não mais enfatizam a histocompatibilidade como critério principal, podem vir a representar na sobrevida a longo prazo (RUCK JM et al, 2018).

Os episódios de RA foram atribuídos como causa de perda de enxerto em 13,5% dos casos, contudo não representaram significância na análise de fatores de risco para tal. Como já mencionado, as causas imuno-mediadas lideram a etiologia das perdas de enxerto renal em grandes estudos, e os episódios de RA contribuem fortemente para a evolução da nefropatia crônica do enxerto (EINECKE G et al, 2009). Alguns autores observam RA diretamente como fator de risco para perda (MEHRNIA A et al, 2016; BOBANGA ID et al, 2015; ROCHA A et al, 2014; MARTINEZ-MIER G et al, 2013; HARADA KM et al, 2009), e a severidade dos episódios segundo os critérios de Banff também é fator prognóstico (WU K et al, 2014). Possivelmente o tempo de seguimento tenha sido um fator limitante para esta avaliação no presente estudo. Se excluíssemos da análise, as perdas por trombose, os episódios de RA preencheriam critério para entrar na análise multivariada (p=0.06) e os episódios de RA tardios se caracterizariam como fator de risco para perda (SHR 2,52 IC 1,10 - 5.78; p = 0,02).

Quando avaliado o impacto destes episódios de RA sobre o clearance de creatinina ao final do seguimento, se observou impacto negativo, especialmente

dentre aqueles pacientes que apresentaram RA tardiamente. O elevado impacto dos episódios tardios de RA também foi descrito por outros autores, que postulam possivelmente diagnósticos retardados, pela menor frequência de visitas do paciente ao serviço, em alguns casos associada a má aderência e frequentemente a presença de componente humoral ao episódio de RA, como fatores que corroboram para este maior efeito deletério (EID L et al, 2014; LENTINE KL et al, 2012).

Frente aos presentes dados, se pontuam algumas limitações metodológicas para que conclusões mais robustas possam ser retiradas. Trata-se de estudo retrospectivo, e portanto traz consigo as ressalvas de aferição que podem haver com este método, principalmente no que se refere à avaliação de aderência ao tratamento. Além disso, este estudo foi conduzido em centro único, que apesar de realizar volume significativo de transplantes renais pediátricos no cenário nacional e internacional, apresenta amostra relativamente limitada em seu número, e com perfil clínico, imunológico e de imunossupressão de certa maneira homogêneos. Porém, apesar destas ressalvas, traz à luz a importância epidemiológica que os episódios de RA apresentam no contexto do transplante renal pediátrico, os fatores associados a este desfecho, e seu impacto na função renal ao longo do seguimento.

6. IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

O presente estudo apresenta dados inéditos de um importante centro transplantador no cenário nacional e internacional e evidencia os episódios de rejeição aguda como um desfecho frequente na população em análise, além de impactante na função renal a médio prazo. Esta elevada incidência inspira medidas práticas para tentar minimizar este desfecho, principalmente no que se refere à fatores de risco passíveis de modificação.

O CMV foi o fator de risco com maior impacto sobre a incidência de RA, sendo infecção frequente entre os pacientes pediátricos e que motiva muitas internações e manipulações na imunossupressão. Na prática, não é unânime a conclusão de que a profilaxia de CMV com valganciclovir seja superior ao tratamento preemptivo. Contudo, os resultados apresentados enfatizam a importância deste tema e a necessidade de realização de estudos prospectivos pediátricos entre nossos pacientes com este enfoque, bem como a relevância de se dar especial atenção aos pacientes que apresentam CMV e vigilância pelo elevado risco de RA.

A presença de DGF guarda importante relação, entre outros fatores, com o estado de conservação do doador e com o tempo de isquemia fria, enaltecendo a já conhecida necessidade de otimizar os cuidados ao potencial doador antes da doação e os processos dentro do sistema de alocação. Neste quesito, uma medida prática adotada desde o último ano por algumas OPOs em São Paulo é a realização do exame de *cross match* com sangue periférico do doador, o que viabiliza a alocação dos enxertos renais mais rapidamente. O *cross match* virtual ainda não é uma prática viável globalmente, pois necessita de uma tipificação HLA mais ampla dos doadores e receptores, todavia esta seria mais uma medida em prol destes aperfeiçoamentos.

O número de incompatibilidades HLA, como fator de risco para RA e para perda censurada para óbito, figura entre os aspectos de mais difícil atuação, tendo em vista que este já é a base do sistema de alocação nacional e um reflexo do menor número de pacientes pediátricos em lista, comparados aos adultos. Entretanto, esta é mais uma evidência da magnitude que a histocompatibilidade possui nestes desfechos, e

sugere assim que a aplicabilidade e o impacto de medidas de refinamento desta avaliação, como a compatibilidade de epítopos, sejam alvos de estudos pediátricos.

Quanto aos esquemas imunossupressores adotados pela instituição em que se desenrolou esta pesquisa, mesmo com as ressalvas metodológicas já referidas, deve-se atentar ao sugerido maior potencial de RA com o uso da associação ciclosporina, prednisona e azatioprina. Este resultado foi observado em pacientes que utilizaram, em sua maioria, basiliximabe como terapia de indução, e a modificação do protocolo institucional para Thymoglobulina® em dose única para todos os receptores pode exercer algum impacto em minimizar este risco. Para que conclusões mais robustas possam ser extraídas, estudos com delineamento apropriado se fazem necessários.

A má aderência constitui outro importante fator de risco para RA e figura entre os grandes desafios do transplante renal pelo mundo. Os dados apresentados constituem evidência de que práticas para minimizar seu subdiagnóstico e intervenções preventivas se fazem indispensáveis. E, estando a má aderência relacionada principalmente com as RA tardias, que mais impactam sobre a função renal a longo prazo, estas medidas se tornam ainda mais relevantes.

Estes resultados também trazem à luz episódios de RA recorrentes em 30% dos pacientes, o que inspira a elaboração de medidas preventivas dentre os pacientes que apresentaram este desfecho pela primeira vez e a avaliação, em estudos posteriores, dos benefícios de otimização do esquema de imunossupressão destes pacientes.

Por fim, frente ao exposto, se pode concluir que a principal implicação prática do estudo realizado é dimensionar a relevância que os episódios de RA possuem no transplante renal pediátrico. Estes dados também apontam fatores relacionados a este desfecho e avaliam seu impacto na função renal ao longo do seguimento, destacando aspectos importantes a serem alvos de estudos subsequentes.

7. CONCLUSÃO

Com estes dados, podemos concluir que as rejeições agudas são um desfecho frequente no transplante renal pediátrico, e foram associados a número de incompatibilidades HLA, esquema de imunossupressão ciclosporina, prednisona e azatioprina, presença de DGF, infecção por CMV e má aderência.

Estes episódios apresentam impacto significativo na taxa de filtração glomerular a longo prazo. E, apesar de não terem sido associados a menor sobrevida do enxerto, é provável que com um *follow up* mais prolongado, os episódios de RA apresentem impacto também, na sobrevida do enxerto renal.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barabadi M, Shahbaz SK, Foroughi F, Hosseinzadeh M, Nafar M, Yekaninejad MS, Amirzargar A. High Expression of FOXP3 mRNA in Blood and Urine as a Predictive Marker in Kidney Transplantation. Progress in Transplantation. 2018; 28(2): 134-141.

Barry JM, Murray JE. The First Human Renal Transplants. J Urol. 2006; 176(3): 888-90.

Becker JU. Current status of pediatric renal transplant pathology. Pediatr Nephrol. 2017; 32(3): 425-437.

Bobanga ID, Vogt BA, Woodside KJ, Cote DR, Dell KM, Cunningham RJ 3rd, Noon KA, Barksdale EM, Humphreville VR, Sanchez EQ, Schulak JA. Outcome differences between young children and adolescents undergoing kidney transplantation. J Pediatr Surg. 2015; 50(6): 996-9.

Bröcker V, Mengel M. Histopathological diagnosis of acute and chronic rejection in pediatric kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2014; 29:1939–1949.

Camargo MFC, Barbosa KS, Fetter SK, Bastos A, Feltran LS, Koch-Nogueira PC. Cost analysis of substitutive renal therapies in children. J Pediatr. 2018; 94: 93-99.

Chesnaye N, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. Pediatric Nephrol. 2014; 29: 2403–2410.

Chinnakotla S, Verghese P, Chavers B, Rheault MN, Kirchner V, Dunn T, Kashtan C, Nevins T, Mauer M, Pruett T. MNUM Pediatric Transplant Program. Outcomes and Risk Factors for Graft Loss: Lessons Learned from 1,056 Pediatric Kidney Transplants at the University of Minnesota. J Am Coll Surg. 2017; 224(4): 473-486.

Chiodini B, Herman J, Lolin K, Adams B, Hennaut E, Lingier P, Mikhalski D, Schurmans T, Knops N, Wissing KM, Abramowicz D, Ismaili K. Outcomes of

Kidney Transplantations in Children Weighing 15 Kilograms or less: a retrospective cohort study. Transpl Int. 2018; 31(7): 720-728.

Connelly J, Pilch N, Oliver M, Jordan C, Fleming J, Meadows H, Baliga P, Nadig S, Twombley K, Shatat I, Taber D. Prediction of medication non-adherence and associated outcomes in pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Transplant. 2015; 19: 555–562.

Dharnidharka VR, Malone A. Biomarkers to detect rejection after kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2018; 33 (7): 1113-1122.

Dharnidharka VR, Lamb KE, Zheng J, Schechtman KB, MeierKriesche HU. Lack of significant improvements in long term allograft survival in pediatric solid organ transplantation: a US national registry analysis. Pediatr Transplant. 2015; 19: 477–483.

Dharnidharka VR, Vyas N, Gaut JP, Walther L, Hmiel P. The utility of surveillance biopsies in pediatric kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2018; 33(5): 889-895.

Do Nguyen HT, Wong G, Chapman JR, McDonald SP, Coates PT, Watson N, Russ GR, D'Orsogna L, Lim WH. The Association Between Broad Antigen HLA Mismatches, Eplet HLA Mismatches and Acute Rejection After Kidney Transplantation. Transplant Direct. 2016; 2(12): e120.

Dobbels F, Ruppar T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. Pediatr Transplantation. 2010; 14: 603–613.

Domingues EMFL, Matuck T, Graciano ML, Souza E, Rioja S, Falci MC, Monteiro de Carvalho DB, Porto LC. Panel reactive HLA antibodies, soluble CD30 levels, and acute rejection six months following renal transplant. Clin Transplant. 2010; 24: 821–829.

Eid L, Tuchman S, Moudgil A. Late acute rejection: Incidence, risk factors, and effect on graft survival and function. Pediatr Transplantation. 2014; 18: 155–162.

Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. Am J Transplant. 2009; 9(11): 2520–2531.

Fernandez HE. Application and interpretation of histocompatibility data in pediatric kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2017; 22(4): 426–432.

Filippone EJ, Farber JL. Humoral immune response and allograft function in kidney transplantation. Am J Kidney Dis. 2015; 66(2): 337–347.

Filler G, Huang SHS, Sharma AP. Steroid-resistant acute allograft rejection in renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 651–653.

Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. Journal of the American Statistical Association. 1999: 94: 496–509.

Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1465–1471.

Foster BJ, Pai ALH, Zelikovsky N, Amaral S, Bell L, Dharnidharka VR, Hebert D, Holly C, Knauper B, Matsell D, Phan V, Rogers R, Smith JM, Zhao H, Furth SL. Randomized Trial of a Multicomponent Intervention to Promote Medication Adherence: The Teen Adherence in Kidney Transplant Effectiveness of Intervention Trial (TAKE-IT). Am J Kidney Dis. 2018; 72(1): 30-41.

Francis A, Didsbury MS. Quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study. Arch Dis Child. 2018; 0: 1–7.

Francis RS, Feng G, Tha-In T, Lyons IS, Wood KJ, Bushell A. Induction of transplantation tolerance converts potential effector T cells into graft-protective regulatory T cells. Eur J Immunol. 2011; 41(3): 726-738.

Garcia C, et al. Collaborative Brazilian Pediatric Renal Transplant Registry (CoBrazPed-Rtx): A Report From 2004 to 2013. Transplant Proc. 2015; 47: 950-953.

Gloor JM, Cohen AJ, Lager DJ, Grande JP, Fidler ME, Velosa JA, Larson TS, Schwab TR, Griffin MD, Prieto M, Nyberg SL, Sterioff S, Kremers WK, Stegall

MD. Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. Transplantation. 2002; 73(12): 1965-8.

Gralla J, Le CN, Cooper JE, Wiseman AC. The risk of acute rejection and the influence of induction agents in lower-risk African American kidney transplant recipients receiving modern immunosuppression. Clin Transplant. 2014; 28: 292–298.

Gralla J, Tong S, Wiseman AC. The impact of Human Leukocyte Antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients. Transplantation. 2013; 95: 1218-1224.

Grenda R. Delayed graft function and its management in children. Pediatr Nephrol. 2017; 32(7): 1157-1167.

Grenda R, Watsonb A, Vondrakc K, Webb NJA, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Tacrolimus-Based Therapy with or without Basiliximab in Pediatric Renal Transplantation. American Journal of Transplantation. 2006; 6: 1666–1672.

Haas M, Loupy A, Lefaucher C, Roufosse C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell–mediated rejection, antibody- mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next- generation clinical trials. Am J Transplant. 2018; 18: 293–307.

Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Park SI, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. Transplant Proc. 2009; 41(9): 3667-70.

Harambat J, Ekulu PM. Inequalities in access to pediatric ESRD care: a global health challenge. Pediatr Nephrol. 2016; 31(3): 353-8.

Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012; 27: 363–373.

Hart A, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2018; 18(Suppl 1): 18–113.

Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesæth J. The Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplant Recipients. Transplantation. 2006; 82: S15–S17.

Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do we still need Anti-ILReceptor Monoclonal Antibodies? Am J Transplant. 2017; 7(1): 22-27.

Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11: 137–154.

Hricik DE, Augustine J, Nickerson P, Formica RN, Poggio ED, Rush D, Newell KA, et al. Interferon gamma ELISPOT testing as a risk-stratifying biomarker for kidney transplant injury: results from the CTOT-01 multicenter study. Am J Transplant. 2015; 15: 3166–3173.

Hricik DE. Transplant Immunology and Immunosuppression: Core curriculum 2015. Am J Kidney Dis. 2015; 65(6): 956-966.

Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy BE. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: A UNOS analysis. Transplantation. 2005; 80: 466–470.

Hymes LC, Warshaw BL, Hennigar RA, Amaral SG, Greenbaum LA. Prevalence of clinical rejection after surveillance biopsies in pediatric renal transplants: does early subclinical rejection predispose to subsequent rejection episodes? Pediatr Transplant. 2009; 13(7): 823-826.

Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 61–74.

Jamshaid F, Froghi S, Di Cocco P, Dor FJMF. Novel non- invasive biomarkers diagnostic of acute rejection in renal transplant recipients: A systematic review. Int J Clin Pract. 2018; e13220.

Jordan CL, Taber DJ, Kyle MO, Connelly J, Pilch NW, Fleming J, Meadows HB, Bratton CF, Nadig SN, McGillicuddy JW, Chavin KD, Baliga PK, Shatat IF, Twombley K. Incidence, risk factors, and outcomes of opportunistic infections in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant. 2016; 20: 44–48.

Kahan BD. Individuality: the barrier to optimal immunosuppression. Nat Rev Immunol. 2003; 3(10): 831-8.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter Suppl. 2013; 3: 1–150.

Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 1999; 318: 1104–1107.

Koch Nogueira PC, de Carvalho FMC, Feltran LS, Konstantyner T, Sesso R. Inequality in pediatric kidney transplantation in Brazil. Pediatr Nephrol. 2016; 31: 501–507.

Koch Nogueira PC, Feltran LS, et al. Estimated prevalence of childhood end-stage renal disease in the state of São Paulo. Rev Assoc Med Bras. 2011; 57(4): 436-441.

Konstantyner T, Sesso R, et al. Pediatric Chronic Dialysis in Brazil: Epidemiology and Regional Inequalities. PLoS ONE. 2015; 10(8): e0135649.

Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB, Sebastian A, Wright HI, Sigle G, Burdick J, Elmagd KA, Zeevi A, Lopez-Cepero M, Daller JA, Gritsch HA, Reed EF, Jonsson J, Hawkins D, Britz JA. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. Transplantation. 2006; 82: 663–66.

Kowalski RJ, Post DR, Schneider MC, Britz J, Thomas J, Deierhoi M, Lobashevsky A, Redfield R, Schweitzer E, Heredia A, Reardon E, Davis C, Bentlejewski C, Fung J, Shapiro R, Zeevi A. Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. Clin Transpl. 2003; 17 :77–88.

Kramer A, Pippias M, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. Clinical Kidney Journal. 2018; 1–15.

Kranz B, Vester U, Wingen A-M, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Acute rejection episodes in pediatric renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. Pediatr Transplantation. 2008; 12: 474–478.

Lakkis FG. (2012) The Immune Response to a Transplanted Organ: An Overview. In: Kaplan B, Burckart GJ, Lakkis FG (ed). Immunotherapy in Transplantation: Principles and Practice, 1st edn. Wiley-Blackwell, Chichester, pp 3-9.

Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobertm E, Anderson D, Cowan S, Price K, Naemura J, Emswiler J, Greene J, Turk LA, Bajorath J, Townsend R, Hagerty D, Linsley PS, Peach RJ. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. Am J Transplant. 2005; 5: 443–453;

Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Kalsekar A, L'italien G, Schnitzler MA. The Implications of Acute Rejection for Allograft Survival in Contemporary U.S. Kidney Transplantation. Transplantation. 2012; 94: 369-376.

Li L, Chaudhuri A, Weintraub LA, Hsieh F, Shah S, Alexander S, Salvatierra O Jr, Sarwal MM. Subclinical cytomegalovirus and Epstein– Barr virus viremia are associated with adverse outcomes in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplantation. 2007; 11: 187–195.

Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohney S, Russ GR, McDonald SP. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. Clin Transplant. 2012; 26(4): E428-37.

Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. Transplantation. 2015; 99(5): 1043-50.

Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association between duration of delayed graft function, acute rejection and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation. Transplantation. 2018; https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002275.

Lofaro D, Jager KJ, Abu-Hanna A, Groothoff JW, Arikoski P, Hoecker B, Roussey-Kesler G, Spasojević B, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry. Identification of subgroups by risk of graft failure

after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31: 317–324.

Marlais M, Pankhurst L, Hudson A, Sharif K, Marks S. UK National Registry of Kidney Donation After Circulatory Death for Pediatric Recipients. Transplantation. 2017; 101(6): 1177-1181.

Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Méndez-López MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. Transplant Proc. 2013; 45(4): 1442-4.

Massengill SF, Ferris M. Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents. Pediatrics in Review. 2014; 35: 16-29.

Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 11: CD010699.

Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, Hooff J van, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Pohanka E, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Transplantation. 1997; 64: 436–443.

McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. N Engl J Med. 2004; 350(26): 2654-62.

Mehrnia A, Le TX, Tamer TR, Bunnapradis S. Effects of acute rejection vs new-onset diabetes after transplant on transplant outcomes in pediatric kidney recipients: analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. Pediatr Transplant. 2016; 20(7): 952-957.

Mehta R, Sood P, Hariharan S. Subclinical Rejection in Renal Transplantation: Reappraised. Transplantation. 2016;100(8):1610-1618.

Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long-Term Outcome of Infants with Severe Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 10 –17.

Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc. 1956; 160: 277.

Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, Lim WH. Induction Therapy, Rejection, and Graft Outcomes in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2017; 101(9): 2146-2151.

Mockler C, Sharma A, Gibson IW, Gao A, Wong A, Ho J, Blydt-Hansen TD. The prognostic value of urinary chemokines at 6 months after pediatric kidney transplantation. Pediatric Transplantation. 2018; e13205.

Morrissey PE, Reinert S, Yango A, Gautam A, Monaco A, Gohh R. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: The role of noncompliance. Transpl Proc. 2005; 37: 2044–2047.

NAPRTCS 2014 Annual Transplant Report. [base de dados na Internet]. Disponível em: http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf

Nevins TE, Robiner WN, Thomas W. Predictive Patterns of Early Medication Adherence in Renal Transplantation. Transplantation. 2014; 98: 878-884.

Oberbarnscheidt MH, Lakkis FG. (2012) Antigen Presentation in Transplantation. In: Kaplan B, Burckart GJ, Lakkis FG (ed). Immunotherapy in Transplantation: Principles and Practice, 1st edn. Wiley-Blackwell, Chichester, pp 3-9.

Offner G, Toenshoff B, Ho¨cker B, Krauss M, et al. Efficacy and Safety of Basiliximab in Pediatric Renal Transplant Patients Receiving Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, and Steroids. Transplantation. 2008; 86: 1241–1248.

Opelz G, Döhler B. Effect of Human Leukocyte Antigen Compatibility on Kidney Graft Survival: Comparative Analysis of Two Decades. Transplantation. 2007; 84: 137–143.

Opelz G, Döhler B, Middleton D, Süsal C; A Collaborative Transplant Study Report. HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus HLA Well Matched Deceased Donor Transplants. Transplantation. 2017; 101(11): 2789-2792.

Pape L. State-of-the-art immunosuppression protocols for pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. 2017; https://doi.org/10.1007/s00467-017-3826-x.

Paula M, Felipe C, Cristelli M, Orlandi P, Viana L, Basso G, Carvalho P, Montenegro C, Lima A, Pietrobom I, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana J. Reduced CMV Infection Using Single Low-Dose of Rabbit Anti-Thymocyte Globulin in Kidney Transplanted Recipients. [Abstract]. Am J Transplant. 2016; 16 (suppl 3).

Pestana JM. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center - Hospital do Rim. J Bras Nefrol. 2017; 39(3): 287-295.

Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation. 1997; 63: 977–983.

Postalcioglu M, Kaze AD, Byun BC, Siedlecki A, Tullius SG, Milford EL, Paik JM, Abdi R. Association of Cold Ischemia Time with Acute Renal Transplant Rejection. Transplantation. 2018; 102(7): 1188-1194.

Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsin SM, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney International. 1999; 55: 713–723.

Raheem OA, Kamel MH, Daly PJ, Mohan P, Little DM, Awan A, Hickey DP. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: A single center experience. Pediatr Transplantation. 2011; 15: 240–244.

RBT. 2017. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). [base de dados na Internet]. Disponível em:

http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf

Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 475–484.

Rocha A, Rocha L, Malheiro J, Azevedo P, Tavares T, Faria MS, Mota C, Dias L, Henriques AC. Predictive factors of graft-censored failure in pediatric kidney transplantation. Transplant Proc. 2014; 46(6): 1723-6.

Roopenian D, Choi EY, Brown A. The immunogenomics of minor histocompatibility antigens. Immunol Rev. 2002; 190: 86–94.

Ruck JM, Jackson AM, Massie AB, Segev DL, Desai N, Garonzik-Wang J. Temporal Changes in the Impact of HLA Mismatching Among Pediatric Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2018; https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002426.

Ryan CM, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Immune cell function assay does not identify biopsy-proven pediatric renal allograft rejection or infection. Pediatr Transplant. 2014; 18: 446–452.

Sagedal S, Hartmann A, Rollag H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2005; 11(7): 518-30.

Seifert ME, Yanik MV, Feig DI, Hauptfeld-Dolejsek V, Mroczek-Musulman EC, Kelly DR, Rosenblum F, Mannon RB. Subclinical inflammation phenotypes and long-term outcomes after pediatric kidney transplantation. Am J Transplant. 2018; https://doi.org/10.1111/ajt.14933.

Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, Ding J. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A metaanalysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. BMC Nephrology. 2018; 19(1): 116.

Situmorang GR, Sheerin NS. Ischaemia reperfusion injury: mechanisms of progression to chronic graft dysfunction. Pediatr Nephrol. 2018; https://doi.org/10.1007/s00467-018-3940-4.

Smith JM, Dharnidharka VR. Viral surveillance and subclinical viral infection in pediatric kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2015; 30(5): 741-8.

Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: A report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. Pediatr Transplantation. 2013; 17: 149–157.

Steinberg EA, Moss M, Buchanan CL, Goebel J. Adherence in pediatric kidney transplant recipients: solutions for the system. Pediatr Nephrol. 2018; 33(3): 361-372.

Sypek MP, Hughes P, Kausman JY. HLA epitope matching in pediatric renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2017; 32(10): 1861-1869.

Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, Aguiar W, Campos E, Gerbase-DeLima M, Franco M, Medina-Pestana J. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. Am J Transplant. 2015; 15(10): 2655-64.

The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: Three-year follow-up. Transplantation. 2001; 71: 1091–1097.

Trompeter R, Filler G, Webb NJA, Watson AR, Milford DV, TydenG, Grenda R, Janda J, Hughes D, Ehrich JHH, KlareB, Zacchello G, Brekke IB, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2002; 17: 141–149.

Tugmen C, Sert I, Kebabcı E, Murat Dogan S, Tanrısev M, Alparslan C, Kılıcaslan Ayna T, Olmez M, Karaca C. Delayed graft function in kidney transplantation: risk factors and impact on early graft function. Progress in Transplantation. 2016; 26(2) 172-177.

Van Arendonk K, Boyarsky B, Orandi BJ, James NT, Smith J, Colombani P, Segev D. National trends over 25 years in pediatric kidney transplant outcomes. Pediatrics. 2014; 133(4): 594–560.

Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015; (12): CD007746.

Webb NJA, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, Moghal NE, Fitzpatrick MM, Milford DV, Saleem MA, Jones CA, Friman S, Damme-Lombaerts RV, Janssen F, Hamer C, Rhodes S. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 177–182.

Weber S, Dienemann T, Jacobi J, Eckardt KU, Weidemann A. Delayed graft function is associated with an increased rate of renal allograft rejection: A retrospective single center analysis. PLoS ONE. 2018; 13(6): e0199445.

Webster AC, Ruster LP, McGee RG, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; 20(1): CD003897.

Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes A Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13: pii: CJN.00540118.

Weisheit CK, Engel DR, Kurts C. Dendritic Cells and Macrophages: Sentinels in the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10: 1841–1851.

Weitz M, Laube GF, Schmidt M, Krupka K, et al. Outcome of renal transplantation in small infants: a match-controlled analysis. Pediatr Nephrol. 2018; 33(6): 1057-1068.

Willicombe M, Roufosse C, Brookes P, McLean AG, Galliford J, Cairns T, Cook TH, Taube D. Acute Cellular Rejection: Impact of Donor-Specific Antibodies and C4d. Transplantation. 2014; 97: 433Y439.

Wood KJ, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. Nature Reviews Immunology 2012: 12: 417–430

Wu K, Budde K, Lu H, Schmidt D, Liefeldt L, Glander P, Neumayer HH, Rudolph B. The severity of acute cellular rejection defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. Transplantation. 2014; 97: 1146-1154.

Yacoub R, Nadkarni GN, Cravedi P, He JC, Delaney VB, Kent R, Chauhan KN, Coca SG, Florman SS, Heeger PS, Murphy B, Menon MC. Analysis of OPTN/UNOS registry suggests the number of HLA matches and not mismatches is a stronger independent predictor of kidney transplant survival. Kidney Int. 2018; 93(2): 482-490.

Yang JW, Wang JN, Men TY, Zhang XM, Li XD, Shen B, Li GY, Chen DD. Comparison of clinical outcome of low-dose and high-dose rabbit antithymocyte globulin induction therapy in renal transplantation: a single-center experience. Ann Transplant. 2014; 19: 277-82.

Zotta F, Guzzo I, Morolli F, Diomedi-Camassei F, Strologo LD. Protocol biopsies in pediatric renal transplantation: a precious tool for clinical management. Pediatric Nephrology. 2018; https://doi.org/10.1007/s00467-018-4007-2.

ANEXO I

Artigo original

REJEIÇÃO AGUDA EM TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Epidemiologia, fatores de risco e impacto sobre a função renal

Pereira LNG[1], Tedesco-Silva H[2], Koch-Nogueira PC[1]

- Pediatric Nephrology Division, Pediatric Department, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil.
- Division of Nephrology, Hospital do Rim, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Corresponding author: luizangpereira@gmail.com; +55 (11) 98722 1716

RESUMO

Objetivos: Avaliar a incidência de rejeição aguda nos pacientes pediátricos submetidos a transplante renal, os fatores de risco para este desfecho e seu impacto na sobrevida do enxerto e função renal.

Métodos: Foi realizado estudo de coorte retrospectiva, unicêntrico, incluindo os pacientes pediátricos submetidos a transplante renal entre 2011 e 2015. Os possíveis fatores de risco foram comparados entre os grupos com e sem rejeição aguda e para estimar a influência na função renal ao longo do seguimento, foi avaliado o *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz na última visita.

Resultados: Coorte composta por 230 pacientes, cuja sobrevida livre de rejeição aguda foi de 72,5% em 1 ano e 54,8% em 5 anos. Os fatores de risco relacionados a este desfecho foram número de incompatibilidades HLA (SHR 1,36 CI 1,14 – 1,63 p=0,001), imunossupressão de manutenção com ciclosporina, prednisona e azatioprina (SHR 2,22 CI 1,14 – 4,33 p=0,018), retardo na função do enxerto (SHR 2,49 CI 1,57 - 3,93 p<0,001), infecção por CMV (SHR 5,52 CI 2,77 – 11,0 p<0,001) e má aderência (SHR 2,28 CI 1,70 – 4,66 p<0,001). A sobrevida do enxerto censurada para óbito em 1 e 5 anos foi de 92,5% e 72,1% e constituíram fatores de risco para perda número de incompatibilidades HLA (HR 1,51 CI 1,07 – 2,13 p=0,01), idade acima de 12 anos (HR 2,66 CI 1,07 – 6,59 p=0,03) e presença de anticorpos reativos

contra painel entre 1 e 50% (HR 2,67 CI 1,24 – 5,73 p=0,01). Apesar de não estar entre os fatores de risco para perda, rejeição aguda impactou negativamente sobre a função renal ao final do acompanhamento, com impacto mais desfavorável entre os eventos tardios.

Conclusão: Conclui-se então que rejeição aguda é um desfecho frequente entre estes pacientes, esteve relacionado ao número de incompatibilidades HLA, imunossupressão com ciclosporina, prednisona e azatioprina, retardo na função do enxerto, infecção por CMV e má aderência e, apesar de não se caracterizar nesta análise como fator de risco para perda, traz impacto deletério na função renal a médio prazo.

Palavras-chave: transplante de rim, rejeição de enxerto, epidemiologia, fatores de risco, pediatria

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica em estágio terminal (DRCT) é caracterizada por dano renal grave e irreversível, com redução da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 15 ml/min/1.73m^2.[1] Trata-se de agravo importante de saúde pública, com implicações severas na morbimortalidade na população acometida, além da alta demanda econômica que traz consigo.[2] Dentre as possibilidades terapêuticas, encontram-se as modalidades dialíticas e o transplante renal, sendo este, o mais eficaz tratamento dos pacientes.

Ao longo das eras do transplante, a sobrevida do enxerto renal evoluiu com significativa melhora, variando de 44 a 95% em 5 anos, 23 a 95% em 10 anos, e 21 a 36% em 20 anos. Entretanto, a perspectiva é que aproximadamente 50% dos pacientes transplantados em pediatria, necessitem de um novo transplante antes dos 25 anos.[3]

Apesar da otimização dos esquemas imunossupressores e da marcante melhoria dos resultados a curto prazo quando comparados às eras mais iniciais do transplante, a melhora dos desfechos mais tardios evoluiu de forma menos expressiva.[4] E, neste contexto, as reações aloimunes, que resultam em rejeição aguda e crônica, são um obstáculo ao aumento de sobrevida do enxerto à longo prazo. A nefropatia crônica do rim transplantado constitui uma das principais causas de perda do enxerto renal,[5-7] e

os episódios de rejeição aguda e crônica são os mais importantes fatores contribuintes para evolução com fibrose túbulo-intersticial e nefropatia crônica, representando grande impacto na sobrevida renal.[8]

Historicamente, a incidência de rejeição aguda apresentou redução significativa, com frequência de 70% entre 1987 e 1990, até aproximadamente 13% a partir de 2007. A probabilidade de rejeição aguda no primeiro ano de transplante foi reduzida de 54 a 68%, na década de 80, para 8 a 16% a partir de 2007.[5] Entretanto, estes episódios continuam sendo desafiadores em seu diagnóstico e tratamento, e, em alguns registros, estes se apresentam mais comuns na população pediátrica em comparação com os adultos.[9]

Dados do relatório de 2016 da OPTN/SRTR evidenciaram incidência de RA no primeiro ano pós transplante relativamente estável nos últimos 6 anos, entre 11,4 e 12%. A categorização por faixa etária demostra números maiores entre os adolescentes (11 a 17 anos), seguidos pelas crianças menores de 6 anos. Contudo este último grupo apresentou aumento de 9,3% em 2010–2011 para 11,9% em 2014–2015, ultrapassando a taxa de incidência dos maiores.[9] Dados epidemiológicos nacionais, em relação à frequência de RA são deficitários.

Os esquemas imunossupressores sofreram avanços no decorrer das eras do transplante, porém ainda há uma importante lacuna de estudos randomizados controlados em pediatria para determinar a escolha terapêutica mais adequada para formulação dos protocolos institucionais e individualização em cada situação clínica. Muito se extrapola dos resultados em população adulta e de estudos com metodologia limitada, gerando déficit de conclusões robustas.[10]

Além das variações entre os diferentes esquemas de imunossupressão, diversos são os fatores associados à rejeição aguda citados na literatura, destacando-se má-aderência, número de incompatibilidades do sistema HLA, reatividade contra painel (*panel reactive antibody* – PRA) elevada, presença de anticorpos contra o doador (*donor specific antibody - DSA*), tempo de isquemia fria (TIF) acima de 24 horas, tipo de doador, com maior incidência em receptores de doador falecido, faixa etária pediátrica, com maior frequência durante a adolescência, afrodescendentes, retardo de função do enxerto (*delayed graft function – DGF)* e infecções virais, com destaque para CMV e EBV.[5, 11-13]

Tendo em vista grande relevância dos episódios de rejeição aguda para a sobrevida do enxerto em pacientes submetidos a transplante renal, bem como suas particularidades na população pediátrica e a carência de dados epidemiológicos nacionais, justifica-se o presente estudo.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em coorte retrospectiva, cuja metodologia baseia-se em análise de dados de prontuário de todos os pacientes com idade inferior a 18 anos no momento do transplante, submetidos a transplante renal em centro único, entre janeiro de 2011 e março de 2015.

Foram considerados episódios de rejeição aguda, todos os eventos em que houve disfunção aguda do enxerto e biópsia renal comprovando este diagnóstico.

Estes episódios de RA foram classificados temporalmente, utilizando como ponto de corte 90 dias de transplante. Os episódios anteriores a este período foram definidos como precoces e os posteriores a 90 dias como tardios.

Para classificação de gravidade, foram empregados os critérios de Banff extraídos dos laudos liberados pelo patologista que analisou os fragmentos renais à época da realização da biopsia renal. O tipo de rejeição aguda (celular ou humoral), também foi descrito, sendo considerados critérios para rejeição humoral, a presença de C4d no fragmento renal e/ou presença de anticorpos específicos contra o doador, e achados no anatomopatológico que motivaram o patologista a sugerir este diagnóstico. Todavia, este não é o enfoque do presente estudo, e estes achados foram apenas relatados.

Os tratamentos instituídos foram divididos em pulsoterapia com metilprednisolona, Thymoglobulina®, associação dos dois anteriores, ou de imunoglobulina e plasmaferese, para os pacientes com suspeita de rejeição humoral.

Para avaliar a resposta ao tratamento, procedeu-se cálculo da média das três creatininas anteriores ao episódio, definindo assim a função renal pré-rejeição. Após 1 mês do tratamento, nova média utilizando as três creatininas subsequentes foi calculada, possibilitando a determinação da função renal pós-tratamento. Reversão completa foi definida como variação igual ou inferior a 20% entre a função renal pré-rejeição e pós-tratamento. Reversão parcial foi definida como variação superior a 20%

entre a função renal pré-rejeição e pós-tratamento. Ausência de reversão foi definida como ausência de queda de creatinina após tratamento de rejeição ou evolução para perda do enxerto renal em até 6 meses.

Episódios de RA posteriores à reversão completa ou parcial, separados temporalmente por pelo menos 6 meses ou biopsia pós tratamento do primeiro episódio evidenciando ausência de critérios de rejeição aguda, foram considerados como recidiva.

Para avaliação dos fatores de risco para RA, foram selecionadas como potenciais variáveis de risco: idade no momento do transplante, sexo, etnia (caucasianos *versus* não-caucasianos); etiologia da doença renal crônica, classificada nas categorias "anormalidades congênitas dos rins e vias urinárias" (*congenital abnormalities of kidney and urinary tract – CAKUT*), "glomeruloesclerose segmentar e focal" (GESF), "doenças genéticas", "outras glomerulonefrires", "doenças sistêmicas" e "etiologia indeterminada"; realização de transplantes prévios, número total de incompatibilidades HLA, tempo de isquemia fria (TIF), analisada como variável contínua, reatividade contra painel (*panel reactive antibody* - PRA), definida como variável categórica e os grupos estabelecidos foram "zero", "um a 50%" e "acima de 50%", retardo na função do enxerto (*delayed graft function*- DGF), conceituada como necessidade de terapia dialítica nos primeiros 7 dias de transplante, excluindo-se as primeiras 24 horas, imunossupressão de indução, imunossupressão de manutenção, infecção por citomegalovírus prévia ao episódio de RA (sim ou não) e má aderência (sim ou não). Tipo de doador (vivo ou falecido) não foi incluído na análise pelo muito baixo percentual de doadores vivos da amostra, o que inviabilizou esta avaliação. Os esquemas de imunossupressão foram selecionados de acordo com o protocolo institucional vigente à época do transplante. Para indução, os pacientes com PRA >50% ou submetido a transplante prévio receberam Thymoglobulina®, e os demais Basiliximabe. Os grupos de imunossupressão de manutenção foram: associação de (1) tacrolimus, prednisona e azatioprina; (2) tacrolimus, prednisona e micofenolato sódico; (3) ciclosporina, prednisona e azatioprina; e (4) ciclosporina, prednisona e micofenolato sódico. Pela dificuldade de criar parâmetros para má aderência foram considerados todos os casos em que houve a descrição deste diagnóstico no prontuário, sinalizado pelo médico assistente no momento da consulta.

A apreciação de incidência acumulada de RA foi realizada através da elaboração de curvas de Kaplan-Meyer. Para avaliação de sobrevida do enxerto censurada para óbito, esta mesma metodologia foi aplicada. Para exploração dos possíveis fatores de risco para perda, foi aplicada regressão de Cox. Aqueles que apresentaram tendência a associação, com $p<0.1$ na análise univariada, foram incluídos na análise multivariada.

Para avaliação dos fatores de risco de RA, levamos em conta também a possibilidade de eventos concorrentes com este desfecho, como (a) perda de enxerto renal por trombose, (b) óbito precoce do paciente, ou (c) perda de seguimento por transferência de serviço nos primeiros 2 meses após transplante. A fim de contemplar tal possibilidade, a metodologia aplicada para esta investigação foi *Competing Risk Analysis*, considerando os eventos citados acima como concorrentes para RA (FINE JP et al, 1999). As variáveis que apresentaram tendência a associação pela análise univariada ($p<0.1$), foram incluídas na análise multivariada.

O impacto das RA sobre a função renal e sobrevida do enxerto foi estudado utilizando-se a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada através da fórmula de Schwartz modificada e da dosagem de creatinina colhida com um ano de transplante e na última consulta realizada antes do início da coleta de dados ("última creatinina"), além da descrição de perda de enxerto e sua respectiva causa. Aplicando-se o modelo de Equações e Estimações Generalizadas (GEE), comparou-se a TFG estimada com 1 ano de transplante e a TFG "atual", tendo como base a "última creatinina", entre os grupos com e sem o desfecho RA. Este modelo também foi utilizado para comparar o impacto dos episódios de RA classificados como precoces e tardios. Desta forma, foi também testado o impacto do tempo e das RA sobre a função renal estimada e o termo de interação entre estes dois fatores.

Para todas as análises estatísticas foi adotado o limite de 5% ($\alpha < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

Este estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina e aprovado sob número de registro 1.402.866. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESULTADOS

Foram realizados 230 transplantes renais pediátricos entre janeiro de 2011 e março de 2015, no Hospital do Rim, em 230 pacientes. Os dados demográficos e clínicos destes pacientes estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1: Dados clínicos e demográficos dos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015.

	n (%)
Sexo	
Masculino	138 (60)
Raça	
Caucasianos	140 (60,8)
Idade[1]	13,26 ± 3,97 anos mínimo de 2,2 e máximo de 18,7 anos
Etiologia da DRC	
CAKUT	89 (38,7)
GESF	38 (16,5)
Doenças genéticas	11 (4,8)
Outras glomerulonefrites	20 (8,7)
Doenças sistêmicas	12 (5,2)
Indeterminada	60 (26,1)
Re-transplante renal	15 (6,5)
Tipo de doador	
Falecido	217 (94,4)
Número de *mismatches*[2]	4
Zero *mismatches* em DR	54 (23,4)
Tempo de isquemia fria[1]	21,73 ± 1,14 horas
PRA	
Zero	180 (78,2)
1 – 50%	40 (17,4)
> 50%	10 (4,4)
ISS indução	
Basiliximabe	211 (91,7)
ISS manutenção	
Tacrolimus/Prednisona/Azatioprina	174 (75,6)
Tacrolimus/Prednisona/Micofenolato	34 (14,7)
Ciclosporina/Prednisona/Azatioprina	18 (7,8)
DGF	81 (35,2)
Sorologia CMV pré-transplante	
IgG+	190 (82,7)
IgG-	40 (17,3)
Tratamento para CMV	
Total	71 (30,8)
Primário	24 (10,4)
PTLD	2 (0,1)
Má aderência	53 (23)

[1] média e desvio padrão; [2] mediana; DRC doença renal crônica; CAKUT *congenital abnormalities of kidney and urinary tract;* GESF glomeruloesclrose segmentar e focal; PRA *panel reactive antibody;* ISS

imunossupressão; DGF *delayed graft function;* CMV citomegalovírus; PTLD *post transplant lymphoproliferative disorder*

O tempo de seguimento variou de zero a 62 meses, com média de 2,7 ± 1,4 anos e, no período, 86 pacientes apresentaram pelo menos um episódio de RA, incluindo os episódios classificados como *borderline*. Excluindo-se estes casos, permanecem 68 pacientes com diagnóstico de RA. As curvas de Kaplan-Meyer apresentando a incidência acumulada de RA estão na figura 1.

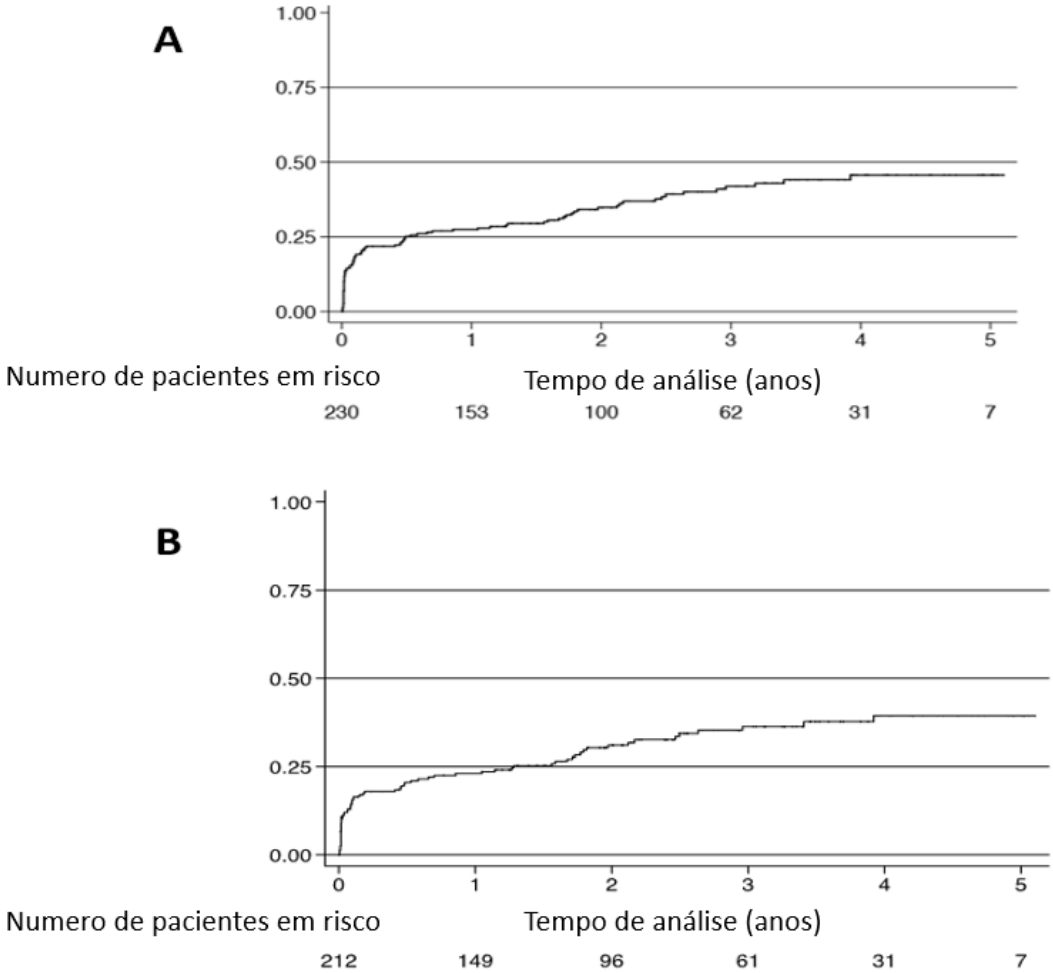


Figura 1: A:Incidência acumulada de rejeição aguda nos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015. B: excluídos pacientes pediátricos com RA borderline.

Dentre os possíveis fatores de risco para RA, após análise uni e multivariada, evidenciou-se relação significativa para os seguintes fatores: número de incompatibilidades HLA, esquema de imunossupressão ciclosporina, prednisona e azatioprina, presença de DGF, infecção por CMV e má aderência. Para esta análise,

foram excluídos os casos de RA *borderline.* Estes dados estão apresentados na tabela 2. A comparação entre os regimes de imunossupressão com ciclosporina *versus* tacrolimus, independente da terceira droga, não apresentou diferença na incidência de RA. Esta diferença se apresentou no grupo em que a Ciclosporina foi utilizada em associação com Azatioprina, sugerindo que este regime possa ser menos eficaz para prevenção de RA. A figura 2 apresenta a incidência acumulada de RA entre os diferentes regimes de imunossupressão e, na figura 3, o impacto da aderência sob o desfecho RA.

Tabela 2: *Competing Risk Analysis* dos fatores de risco para rejeição aguda, em pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim, entre 2011 e 2015.

Variáveis	**SHR**	**Análise univariada IC 95%**	**p**	**SHR**	**Análise multi-variada IC 95%**	**p**
Sexo (feminino)	1,09	0,68 – 1,76	0,70			
Idade (>12 anos)	1,07	0,66 – 1,73	0,76			
Raça não-caucasiana	1,69	1,05 – 2,71	0,029	1,42	0,85 – 2,35	0,176
Etiologia da DRC (CAKUT *versus* outras)	1,25	0,77 – 1,02	0,363			
Re-transplante	0,55	0,18 – 1,66	0,28			
Número total de MM	1,31	1,08 – 1,60	0,005	1,36	1,14 – 1,63	0,001
TIF	0,95	0,91 – 1,00	0,094	0,96	0,92 – 1,01	0,145
PRA						
1-50%	1,16	0,64 – 2,11	0,61			
> 50%	1,91	0,86 – 4,22	0,107			
ISS de indução (Thymoglobulina)	1,00	0,47 – 2,12	0,99			
ISS de manutenção						
CSA+PRED+AZA	2,04	1,00 – 4,17	0,049	2,22	1,14 – 4,33	0,018
DGF	2,03	1,25 – 3,28	0,004	2,49	1,57 – 3,93	<0,001
CMV	4,93	2,89 – 8,39	<0,001	5,52	2,77 – 11,0	<0,001
Má aderência	2,54	1,60 – 4,04	<0,001	2,82	1,70 – 4,66	<0,001

SHR *Subdistribution Hazard Ratio;* IC intervalo de confiança; DRC doença renal crônica; CAKUT *congenital abnormalities of kidney and urinaru tract;* MM *mismatches*; TIF tempo de isquemia fria; PRA *Panel Reactive Antibody;* ISS imunossupressão; CSA ciclosporina; PRED prednisona; AZA azatioprina; DGF *Delayed Graft Function;* CMV citomegalovírus.

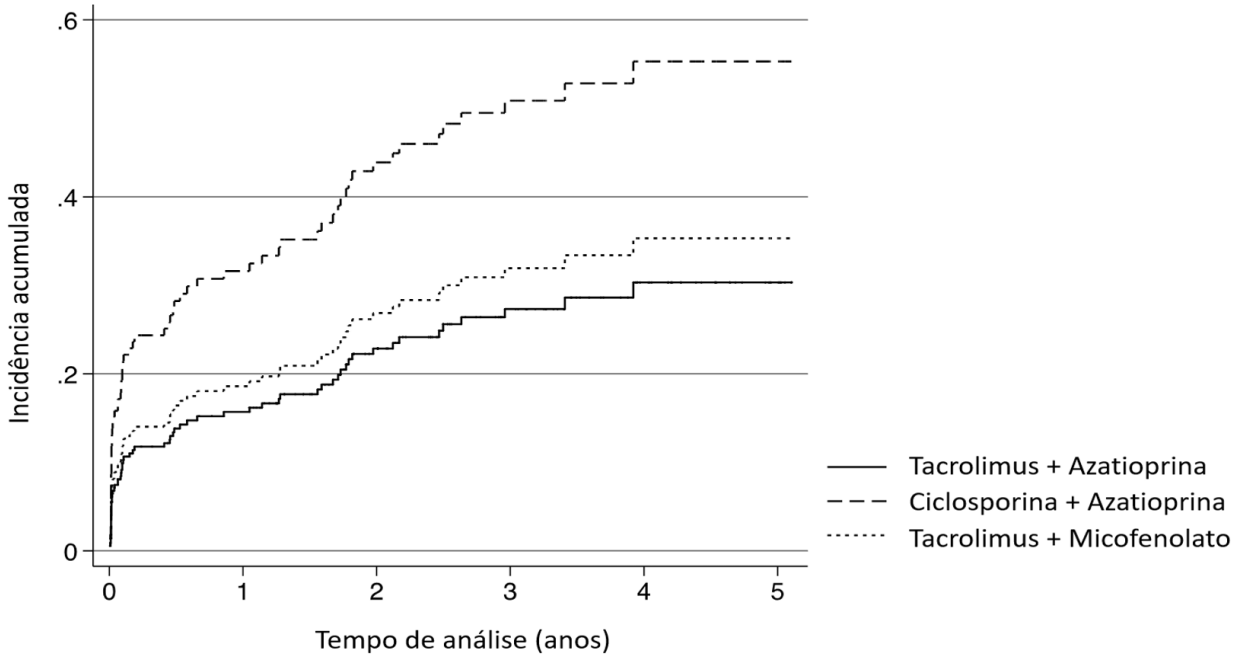


Figura 2: Incidência acumulada de rejeição aguda entre os pacientes com diferentes regimes de imunossupressão.

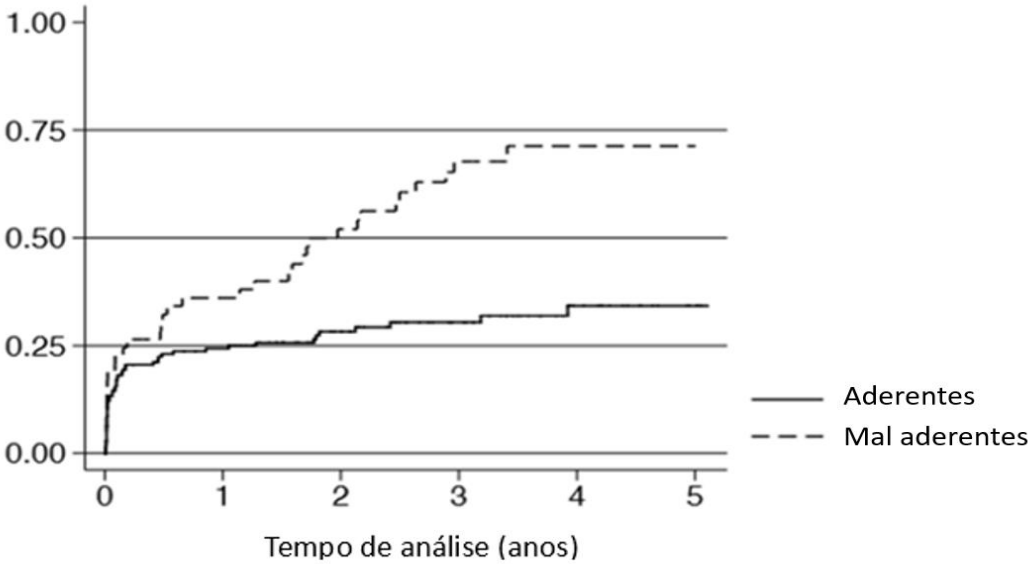


Figura 3: Incidência acumulada de rejeição aguda entre os pacientes com e sem má aderência documentada.

Dentre os pacientes com RA, 49 (57%) apresentaram o primeiro episódio nos primeiros 90 dias de transplante, sendo classificados como precoces.

Quanto à gravidade pelos critérios de Banff, 31 (36%) foram classificados como RA IB, seguidos por 18 (21%) RA IA e 20 (23,3%) RA *borderline*, 14 (16%) RA IIA, 2 (2,3%) RA IIB, e 1 (1,6%) apresentava apenas critérios de rejeição humoral.

Os tratamentos instituídos foram pulsoterapia com metilprednisolona, em 61 (71%) casos, Thymoglobulina® em 8 (9,3%) e associação destes em 15 (17,4%), por RA cortico-resistente. Dois (2,3%) não receberam nenhum tratamento, pelos sinais cronicidade da amostra. A resposta a estes tratamentos foi reversão total e retorno à creatinina prévia ao quadro em 35 (40%) pacientes, resposta parcial, em 42 (49,4%) e ausente em 9 (10,6%). Houve recorrência de RA em 26 (30%) pacientes.

A sobrevida do enxerto censurada para óbito foi de 92,5% e 72,1% em um e cinco anos, respectivamente. A representação gráfica da curva de Kaplan-Meyer de sobrevida do enxerto está na figura 4.

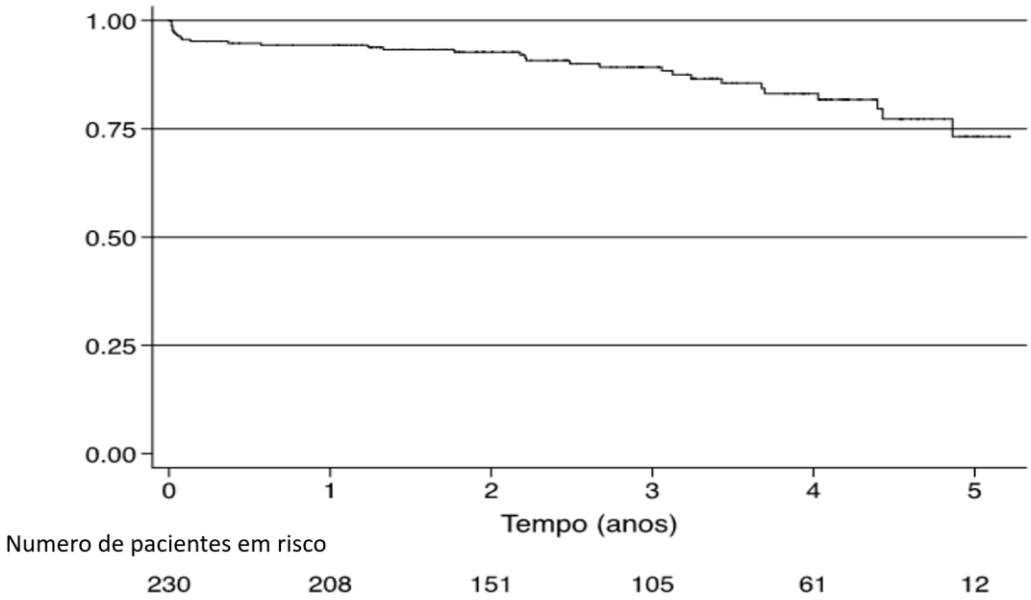


Figura 4: Sobrevida do enxerto censurada para óbito nos pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015.

A principal causa de perda de enxerto foi trombose, em 27% dos pacientes, seguida por rejeição crônica/ atrofia túbulo-intersticial de etiologia imunológica. Os episódios de RA foram responsáveis 13,5% dos casos de perda de enxerto. A tabela 3 apresenta as causas de perda de enxerto renal nesta amostra.

Tabela 3: Principais causas de perda de enxerto renal entre pacientes pediátricos transplantados no Hospital do Rim entre 2011 e 2015.

Causa	% (n)
Trombose	27,0(10)
Rejeição crônica	21,6 (8)
Recidiva de Glomerulonefrite	16,2 (6)
Óbito	16,2 (6)
Rejeição aguda	13,5 (5)
Outros	5,5 (2)

Os fatores associados a perda de enxerto renal censurada para óbito na análise multivariada foram: idade acima de 12 anos, número de incompatibilidades HLA e PRA entre 1 e 50%. Raça não caucasiana apresentou associação com perda de enxerto na análise univariada, porém não se manteve após análise multivariada. A presença de RA não apresentou associação com perda de enxerto. Estes dados estão apresentados na tabela 4.

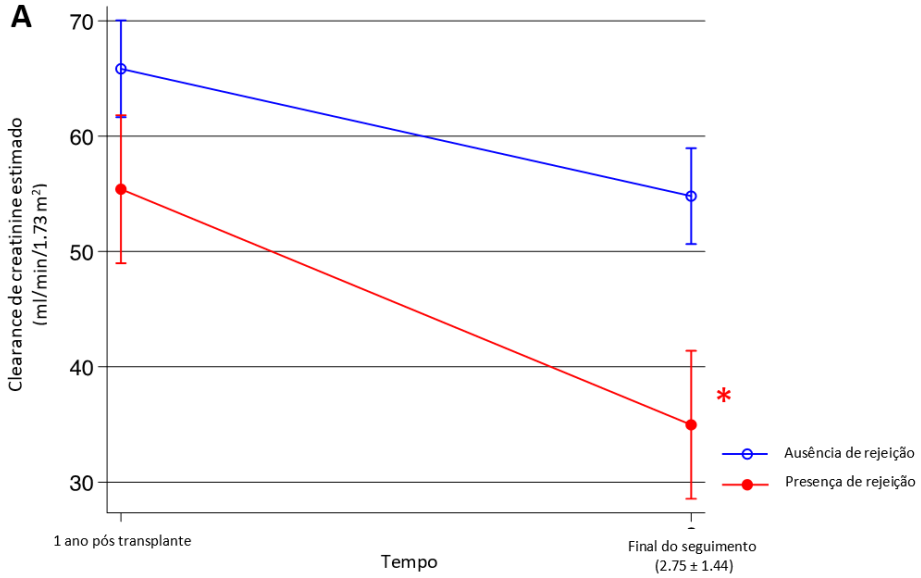
Tabela 4: Fatores associados a perda do enxerto censurada para óbito, em análise uni e multivariada.

Variáveis	HR	Análise univariada IC 95%	p	HR	Análise multi-variada IC 95%	P
Sexo (feminino)	1,49	0,74 – 3,00	0,25			
Idade (>12 anos)	2,30	0,95 – 5,53	0,06	2,66	1,07 – 6,59	0,03
Raça não-caucasiana	1,88	0,93 – 3,77	0,07	1,51	0,75 – 3,05	0,24
Etiologia da DRC (CAKUT versus outros)	1,12	0,54 – 2,30	0,768			
Re-transplante	0,46	0,06 – 3,55	0,46			
Número total de MM	1,46	1,02 – 2,09	0,03	1,51	1,07 – 2,13	0,01
TIF	1,02	0,97 – 1,07	0,36			
PRA						
1-50%	2,19	1,03 – 4,66	0,04	2,67	1,24 – 5,73	0,01
>50%	1,21	0,16 – 8,85	0.85			
RA	1,43	0,72 – 2,82	0,30			
DGF	1,53	0,65 – 3,59	0,39			
CMV	0,59	0,24 – 1,46	0,25			
Má aderência	1,34	0,66 – 2,70	0,40			

HR *Hazard Ratio;* IC intervalo de confiança; DRC doença renal crônica; CAKUT *congenital abnormalities of kidney and urinary tract;* MM *mismatches*; TIF tempo de isquemia fria; PRA *Panel Reactive Antibody*; RA rejeição aguda; DGF *Delayed Graft Function*; CMV citomegalovírus

Apesar de os episódios de RA não estarem associados a perda do enxerto, eles apresentaram impacto negativo significante na TFG estimada ao final do seguimento. Nos pacientes em que houve RA, houve redução de 10,44 ml/min/1.73m^2 (IC -18,11

– -2,77; p = 0,008) em comparação ao grupo sem este desfecho. A variável “tempo de transplante” apresentou impacto deletério sobre a função renal de forma independente, em todos os grupos. Contudo, quando analisada a interação do fator “tempo de transplante” com “presença de rejeição aguda”, acontece potencialização do dano pelo desfecho RA (p=0.004). A avaliação entre os subgrupos “RA precoce”, “RA tardia” e “ausência de RA” estima impacto desfavorável significativo apenas das RA tardias, com redução de 19,85 ± 4,0 ml/min/1.73m^2 (IC -27,7 – -11,9; p ≤ 0.005). A figura 3 traz a representação gráfica da evolução da função renal entre os grupos e a comparação estre o impacto dos episódios de RA precoces e tardios.



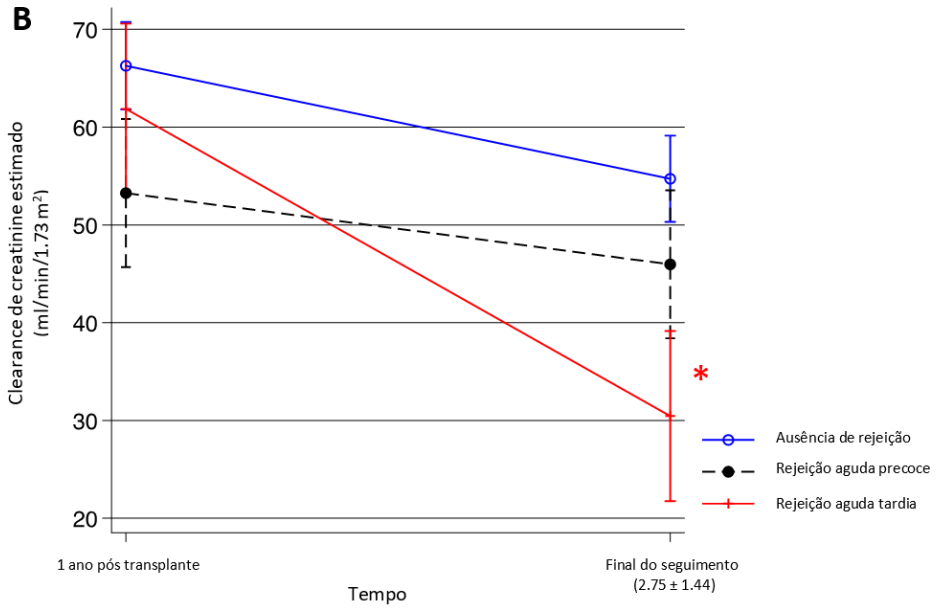


Figura 5: A: Avaliação do impacto dos episódios de rejeição aguda sobre a função renal ao final do seguimento, através do modelo de Equação de Estimações Generalizadas (GEE). B: Análise dos subgrupos "ausência de rejeição aguda", "rejeição aguda precoce" e "rejeição aguda tardia".

DISCUSSÃO

Os dados apresentados evidenciam amostra de pacientes pediátricos transplantados, em sua maioria receptores de primeiro transplante renal, não sensibilizados (PRA zero), com mais de 90% receptores de doador falecido, com imunossupressão baseada em Basiliximabe, tacrolimus, prednisona e azatioprina. Nestes, houve incidência global de 29,56% de rejeição aguda comprovada por biópsia, e incidência acumulada de 23% no primeiro ano após transplante e de 39% em 5 anos. Dados do NAPRTCS e OPTN apresentam incidência de RA 1 ano pós transplante de 12 a 16% na última era do transplante, com a ressalva de que se trata de base de dados alimentada pelos centros transplantadores, podendo haver viés de informação.[5,9] Estudos grandes, prospectivos, uni ou multicêntricos, em pacientes pediátricos com imunossupressão baseada em basiliximabe, tacrolimus, prednisona e micofenolato ou azatioprina revelam 16 a 19% deste mesmo desfecho.[15,16] E, estudos com seguimento mais prolongado evidenciam números também variáveis, em geral em torno de 25 até 40% de incidência acumulada de RA em 2 a 6 anos[12,15,17-19]. Não há dados epidemiológicos nacionais para comparação. A principal diferença destes estudos para os presentes dados são a proporção maior de doadores falecidos entre nossos receptores, o que leva a certa potencialização do risco de RA pela maior incidência de DGF e pior perfil de compatibilidade HLA. Soma-se a isto, a diversidade racial que compõe nossa população, com alto percentual de não-caucasianos, que poderia colaborar com incremento no risco de eventos imuno-mediados.[20]

Os fatores de risco para RA nesta amostra foram número de incompatibilidades HLA, esquema de imunossupressão ciclosporina, prednisona e azatioprina, presença de DGF, infecção por CMV e má aderência.

A compatibilidade HLA, principalmente de classe II, é classicamente um fator prognóstico, [22-24] sendo determinante no sistema de alocação dos enxertos renais em diversos países, incluindo o Brasil. Em concordância com os achados do presente estudo, o maior número de incompatibilidades HLA está associado a pior sobrevida

global do enxerto, perda censurada para óbito e sobrevida do paciente,[25] além de incrementar o risco de RA.[26,27]

Em relação à imunossupressão utilizada, pouco se pode inferir com os presentes dados sobre o impacto da terapia de indução, tendo em vista que mais de 90% dos pacientes recebeu o mesmo tratamento. No entanto, quanto à terapia de manutenção, apesar de apenas 7,8% dos pacientes terem recebido imunossupressão baseada em ciclosporina, prednisona e azatioprina, esta associação apresentou relação com aumento do risco de RA, em comparação aos demais esquemas. Quando comparados os grupos tacrolimus *versus* ciclosporina, independente da terceira droga, a associação com RA não foi observada, tampouco quando comparados micofenolato *versus* azatioprina, independente do CNI. A maior parte dos estudos não tem como enfoque a avaliação do poder da associação dos imunossupressores, o que impõe restrições às conclusões e comparações destas informações encontradas.

Revisão sistemática da Cochrane comparando micofenolato versus azatioprina reporta redução da incidência de RA no primeiro grupo. A imunossupressão concomitante da maior parte dos estudos incluídos foi ciclosporina e apenas 2 destes abrangeu pacientes pediátricos. Na avaliação por subgrupo, quando analisados apenas estudos que incluíram crianças, a tendência de menor risco de RA com micofenolato se manteve, porém sem significância estatística. As principais ressalvas à ampla prescrição do micofenolato são o aumento de CMV invasivo e os efeitos colaterais gastrointestinais desta medicação.[28] Estudos em população não pediátrica sugerem também outros benefícios do micofenolato, como redução na recorrência de RA e na incidência de RA cortico-resistente.[29]

Há carência de estudos prospectivos, randomizados e controlados em crianças com o objetivo de realizar esta comparação. Análise retrospectiva e unicêntrica, incluindo apenas pacientes pediátricos confrontando desfechos dos grupos “micofenolato” *versus* “não-micofenolato” não evidenciou redução dos episódios de RA no primeiro grupo e, com o efeito deletério de aumentar as infecções virais e bacterianas entre estes. O grupo “micofenolato” recebeu além deste, basiliximabe ou r-ATG, ciclosporina ou tacrolimus, e corticosteroides. No grupo “não-micofenolato” todos os pacientes receberam r-ATG, ciclosporina, azatioprina e corticosteroides. Além desta

variabilidade de imunossupressão, destaca-se também o número de pacientes pequeno e a heterogeneidade dos grupos nas características clínicas.[30]

Estudos que comparam uso de ciclosporina formulação standard ou microemulsão com tacrolimus, em uso concomitante de corticosteroides em baixa dosagem e azatioprina evidenciam efeito protetor do tacrolimus em reduzir incidência de RA global e cortico-resistente, tanto em pacientes adultos [31-33] quanto pediátricos.[34] Os desfechos de segurança como infecção e malignidade não foram diferentes entre os grupos, com aumento dos casos de diabetes pós-transplante entre os que receberam tacrolimus, em estudos com pacientes acima de 18 anos. Com isto, poderia supor-se que o menor potencial imunossupressor da azatioprina em comparação ao micofenolato seria balanceado pelos benefícios do tacrolimus sobre a ciclosporina, justificando assim o achado da associação do uso de ciclosporina, azatioprina e prednisona com risco de RA, observada neste trabalho.

Além dos aspectos relacionados à histocompatibilidade e imunossupressão, a presença de DGF também esteve associada à incremento do risco de RA. Cabe destacar a incidência elevada deste fator entre nossos pacientes (35%), em relação à literatura. Estudos pediátricos reportam 7 a 10% em pacientes com doadores falecidos em morte encefálica,[35] e valores mais altos, em torno de 25% para os que recebem órgãos de coração parado.[36] As dimensões continentais do Brasil, aumentando o tempo de isquemia fria, e condições inadequadas de conservação do doador antes da retirada dos órgãos são fatores que colaboram para esta diferença. Em relação ao impacto de DGF sobre RA e desfechos a longo prazo, os dados são conflitantes. Estudos em população adulta confirmam esta associação, e também sua correlação temporal com piores desfechos. Ou seja, quanto mais prolongada a DGF, maior o risco de RA e pior prognóstico de função renal a longo prazo.[37,38] Todavia, revisão recente sobre o tema em pediatria conclui que em crianças o impacto de DGF é transitório ou pouco significativo na função renal ao longo do seguimento, em comparação aos que evoluem com função imediata do enxerto. São exceção a esta afirmação, as subpopulações em que se somam fatores de pior prognóstico, como risco imunológico elevado e uso de doadores de critério expandido.[39] Em concordância, nossos resultados refutam o impacto de DGF na sobrevida do enxerto.

Entre os fatores de risco avaliados, a infecção por CMV foi o que mais agregou risco de RA. Na literatura, esta associação também foi observada por outros autores, tanto em pediatria[40,41] quanto em adultos,[42,43] bem como o impacto deletério desta infecção na sobrevida do enxerto e dos pacientes. As infecções subclínicas isoladamente também apresentam esta correlação.[44]

A má aderência ao tratamento constitui uma das dificuldades do acompanhamento dos pacientes transplantados a longo prazo. Tanto sua definição nas diversas esferas (dose, horário, persistência a longo prazo e comparecimento às consultas) quanto sua avaliação, tratamento e medidas preventivas são complexas e necessitam de grande esforço de equipe multidisciplinar.[45] No presente estudo sua frequência foi de 23%. Considerou-se este diagnóstico sempre que ele foi relatado em prontuário pelo médico assistente do paciente, o que caracteriza certa limitação, tendo em vista que a má aderência pode ser cogitada quando já ocorreu desfecho clínico desfavorável, não sendo diagnosticada em pacientes estáveis. Entretanto, por se tratar de estudo retrospectivo não houve outra maneira de definir este fator. A associação de má aderência e RA é descrita na literatura por diversos autores,[46,47] além da tentativa de determinar fatores de risco e modelos preditores para tal,[46] e intervenções que possam ser eficazes.[48] O impacto da má aderência na sobrevida do enxerto também é amplamente descrito,[49] especialmente entre adolescentes e adultos jovens, o que não foi observado em nossa análise provavelmente pelo limitado tempo de seguimento, e possivelmente subdiagnóstico de falta de adesão.

A sobrevida do enxerto censurada para óbito foi satisfatória em nossa amostra, tendo como principal causa de perdas as intercorrências vasculares, seguida pelos fenômenos imunológicos crônicos. Em estudos americanos, as rejeições crônicas vem como principal causa de perda, seguida por RA e trombose de enxerto.[50,51] Em estudo colaborativo nacional, as causas vasculares lideram a etiologia de perda do enxerto.[7] Houve redução de incidência de tromboses vasculares ao longo do tempo, todavia essas ainda constituem complicação não imunológica frequente, especialmente como causa de perda precoce (< 3 meses) e em pacientes mais jovens e com peso menor.[5,19]

Assim como em nossos dados, a idade acima de 12 anos também é descrita como fator de risco para perda por diversos autores,[52-54] e em geral se relaciona com piores

condições clínicas pré-transplante como maior tempo em diálise, e aos fatores associados à aderência ao tratamento.

Dentre as circunstâncias imunológicas que decrescem a sobrevida do enxerto, PRA positivo, e principalmente em altos valores (>80%) é um dos fatores observados.[55] Na presente análise essa associação se deu entre o grupo com PRA entre 1 e 50%, e não acima de 50%. Isto pode ser atribuído ao pequeno número de pacientes no segundo grupo, e representar o impacto do PRA positivo, mesmo que em valores não tão elevados. A observação de maior número de incompatibilidades HLA como fator prognóstico em nossa casuística, conforme discutido anteriormente, também está em concordância com o que foi reportado em outros estudos, incluindo análise atual do impacto deste fator, mesmo com os avanços na imunossupressão.[24]

Os episódios de RA foram atribuídos como causa de perda de enxerto em 13,5% dos casos, contudo não representaram significância na análise de fatores de risco para tal. Como já mencionado, as causas imuno-mediadas lideram a etiologia das perdas de enxerto renal em grandes estudos, e os episódios de RA contribuem para a evolução da nefropatia crônica do enxerto.[56] Alguns autores observam RA como fator de risco para perda, [52,53,57-59] e a severidade dos episódios segundo os critérios de Banff como fator prognóstico.[60] Possivelmente o tempo de seguimento tenha sido um fator limitante para esta avaliação no presente estudo. Se excluíssemos da análise, as perdas por trombose, os episódios de RA preencheriam critério para entrar na análise multivariada (p=0.06) e os episódios de RA tardios se caracterizariam como fator de risco para perda (SHR 2,52 IC 1,10 - 5.788896; p = 0,02).

Quando avaliado o impacto destes episódios de RA sobre o *clearance* de creatinina ao final do seguimento, se observou impacto negativo, especialmente dentre aqueles pacientes que apresentaram RA tardiamente. O elevado impacto dos episódios tardios de RA também foi descrito por outros autores, que postulam possivelmente diagnósticos retardados, pela menor frequência de visitas do paciente ao serviço, em alguns casos associada a má aderência e frequentemente a presença de componente humoral ao episódio de RA, como fatores que corroboram para este maior efeito deletério.[12,61]

Frente aos presentes dados, se pontuam algumas limitações metodológicas para que conclusões mais robustas possam ser retiradas. Trata-se de estudo retrospectivo,

portanto traz consigo as ressalvas de aferição que podem haver com este método, principalmente no que se refere à avaliação de aderência ao tratamento. Além disso, este estudo foi conduzido em centro único, que apesar de realizar volume significativo de transplantes renais pediátricos no cenário nacional e internacional, apresenta amostra relativamente limitada em seu número, e com perfil clínico, imunológico e de imunossupressão homogêneos. Porém, apesar destas ressalvas, traz à luz a importância epidemiológica que os episódios de RA apresentam no contexto do transplante renal pediátrico, os fatores associados a este desfecho, e seu impacto na função renal ao longo do seguimento.

CONCLUSÃO

Com estes dados, podemos concluir que as rejeições agudas são um desfecho frequente no transplante renal pediátrico, e foram associados a número de incompatibilidades HLA, esquema de imunossupressão ciclosporina, prednisona e azatioprina, presença de DGF, infecção por CMV e má aderência.

Estes episódios apresentam impacto significativo na taxa de filtração glomerular a longo prazo. E, apesar de não terem sido associados a menor sobrevida do enxerto, é provável que com um *follow up* mais prolongado, os episódios de RA apresentem impacto também, na sobrevida do enxerto renal.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter, Suppl. 2013: 3: 1–150
2. Camargo MFC, Barbosa KS, Fetter SK, Bastos A, Feltran LS, Koch-Nogueira PC. Cost analysis of substitutive renal therapies in children. J Pediatr 2018: 94: 93-99.
3. Gjertson DW, Cecka JM. Determinants of long-term survival of pediatric kidney grafts reported to the United Network for Organ Sharing kidney transplant registry. Pediatr Transplant 2001: 5: 5–15
4. Dharnidharka VR, Lamb KE, Zheng J, Schechtman KB, MeierKriesche HU. Lack of significant improvements in long term allograft survival in pediatric solid organ transplantation: a US national registry analysis. Pediatr Transplant 2015: 19: 477–483

5. NAPRTCS 2014 Annual Transplant Report. [base de dados na Internet]. Disponível em: http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf
6. Chesnaye N, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. Pediatric Nephrol 2014: 29: 2403–2410
7. Garcia C, et al. Collaborative Brazilian Pediatric Renal Transplant Registry (CoBrazPed-Rtx): A Report From 2004 to 2013. Transplant Proc 2015: 47: 950-953
8. Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. Pediatr Nephrol 2009: 24: 1465–1471
9. Hart A, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant 2018: 18(Suppl 1): 18–113
10. Pape L. State-of-the-art immunosuppression protocols for pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol 2017. https://doi.org/10.1007/s00467-017-3826-x. [Epub ahead of print]
11. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Mentser M, Iwaki Y, Hardy BE. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: A UNOS analysis. Transplantation 2005: 80: 466–470
12. Eid L, Tuchman S, Moudgil A. Late acute rejection: Incidence, risk factors, and effect on graft survival and function. Pediatr Transplantation 2014: 18: 155–162
13. Morrissey PE, Reinert S, Yango A, Gautam A, Monaco A, Gohh R. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: The role of noncompliance. Transpl Proc 2005: 37: 2044–2047
14. Fine, J. P., and R. J. Gray. 1999. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. Journal of the American Statistical Association 94: 496–509
15. Mincham CM, Wong G, Teixeira-Pinto A, Kennedy S, Alexander S, Larkins N, Lim WH. Induction Therapy, Rejection,
and Graft Outcomes in Pediatric and Adolescent Kidney Transplant Recipients. Transplantation 2017: 101(9): 2146-2151
16. Grendaa R, Watsonb A, Vondrakc K, Webb NJA, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Tacrolimus-Based Therapy with or without

Basiliximab in Pediatric Renal Transplantation. American Journal of Transplantation 2006: 6: 1666–1672

17. Weitz M, Laube GF, Schmidt M, Krupka K, et al. Outcome of renal transplantation in small infants: a match-controlled analysis. Pediatr Nephrol 2018 Jun: 33(6): 1057-1068
18. Webb NJA, Prokurat S, Vondrak K, Watson AR, Hughes DA, Marks SD, Moghal NE, Fitzpatrick MM, Milford DV, Saleem MA, Jones CA, Friman S, Damme-Lombaerts RV, Janssen F, Hamer C, Rhodes S. Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. Pediatr Nephrol 2009: 24: 177–182
19. Chiodini B, Herman J, Lolin K, Adams B, Hennaut E, Lingier P, Mikhalski D, Schurmans T, Knops N, Wissing KM, Abramowicz D, Ismaili K. Outcomes of Kidney Transplantations in Children Weighing 15 Kilograms or less: a retrospective cohort study. Transpl Int 2018 Jul: 31(7): 720-728
20. Gralla J, Le CN, Cooper JE, Wiseman AC. The risk of acute rejection and the influence of induction agents in lower-risk African American kidney transplant recipients receiving modern immunosuppression. Clin Transplant 2014: 28: 292–298
21. Dharnidharka VR, Vyas N, Gaut JP, Walther L, Hmiel P. The utility of surveillance biopsies in pediatric kidney transplantation. Pediatr Nephrol 2018 May: 33(5): 889-895
22. Yacoub R, Nadkarni GN, Cravedi P, He JC, Delaney VB, Kent R, Chauhan KN, Coca SG, Florman SS, Heeger PS, Murphy B, Menon MC. Analysis of OPTN/UNOS registry suggests the number of HLA matches and not mismatches is a stronger independent predictor of kidney transplant survival. Kidney Int 2018 Feb: 93(2): 482-490
23. Opelz G, Döhler B, Middleton D, Süsal C; A Collaborative Transplant Study Report. HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus HLA Well Matched Deceased Donor Transplants. Transplantation 2017 Nov: 101(11): 2789-2792
24. Ruck JM, Jackson AM, Massie AB, Segev DL, Desai N, Garonzik-Wang J. Temporal Changes in the Impact of HLA Mismatching

Among Pediatric Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2018 Aug 20. doi: 10.1097/TP.0000000000002426. [Epub ahead of print]

25. Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, Ding J. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A metaanalysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. BMC Nephrology 2018: 19(1): 116
26. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohney S, Russ GR, McDonald SP. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. Clin Transplant 2012: 26(4): E428-37
27. Opelz G, Do¨hler B. Effect of Human Leukocyte Antigen Compatibility on Kidney Graft Survival: Comparative Analysis of Two Decades. Transplantation 2007: 84: 137–143
28. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients (Review). Cochrane Database Syst Rev 2015 Dec 3: (12): CD007746
29. The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection: Three-year follow-up. Transplantation 2001; 71: 1091–1097.
30. Raheem OA, Kamel MH, Daly PJ, Mohan P, Little DM, Awan A, Hickey DP. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation: A single center experience. PediatrTransplantation 2011: 15: 240–244
31. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. BMJ 1999: 318: 1104–1107
32. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1997: 63:977–983
33. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, Hooff

J van, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Pohanka E, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Transplantation 1997: 64:436–443

34. Trompeter R, Filler G, Webb NJA, Watson AR, Milford DV, TydenG, Grenda R, Janda J, Hughes D, Ehrich JHH, KlareB, Zacchello G, Brekke IB, McGraw M, Perner F, Ghio L, Balzar E, Friman S, Gusmano R, Stolpe J. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. Pediatr Nephrol 2002: 17: 141–149
35. Van Arendonk K, Boyarsky B, Orandi BJ, James NT, Smith J, Colombani P, Segev D. National trends over 25 years in pediatric kidney transplant outcomes. Pediatrics 2014: 133(4): 594–560
36. Marlais M, Pankhurst L, Hudson A, Sharif K, Marks S. UK National Registry of Kidney Donation After Circulatory Death for Pediatric Recipients. Transplantation 2017 Jun: 101(6): 1177-1181
37. Weber S, Dienemann T, Jacobi J, Eckardt KU, Weidemann A. Delayed graft function is associated with an increased rate of renal allograft rejection: A retrospective single center analysis. PLoS ONE 2018: 13(6): e0199445
38. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association between duration of delayed graft function, acute rejection and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation. Transplantation 2018. doi: 10.1097/TP.0000000000002275. [Epub ahead of print]
39. Grenda R. Delayed graft function and its management in children. Pediatr Nephrol 2017: 32(7): 1157-1167
40. Kranz B, Vester U, Wingen A-M, Nadalin S, Paul A, Broelsch CE, Hoyer PF. Acute rejection episodes in pediatric renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. Pediatr Transplantation 2008: 12: 474–478
41. Jordan CL, Taber DJ, Kyle MO, Connelly J, Pilch NW, Fleming J, Meadows HB, Bratton CF, Nadig SN, McGillicuddy JW, Chavin KD, Baliga PK, Shatat IF, Twombley K. Incidence, risk factors, and outcomes of opportunistic infections in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant 2016: 20: 44–48

42. Sagedal S, Hartmann A, Rollag H. The impact of early cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. Clin Microbiol Infect 2005: 11(7): 518-30
43. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesæth J. The Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplant Recipients. Transplantation 2006: 82: S15–S17
44. Li L, Chaudhuri A, Weintraub LA, Hsieh F, Shah S, Alexander S, Salvatierra O Jr, Sarwal MM. Subclinical cytomegalovirus and Epstein– Barr virus viremia are associated with adverse outcomes in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplantation 2007: 11: 187–195
45. Steinberg EA, Moss M, Buchanan CL, Goebel J. Adherence in pediatric kidney transplant recipients: solutions for the system. Pediatr Nephrol. 2018 Mar;33(3):361-372
46. Connelly J, Pilch N, Oliver M, Jordan C, Fleming J, Meadows H, Baliga P, Nadig S, Twombley K, Shatat I, Taber D. Prediction of medication non-adherence and associated outcomes in pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Transplant 2015: 19: 555–562
47. Nevins TE, Robiner WN, Thomas W. Predictive Patterns of Early Medication Adherence in Renal Transplantation. Transplantation 2014: 98: 878-884
48. Foster BJ, Pai ALH, Zelikovsky N, Amaral S, Bell L, Dharnidharka VR, Hebert D, Holly C, Knauper B, Matsell D, Phan V, Rogers R, Smith JM, Zhao H, Furth SL. Randomized Trial of a Multicomponent Intervention to Promote Medication Adherence: The Teen Adherence in Kidney Transplant Effectiveness of Intervention Trial (TAKE-IT). Am J Kidney Dis 2018: 72(1): 30-41
49. Dobbels F, Ruppar T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. Pediatr Transplantation 2010: 14: 603–613
50. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: A report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. Pediatr Transplantation 2013: 17: 149–157

51. Chinnakotla S, Verghese P, Chavers B, Rheault MN, Kirchner V, Dunn T, Kashtan C, Nevins TE, Mauer M, Pruett T. MNUM Pediatric Transplant Program. Outcomes and Risk Factors for Graft Loss: Lessons Learned from 1,056 Pediatric Kidney Transplants at the University of Minnesota. J Am Coll Surg 2017: 224(4): 473-486
52. Bobanga ID, Vogt BA, Woodside KJ, Cote DR, Dell KM, Cunningham RJ 3rd, Noon KA, Barksdale EM, Humphreville VR, Sanchez EQ, Schulak JA. Outcome differences between young children and adolescents undergoing kidney transplantation. J Pediatr Surg 2015: 50(6): 996-9
53. Rocha A, Rocha L, Malheiro J, Azevedo P, Tavares T, Faria MS, Mota C, Dias L, Henriques AC. Predictive factors of graft-censored failure in pediatric kidney transplantation. Transplant Proc 2014: 46(6): 1723-6
54. Lofaro D, Jager KJ, Abu-Hanna A, Groothoff JW, Arikoski P, Hoecker B, Roussey-Kesler G, Spasojević B, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry. Identification of subgroups by risk of graft failure after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 2016: 31: 317–324
55. Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft and patient outcomes in kidney transplant recipients. Transplantation 2015: 99(5): 1043-50
56. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, Kaplan B, Halloran PF. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. Am J Transplant 2009: 9(11):2520–2531
57. Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Park SI, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. Transplant Proc. 2009 Nov;41(9):3667-70
58. Mehrnia A, Le TX, Tamer TR, Bunnapradis S. Effects of acute rejection vs new- onset diabetes after transplant on transplant outcomes in pediatric kidney recipients: analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. Pediatr Transplant 2016: 20(7): 952-957

59. Martinez-Mier G, Enriquez-De Los Santos H, Méndez-López MT, Avila-Pardo SF, Budar-Fernandez LF, Gonzalez-Velazquez F. Rejection is a strong graft survival predictor in live donor pediatric renal transplantation using cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids: 5-year outcomes in a single Mexican center. Transplant Proc. 2013 May;45(4):1442-4
60. Wu K, Budde K, Lu H, Schmidt D, Liefeldt L, Glander P, Neumayer HH, Rudolph B. The severity of acute cellular rejection defined by Banff classification is associated with kidney allograft outcomes. Transplantation 2014: 97: 1146-1154
61. Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Kalsekar A, L'italien G, Schnitzler MA. The Implications of Acute Rejection for Allograft Survival in Contemporary U.S. Kidney Transplantation. Transplantation 2012: 94: 369-376

ANEXO II

Parecer substanciado do CEP

UNIFESP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO PAULO UNIFESP-HSP

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REJEIÇÃO AGUDA EM TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO
Pesquisador: Luiza do Nascimento Ghizoni Pereira
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 52526016.5.0000.5505
Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.402.866

Apresentação do Projeto:
CEP/UNIFESP: 0019/2016
Apesar da otimização dos esquemas imunossupressores ao longo dos anos, a nefropatia crônica do rim transplantado constitui uma das principais causas de perda do enxerto renal. Diversos são os fatores associados à rejeição aguda definidos pela literatura, citando-se fatores de perfil imunológico, relacionados ao tipo de transplante e tempo de isquemia e aderência do paciente ao tratamento. O objetivo deste estudo é avaliar a ncidência de rejeição aguda em transplantes renais pediátricos realizados entre 2011 e 2015, e avaliar os fatores de risco associados a este desfecho, bem como o perfil dos episódios de rejeição e sua repercussão na função renal dos pacientes. Para tal, ropõe-se análise de coorte retrospectiva com a inclusão de todos os pacientes transplantados renais de janeiro de 2011 a março de 2015, em centro único, com idade inferior a 18 anos no momento do transplante. Proceder-se-á com o cálculo da incidência de rejeição aguda dividindo o número de pacientes em que este achado esteve presente, pelo total de pacientes do período. Para avaliação retrospectiva dos possíveis fatores de risco descritos pela literatura, a presença destes fatores será comparada entre os grupos (com e sem rejeição aguda) para análise uni e multivariada e cálculo de Odds ratio. E, para avaliação das repercussões na função renal, serão observadas sobrevida do enxerto 1 ano pós transplante, clearance de creatinina em 1 ano pós transplante e clearance de creatinina atual.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a incidência de rejeição aguda comprovada por biopsia em pacientes submetidos a transplante renal entre janeiro de 2011 e março de 2015 no Hospital do Rim, com idade inferior a 18 anos no momento do transplante.

Objetivo Secundário: Avaliar os fatores de risco associados a rejeição aguda em pacientes pediátricos, citando-se, idade, sexo, tipo de doador, tempo de isquemia fria, reatividade contra painel, número de mismatches, imunossupressão de indução, imunossupressão de manutenção, retardo na função do enxerto (DGF), presença de anticorpos específicos contra o doador, tempo de transplante, e infecção por CMV prévia ao episódio de rejeição. Avaliar, dentre os que apresentaram rejeição aguda, qual foi a classificação desta segundo os critéros de Banff 2009, qual o tratamento instituído e se houve reversão, com recuperação total ou parcial da função renal após tratamento, além do número de episódios de rejeição por paciente e percentual de perda do enxerto. Avaliar as repercussões dos episódios de rejeição aguda na função renal do paciente, observando sobrevida do enxerto em 1 ano, clearance de creatinina estimado em 1 ano e clerance de creatinina estimado utilizando última creatinina do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Embora trate-se de um estudo retrospectivo a partir de coleta de dados de prontuários, não são esperados riscos aos participantes, exceto pela possibilidade de quebra de confidencialidade. Por isso, os dados serão anonimizados para a análise e todos os cuidados serão tomados para garantir a confidencialidade dos participantes.

Benefícios: Conhecimento da taxa de incidência de rejeição aguda em pacientes pediátricos transplantados renais de 2011 a 2015, podendo avaliar a relevância e impacto deste desfecho nesta população. Conhecimento dos fatores de risco de rejeição aguda em pacientes pediátricos transplantados renais de 2011 a 2015, possibilitando planejamento e individualização da imunossupressão, além de propostas para protocolos futuros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Mestrado, vinculado ao Departamento/Disciplina de Pediatria da Unifesp, Campus Vila Clementino, com orientação do prof. Paulo Cesar Koch Nogueira Propõe-se análise de coorte retrospectiva com a inclusão de todos os pacientes transplantados renais de janeiro de 2011 a março de 2015, em centro único, com idade inferior a 18 anos no momento do transplante. Proceder-se-á com o cálculo da incidência de rejeição aguda dividindo o número de pacientes em que este achado esteve presente, pelo total de pacientes do

período. Para avaliação retrospectiva dos possíveis fatores de risco descritos pela literatura, a presença destes fatores será comparada entre os grupos (com e sem rejeição aguda) para análise uni e multivariada e cálculo de Odds ratio. E, para avaliação das repercussões na função renal, serão observadas sobrevida do enxerto 1 ano pós transplante, clearance de creatinina em 1 ano pós transplante e clearance de creatinina atual.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os documentos necessários

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios semestrais (no caso de estudos pertencentes à área temática especial) e anuais (em todas as outras situações). É também obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_617594.pdf	11/01/2016 10:43:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RAC0812final.docx	04/01/2016 20:08:25	Luiza do Nascimento Ghizoni Pereira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoPB.pdf	10/12/2015 14:55:43	Luiza do Nascimento Ghizoni Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

APÊNDICE I

Ao longo do período de Pós-Graduação, em paralelo às atividades relacionadas ao presente estudo, procedeu-se à elaboração de artigo de revisão sobre a utilização de doadores não-padrão no transplante renal pediátrico. Este artigo está em processo de submissão ao periódico Pediatric Transplantation.

NONSTANDARD CRITERIA DONORS IN PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANTATION

NONSTANDARD DONORS IN PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANTATION

Luiza do Nascimento Ghizoni Pereira[1], Paulo Cesar Koch Nogueira[1]

- Pediatric Nephrology Division, Pediatric Department, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil.

Corresponding author:
Luiza do Nascimento Ghizoni Pereira
Espirito Santo, 286 – 153 Rubi
01526-020 São Paulo – SP
luizangpereira@gmail.com

Abstract

Kidney transplantation remains the treatment of choice for end-stage renal disease in children. However, the demand for kidney transplants continues to outstrip supply, even in the pediatric scenario. We reviewed the applicability of nonstandard criteria donors for pediatric kidney transplantation. There is a lack of studies analyzing this modality among pediatric donors and recipients, where most conclusions are based on predictions from adult data. Nevertheless, marginal donors might be a reasonable option in selected cases. For example, the use of older living donors is an acceptable option, with outcomes comparable to standard criteria donors. Organs donated after cardiac death represent another possibility, albeit with logistic, ethical and legal limitations in some countries. Acute kidney injury donors also constitute an option in special situations, although there is no pediatric data on these

transplants. Likewise, there is no data on the use of expanded criteria donors in pediatric patients, but this appears not to be a good option, considering the compromised long-term survival.

Keywords

Kidney transplantation, children, tissue and organ procurement, donor selection, prognosis

Introduction

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease (ESRD) in children and should be the first therapeutic goal for pediatric patients with the condition. This therapeutic modality increases patient survival, development and growth, improves quality of life and also has economic benefits. However, the demand for kidney transplants continues to outstrip supply worldwide, even in the pediatric scenario, where priority policies are usually adopted.[1-4]

Other important aspects in pediatric patients are the consequences of long periods on waiting lists. There is no definition of what constitutes a “tolerable waiting time”, but there is robust evidence showing the benefits of preemptive transplantation in reducing mortality and graft loss. Also, the longer spent on dialysis, the worst the outcomes.[5] On the other hand, when there is a decision on whether to accept an allograft for a child, the potential survival of the allograft must be taken into account. This is important given the deleterious effects of a non-favorable outcome, where approximately 50% of transplanted pediatric patients will need a second procedure before age 25.[6] In addition, most children transplanted with a deceased donor have a higher number of HLA mismatches compared to adults, meaning they rejoin the waiting list with a higher panel reactive antibody (PRA).[7] Since children have more potential life years ahead, it is reasonable that we should never, or rarely, accept increased risk concerning donor selection.

In the United States, there are over 100,000 patients currently on waiting lists and around a further 30,000 joining them each year. The total number of kidney transplants per year has not

accompanied this increase, remaining at around 17,000. Data from the *Organ Procurement and Transplantation Network (OPNT)* show that, of the pediatric patients newly listed in 2012, 55.2% underwent deceased donor transplant within 3 years, 24.2% living donor transplant, and 16.3% were still awaiting transplant. The rate of deceased donor transplantation in 2015 among pediatric waitlisted candidates was 98.3 per 100 active waitlist years. This seems acceptable, when compared with 18.8 for adult candidates.[7] However, the growing number of patients still awaiting transplant, coupled with the lower patient survival associated with prolonged time on dialysis, creates a pressing need for alternative strategies for these special cases.

In Europe, the probability of receiving a first transplant within 4 years after initiating renal replacement therapy was 76.9% for patients aged 0–19 years, with worse chances for the youngest patients (aged 0–4 years).[8] One of the challenges faced in improving this scenario is inequality of access to pediatric ESRD care, not only in Europe, but globally. Centers that perform this modality of treatment are able to meet no more than 10% of global needs.[9]

The scenario is similar in Brazil to the rest of the world, where organ supply cannot meet demand. For the country as a whole, median waiting time for transplantation is 7.0 months, whereas specifically for deceased donor transplantations, median waiting time is 9.8 months. There are major inequalities between regions, with wait times of around 15.7 months in the North for instance.[10] Besides this relatively lengthy waiting time, around 20% of children listed in 2015 had not received a transplant after one year.[11]

Living donor transplantation is often unfeasible and patients thus commonly face long waits until a suitable deceased donor kidney becomes available, increasing morbidities and mortality. The gap in organ supply highlights the need to increase the donor pool, and several strategies to achieve this have been suggested. Measures discussed include improving the allocation system, raising public awareness regarding organ donation, and the use of technologies to increase viability of organs with cold ischemia time. The use of nonstandard kidney donors, such as organs donated after cardiac death (DCD), expanded criteria donors

(ECD) and after acute kidney injury (AKI), represents another possibility, and its applicability in practice is rising among adults.[12] However, the question remains: are these strategies suitable for pediatric patients? The aim of the present review was to bring together the available data on the use of nonstandard kidney donors for pediatric recipients. The elected types of nonstandard kidney donors for discussion were those most commonly accepted and applied in adults. We sought to review the available data to help clinicians in this challenging decision involving child recipients.

Expanded criteria donor (ECD)

The advantages of kidney transplantation are based on results of population studies, but individual risk may vary according to a wide array of factors. There are multiple procedural, donor and recipient factors that can compromise the advantage of kidney transplantation. One of the main predictors of allograft survival is the quality of the organ and the health conditions of the donor.[13,14]

Classically, expanded criteria donors are defined as brain-dead donors aged > 60 years, or 50-60 years with at least two of the following three risk factors: (1) history of hypertension; (2) cerebrovascular cause of death; and (3) final creatinine > 1.5mg/dL. The ECD definition has been established based on the OPNT database, which collects data from all transplants in the USA.[15] In 2009, Rao et al. proposed a new risk quantification score based on the same OPTN database, the Kidney Donor Risk Index (KDRI), that combines 10 donor variables to express the quality of the donor kidneys relative to other donors. These factors are: donor age, race, history of hypertension, history of diabetes, serum creatinine, cerebrovascular cause of death, height, weight, donation after cardiac death and hepatitis C virus status, and the results are correlated with graft survival, where outcomes are worse for transplants of kidneys in the highest KDRI quintile (>1.45).[16] KDPI (Kidney Donor Profile Index) can be derived from the KDRI, a remapping of KDRI onto a cumulative percentage scale, plotting the expected allograft function against a scenario for all kidneys recovered in the US during

the last year. Thus, it is a useful decision-making tool and superior to the dichotomous classification of SCD versus ECD.

Although some studies show that KDRI is generalizable to non-US patients, the model needs some refinement.[17] The model has been validated in adult donors but data show that it has limited applicability for pediatric donors.[18]

Since its implementation in 2014, the KDPI has been central to the Kidney Allocation System in the United States, with the goal of improving the utility of organs, while reducing differences in transplant access for specific populations, including children.[19] Because of the priority policies applied to pediatric kidney transplantation in most countries, this donor type is seldom offered to children and no data is available about the use of ECD in pediatric patients. However, some relevant information can be found in studies analyzing outcomes of ECD for different age groups.

Schold and Meier-Kriesche compared the projected life years' expectancy of patients (young versus elderly recipients) submitted to living donor kidney transplant (LD), standard deceased donor (SD), ECD and maintenance on dialysis for 2 and 4 years. The study concluded that younger recipients (18 to 39 yr) had longer life expectancy with a living donor (27.6 yr) or standard kidney (26.4 yr), even after 4 yr on dialysis, compared with receiving an allograft from an ECD after 2 yr of dialysis (17.6 yr). On the other hand, for elderly patients (high-risk patients/accelerated death rates on dialysis), the potential benefits of an SD disappeared when these came at the expense of additional years on dialysis. Accordingly, older and frailer transplant candidates benefit from accepting lower quality organs early after ESRD onset, whereas younger and healthier patients benefit from receiving higher quality organs even with longer dialysis exposure.[14] However, this study, designed for an adult population, did not take into account the benefits of early transplantation in childhood on growth and cardiovascular health or the high mortality of young children on dialysis.

The Analysis of Australian and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) registry compared the risk of all-cause mortality and death with functioning graft among younger and older recipients of either an SCD or ECD kidney. The authors observed an increased risk of all-cause mortality and death with functioning graft when younger recipients were transplanted with ECD kidneys compared with SCD kidneys. These findings suggest that caution is needed when allocating ECD kidneys to younger recipients.[20]

In 2016, Querar et al. published a meta-analysis with a comparison of survival outcomes between ECD and SCD kidney transplant recipients. The authors concluded that patient-graft survival, patient survival, and death-censored graft survival were worse in the ECD group.[21] Considering the longer life expectancy in younger patients, this result should be taken into account.

There are some factors that worsen the outcome of ECD, and special attention must be paid to them. Factors include the presence of circulating DSA before transplantation and increased cold ischemia time (>12 hours), where these can have a major impact on ECD allograft survival.[22,23] Another special situation is retransplantation. Data suggest that graft survival, death-censored graft survival and patient survival for retransplantation with ECD kidneys were all worse than for primary transplantation with ECD kidneys and retransplantation with SD kidneys.[24]

The lack of data on the use of ECD in pediatric patients precludes any meaningful conclusion. However, based on clear evidence of worse outcomes for ECD transplantation in general, in conjunction with special benefits for elderly recipients, it cannot be concluded that ECD is a good option for children, except in some specific situations set against the risks of remaining on dialysis and chances of finding a better donor. Particular care has to be taken in cases involving retransplantation, presence of DSA and long cold ischemia time.

Donation after cardiac death (DCD)

Death is an irreversible state that can occur after confirmation of brainstem death (DBD) or circulatory collapse (DCD). The former situation is preferred for deceased organ donation, with relative cardiovascular stability for controlled organ harvesting, which in turn provides better outcomes.[25] However, as the need for organs is not being met, several strategies to enlarge the donor pool are being used, such as donation after cardiac death.

Data has shown comparable outcomes for both DCD kidney transplantation and DBD standard criteria, encouraging transplantation centers around the world to increase the use of this type of transplant. However, most studies have involved adults, with scant data available for pediatric patients.[26,27]

In 2016, Marlais et al. published data from the UK National Registry, analyzing 3-year patient and allograft survival, comparing DCD, DBD and living donors. The study included 1772 pediatric kidney transplants carried out between 2000 and 2014, with 1.2% from DCD donors. The authors found no difference in outcomes among the groups. Despite the limited follow-up, these results bring to light some important information, suggesting that this therapeutic modality might be an option for pediatric patients with limited access to a living donor or who have spent a long time on waiting lists.[28] Data from the United States and Germany have shown similar results.[29,30]

Adult studies had a longer follow-up of between 5 and 10 years, and results have also been promising.[31-33] However, a number of questions remain unanswered, such as the impact of DSA on this kind of kidney transplantation, whether the same outcomes are observed in re-transplantation, whether there is a maximum tolerated ischemia time, the consequences of acute kidney injury and how should immunosuppression be managed.

According to the Modified Maastricht classification, there are four categories of DCD donors: “controlled”, “uncontrolled” and “uncontrolled controlled” situations.[34] This classification is shown in Table 1.

One of the challenges in DCD use is that it is preferable that death occurs in a “controlled” situation. The majority of DCD child donors are categories III or IV, in which there is enough time to discuss donation with the family and retrieve the organ, optimizing organ conservation and minimizing ischemic time. In “uncontrolled” situations, time pressure is huge and there is an urgent need for techniques to improve allograft reconditioning, such as machine reperfusion, and organ discard remains high.[30,35]

Another important aspect of DCD donation, especially in child donors, is the mandatory observational period after the cessation of circulation before death can be formally verified. This time varies among countries, but is usually at least 5 minutes.[36]

The allocation system and dynamics of organ retrieval and preservation number among some of the aspects that have particular impact on DCD kidney transplantation outcomes. Logistic adjustments have to be made because of potential unpredictability of DCD donation regarding DBD. The standard technique is to quickly perform a laparotomy, cannulate the distal aorta, occlude the thoracic aorta, and perfuse the abdominal organs with cold preservation solution. Alternatives when this is not feasible are to use various *in situ* organ perfusion techniques via groin incisions. This may include instillation of cold preservation fluid, or perfusion of the abdominal organs with normothermic oxygenated blood.[37]

The organ allocation process, as well as ethical and legal aspects vary around the world. Some places offer their DCD organs on a national scale, while others do so locally to decrease cold ischemic time. Efforts must be made to improve these dynamics, and further discussion is necessary to determine legal and ethical aspects of this kind of donation.[38]

Data from cited articles are given in Table 2. Besides limited pediatric data and the challenges of DCD kidney transplantation, the body of evidence suggests that this is a real possibility and that the practice has been increasing.[38] More studies are warranted, especially with longer follow-ups. Ethical and legal aspects should also be discussed, particularly for countries in

which DCD is not yet allowed, to better understand the limitations and peculiarities of each center in a bid to make this modality a practical reality.

Older living donors

The use of older living donors, defined as donors over 60 years of age, has been increasing and seems a promising alternative. UNOS data from 1994 to 2012 shows that 4.5% of recipients were transplanted with older LD kidneys, increasing from 3.6% in 1994 to 7.4% in 2011.[39]

Long-term graft survival and overall survival of patients transplanted using older LD are significantly shorter when compared to younger LD, especially for donors older than 70 years. On the other hand, the outcomes of older LD are similar or even better than deceased SCD and significantly better than ECD.[39-43] The majority of studies are small, observational, retrospective, and do not consider some confounding factors. However, study results are similar and the evidence that this may represent a reasonable choice for children in special cases is more robust. Foster et al. compared the impact of donor age and HLA mismatches in pediatric recipients and results suggest that the most poorly matched grafts from the oldest LD had survival similar to or better than any DD.[43] Data from the cited studies are summarized in Table 3.

One of the key aspects responsible for poorer outcomes in cases involving older DD is the inability of older kidneys to tolerate cold ischemia.[44] As LD grafts do not undergo prolonged cold ischemia, this may explain the comparable outcomes. Also, the effect of HLA match in this context, and the heath conditions of the donor, versus recipient characteristics such as age, PRA sensitivity, presence of HLA alleles associated with waiting time, time on dialysis and the absence of a standard donor, can help clinicians and families to define the best option for each child.

Other important aspects of living donation are the risks for the donor. Data show that the risk of developing ESRD in elderly donors is higher, compared to healthy nondonors, but still lower

than for the general population of the same age.[45, 46] Therefore, considering donor safety, this is a favorable argument for older living donation.

In conclusion, recipients of kidneys from older LD appear to have worse outcomes than those receiving younger LD organs, however they do as well or better than SCD recipients, and certainly better than patients with ECD. Risks for the donor seem to be acceptable, but more data is needed. There is also a lack of pediatric studies and consistent information for this particular population. In any event, older living donation seems to be a good alternative to shorten time on dialysis.

Acute kidney injury

Acute kidney injury (AKI) is defined as an increase in serum creatinine (SCr) by 0.3 mg/dl (or 26.5 µmol/l) within 48 hours; or an increase in SCr to 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or a decrease in urine volume lower than 0.5 ml/kg/h for 6 hours. These criteria take into account the increased morbidity and mortality among patients in the early stages of AKI, and encompasses the initial changes in kidney function, and thus diverse outcomes and prognosis among patients.[47]

To date, several classifications for AKI have been identified and validated. In 2004, the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group developed the “RIFLE” criteria, which stands for Risk, Injury and Failure with the two outcome classes, Loss and End-Stage Renal Disease.[48] In 2007, a multidisciplinary collaborative network, the Acute Kidney Injury Network (AKIN) endorsed the RIFLE criteria with a minor modification to include slight changes in Serum Creatinine (SCr) (≥ 0.3mg/dl or ≥26.4µmol/l) when these occur within a 48-hour period,[49] and this classification was confirmed in 2012 by KDIGO in its Clinical Practice Guideline for AKI.

AKI is a frequent complication in patients admitted to the intensive care unit (ICU) and is associated with adverse outcomes, including increased length of ICU and hospital stay, development of chronic kidney disease, and increased short- and long-term mortality risk. The Acute Kidney Injury–Epidemiologic Prospective Investigation (AKI-EPI) study, an

international cross-sectional study performed at 97 centers in patients during their first week of ICU admission, showed that 57% of critically-ill patients developed AKI.[50] Likewise, the major relevance of AKI among severely-ill pediatric patients is also evident, with an AKI prevalence of 25% in this group.[51,52]

A serious problem among ICU and PICU patients, AKI is also frequently present in potential deceased donors. The kidney has an intrinsic capacity to repair itself and recover from an ischemic or toxic insult,[53] and the majority patients with AKI may fully recover their renal function.[54] Studies show that around 8 – 13% of patients with AKI need renal replacement therapy, and complete recovery of renal function is achieved in 70 -75% of stage R (risk) and I (injury), but only 20% of stage F (failure) cases. Mortality is high in stage F patients, compromising the evaluation of renal recovery, and a few evolve to End Stage Renal Disease.[55]

Considering the potential of complete reversibility of AKI lesions, the use of kidneys from donors with an AKI could be considered to help reduce unnecessary discard and enlarge the donor pool.

A retrospective analysis of the UK Transplant Registry evaluated deceased-donors between 2003 and 2013. Donors were classified as no AKI, or AKI stage 1-3 according to AKIN criteria. The relationship of AKI with DGF, primary non-function (PNF), GFR and graft-survival at 90 days and 1 year were analyzed. The authors observed that 17% of donors had AKI, and there was a small reduction in graft-survival at 1 year for kidneys from donors with AKI relative to those without injury (89% v 91%, p=0.02; OR 1.20 (95% CI: 1.03-1.41). For the outcomes DGF and PNF, these were significantly higher for AKIN stage 3 kidneys, suggesting caution in the use of AKI organs from stage 3 donors.[56]

Other authors have found some similar results.[57,58] Klein et al., in a retrospective study of 1518 patients, comparing the outcomes between SD and DCD with and without AKI. The incidence of delayed graft function was higher in ECD (68.1% vs. 58.4%; p=0.072) and SCD

(69.9% vs. 50.6%; p<0.001) recipients of kidneys with AKI compared with those without AKI, respectively. At 1 year, patient, graft, and rejection-free survivals were not statistically different in SCD or ECD recipients with or without AKI. Moreover, renal function at 1 year was similar in both groups.[59]

American data suggest that for SCD, elevated terminal creatinine is a strong independent risk factor for kidney discard; yet, when kidney transplantation is performed, elevated donor terminal creatinine is not a risk factor for graft loss. On the other hand, the relative risk of graft failure is significantly increased for ECD with AKI.[60]

As the decision to accept an allograft with AKI must consider other factors related to the donor and recipient, KDRI could be used as a predictor for the short-term clinical outcome after kidney transplant from deceased donors with AKI.[61] However, this has not been validated for pediatric donors.

Indeed, there is a lack of data on pediatric donors with AKI and also about outcomes of pediatric patients transplanted with kidneys from donors with AKI. Analysis of data for the adult population reveals an increase in DGF in SCD with AKI, but similar long-term outcomes. Care should be taken in the use of ECD with AKI and kidneys with AKI 3 or higher final creatinine.

Considering the improved potential for recovery that pediatric kidneys have in an AKI situation, the use of this kind of marginal donor appears reasonable to increase the donor pool. Nevertheless, some questions remain unanswered, such as the impact of increased cold ischemic time, high PRA and the presence of DSA, and whether the dynamic storage of the reperfusion solution impacts outcomes. Pediatric studies are needed to improve decision-making on accepting donors with AKI and on strategies to minimize deleterious effects

Other nonstandard criteria donors

Besides the nonstandard situations reviewed above, there are some other donor types considered suboptimal that also need individual analysis to determine their acceptance.

The applicability of blood-type-incompatibility kidney transplantation has increased as a strategy in the event of no compatible donor. Pediatric data is still scarce and majority of conclusions are based on results for adult. A review on this subject concluded that this is feasible, with comparable allograft survival and antibody-mediated rates. And, it is unclear whether a child should undergo living-donor ABOi in preference to a deceased donor compatible transplant. The authors suggested this practice was preferential if hemagglutinin titers are low or there is another condition that could prolong time on the waiting list, such as sensitized patients and/or ethnic minority recipients with blood group B.[62]

Kidneys with anatomical abnormalities, such as multiple renal arteries (MRA) or cysts, or from small donors, used *en bloc*, are other conditions involved in marginal donors. A systematic review and meta-analysis comparing patients who received an MRA graft compared to single renal artery (SRA) graft showed significantly higher complication rates (13.8% vs. 11.0%, OR 1.393, $p< 0.0001$), greater DGF (10.3% vs. 8.2%, OR 1.333, $p=0.022$), and a significantly lower 1-year graft survival (93.2% vs. 94.5%, OR 0.819, $p=0.034$). Although MRA grafts were associated with more complications compared to SRA grafts, long-term outcomes were similar for 5-year graft survival (81.4% vs. 81.6%) and 1- and 5-year patient survival (95.4% and 89.6% in MRA group vs. 95.4% and 87.0% in SRA group, respectively).[63]

The presence of simple renal cysts in donor kidney is also associated with decline in allograft function, as these cysts represent an early marker of renal disease. Data show that the presence of simple cysts in donor kidney influence early and long-term allograft function, but not 5-year allograft survival.[64] There is a lack of pediatric data, and also of analysis, between living donors with simple cyst versus SCD. Consequently, care must be taken before drawing conclusions. Kidneys with cysts should be considered carefully at the time of donor selection.

Transplants using kidneys from young pediatric donors, particularly those under 5 kg in weight (including neonatal donors), are uncommon. Published literature is sparse, but this

modality seems to represent an under-utilized resource in kidney transplantation. A recent study from the UK reported that the outcome of such transplants is comparable to SCD renal transplant. There is increased risk of early graft loss due to vascular complications, but surviving grafts achieve excellent graft function at one year.[65] Data from the US evaluating outcomes from donors under 10 kg, and comparing DBD versus DCD, also show comparable results, concluding that DCD impacted early posttransplant graft function, but did not appear to impart added risk for graft loss or long-term function. Therefore, very small *en bloc* kidney donors should be considered as an option to augment the deceased kidney donor pool.[66]

Patients with current non-Central Nervous System (non-CNS) tumors are usually excluded for donation (except for cervical carcinoma in situ and non-melanoma skin tumors), while donors with a history of non-CNS tumors are accepted if curative therapy has been successfully performed 10 years prior to donation (except for breast cancer/melanoma). Donors with CNS tumors may be accepted if tumors are low-grade and no biopsy or shunt operation has been performed.[67] There is sparse literature on pediatric patients, but the same criteria are applied.

Donors with diabetes, hypertension or risk of infection are another group under discussion as potential candidates. Pediatric data is rarely available, and further studies are needed to allow conclusions to be drawn.

Considering risks related to recipient

When a patient asks, “How long will it take to get a kidney?” the answer is based on median waiting time. However, this is far from ideal as this time is clearly influenced by a number of variables, such as blood type, HLA alleles, PRA, and clinical conditions. These factors have to be taken into account in the decision on accepting a suboptimal kidney donor.

Hart A et al. developed and validated a competing risks model to calculate likelihood outcomes for kidney transplant candidates and to show how removed this information is from actual time to transplant. This model is based on adult data and must be updated to create a calculator reflecting the possible outcomes.[68] It could also provide direction for further studies in pediatric patients, helping to support this challenging decision.

Conclusion

While kidney transplantation remains the therapy of choice for CKD, children should receive kidneys from the best donors, due to their greater survival potential. On the other hand, reducing waiting time is also important to attenuate deleterious effects on cardiovascular health, growth and development of children. Considering the challenge of finding an acceptable donor and the inequities between demand and supply, marginal donors could represent a reasonable alternative in selected cases.

There is a lack of studies analyzing this situation among pediatric donors and recipients, and the majority of conclusions are based on predictions from adult data, representing a limitation. Notwithstanding all these limitations, there must be some better, or “less bad”, situations among nonstandard criteria donors”.

The use of older living donors is a reasonable choice, where outcomes are comparable with SCD. DCD also seems to be acceptable, but improvements are still needed in the organ allocation process, and there are some ethical and legal aspects that limit their use in some countries. The use of AKI donors constitutes an option in special situations, although there is no pediatric data on this. In addition, there are no data about the use of ECD in pediatric patients, but this appears not to be a good choice, considering the compromised long-term survival. Clinical aspects of the recipient should always be considered in making this decision.

References

1. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, Halazun KJ, Busuttil RW, Gruessner RW. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. *JAMA Surg* 2015;150:252–259.
2. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371:549–558.
3. Reese PP, Hwang H, Potluri V, Abt PL, Shults J, Amaral S. Geographic determinants of access to pediatric deceased donor kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:827–835.
4. Nogueira PC, de Carvalho MF, de Santis Feltran L, Konstantyner T, Sesso R. Inequality in pediatric kidney transplantation in Brazil. *Pediatr Nephrol* 2016;31:501-7.
5. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2016;90(5):1100-1108.
6. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009;24:475–484.
7. Hart A, Smith JM, Skeans M et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2017;Suppl 1:21-116.
8. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J* 2018;11(1):108-122.
9. Harambat J, Ekulu PM. Inequalities in access to pediatric ESRD care: a global health challenge. *Pediatr Nephrol* 2016;31(3):353-8.
10. Koch Nogueira PC, Carvalho MFC, Feltran LS, Konstantyner T, Sesso R. Inequality in pediatric kidney transplantation in Brazil. *Pediatr Nephrol* 2016;31:501–507.
11. RBT 2015. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2008-2015). [base de dados na Internet]. Disponível em: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/anual-n-associado.pdf

12. Bozkurt B, Kılıç M. Marginal Donors in Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2015;47:1273-81.
13. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005;5:757–765.
14. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:532-8.
15. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:114-25.
16. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009;88(2):231-6.
17. Young A, Knoll GA, McArthur E, Dixon SN, Garg AX, Lok CE, Lam NN, Kim SJ. Is the Kidney Donor Risk Index a Useful Tool in Non-US Patients? *Can J Kidney Health Dis* 2018;5:1-10.
18. Nazarian SM, Peng AW, Duggirala B, Gupta M, Bittermann T, Amaral S, Levine MH. The kidney allocation system does not appropriately stratify risk of pediatric donor kidneys: Implications for pediatric recipients. *Am J Transplant* 2018;18(3):574-579.
19. Stewart DE, Kucheryavaya AY, Klassen DK, Turgeon NA, Formica RN, Aeder MI. Changes in Deceased Donor Kidney Transplantation One Year After KAS Implementation. *Am J Transplant* 2016;16(6):1834-47.
20. Ma MK, Lim WH, Craig JC, Russ GR, Chapman JR, Wong G. Mortality among Younger and Older Recipients of Kidney Transplants from Expanded Criteria Donors Compared with Standard Criteria Donors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:128-36.
21. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Cr

iteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2016;29:403-15.

22. Shin S, Kim YH, Choi BH, Choi JY, Jung JH, Cho HK, Han DJ. Long-term impact of human leukocyte antigen mismatches combined with expanded criteria donor on allograft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015;29:44-51.

23. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2015;351:h3557.

24. Panchal H, Muskovich J, Patterson J, Schroder PM, Ortiz J. Expanded criteria donor kidneys for retransplantation United Network for Organ Sharing update: proceed with caution. *Transpl Int* 2015;28:990-9.

25. Wadei HM, Heckman MG, Rawal B, Taner CB, Farahat W, Nur L, Mai ML, Prendergast M, Gonwa TA. Comparison of kidney function between donation after cardiac death and donation after brain death kidney transplantation. *Transplantation* 2013;96:274-81.

26. Le Dinh H, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM, Monard J, de Roover A, Squifflet JP, Meurisse M, Detry O. Delayed graft function does not harm the future of donation-after-cardiac death in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:2795-802.

27. Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Fialova J, Chavez R, Asderakis A, Kaposztas Z. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation* 2012;94:1218-23.

28. Marlais M, Pankhurst L, Hudson A, Sharif K, Marks SD. UK National Registry Study of Kidney Donation After Circulatory Death for Pediatric Recipients. *Transplantation* 2017;101:1177-1181.

29. Abt P, Kashyap R, Orloff M, Jain A, Tsoulfas G, Bozorgzadeh A, Olthoff K. Pediatric liver and kidney transplantation with allografts from DCD donors: A review of UNOS data. *Transplantation* 2006;82:1708-11.

30. De Vries EE, Snoeijs MG, Van Heurn E. Kidney donation from children after cardiac death. *Crit Care Med* 2010;38:249-53

31. Summers DM, Johnson RJ, Allen J, Fuggle SV, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2010;376:1303–1311.

32. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet* 2013;381:727–734.

33. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, Bradley JA. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int* 2015;88:241–249.

34. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, Neuberger J, Ploeg R. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016;29(7):749-59.

35. Martin DE, Nakagawa TA, Siebelink MJ, Bramstedt KA, et al. Pediatric deceased donation—a report of the Transplantation Society meeting in Geneva. *Transplantation* 2015;99:1403–1409.

36. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012;108(Suppl):i108–121.

37. Bon D, Chatauret N, Giraud S, Thuillier R, Favreau F, Hauet T. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:339–347.

38. Marlais M, Callaghan C, Marks SD. Kidney donation after circulatory death: current evidence and opportunities for pediatric recipients. *Pediatr Nephrol* 31:1039-45

39. Englum BR, Schechter MA, Irish WD, Ravindra KV, Vikraman DS, Sanoff SL, Ellis MJ, Sudan DL, Patel UD. Outcomes in kidney transplant recipients from older living donors. *Transplantation* 2015;99:309-15.

40. Tekin S, Yavuz HA, Yuksel Y, Yucetin L, Ateş I, Tuncer M, Demirbas A. Kidney Transplantation From Elderly Donor. *Transplant Proc* 2015;47:1309-11.

41. Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M et al. The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipient in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association Registry study. Nephrol *Dial Transplant*.2017;32:1949-1956.

42. Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JM, Montgomery RA, Massie AB, Hall EC, Segev DL. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2887-93.

43. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA**.** Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;96(5):469-75.

44. Tullius SG, Reutzel-Selke A, Egermann F, Nieminen-Kelhä M, Jonas S, Bechstein WO, Volk HD, Neuhaus P**.** Contribution of prolonged ischemia and donor age to chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(7):1317-24.

45. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579-86.

46. Grams ME, Sang Y, Levey AS, Matsushita K, Ballew S, Chang AR, Chow EK, Kasiske BL, Kovesdy CP, Nadkarni GN, Shalev V, Segev DL, Coresh J, Lentine KL, Garg AX; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate. *N Engl J Med* 2015;374:411-21.

47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter* 2012;2: 1–138.

48. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12

49. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31

50. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM et al. Epidemiology of acute kidney injury injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.

51. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2017;376:11-20.

52. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Epidemiology of acute kidney injury in children worldwide, including developing countries. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1301-1314.

53. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 2011;121:4210-21.

54. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1292-8.

55. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1292-8.

56. Boffa C, van de Leemkolk F, Curnow E, Homan van der Heide J, Gilbert J, Sharples E, Ploeg RJ. Transplantation of Kidneys From Donors With Acute Kidney Injury: Friend or Foe? *Am J Transplant* 2017;17:411-419.

57. Hall IE, Schröppel B, Doshi MD, Ficek J, Weng FL, Hasz RD, Thiessen-Philbrook H, Reese PP, Parikh CR. Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *Am J Transplant* 2015;15:1623-31.

58. Heilman RL, Smith ML, Kurian SM, Huskey J, Batra RK, Chakkera HA, et al. Transplanting Kidneys from Deceased Donors with Severe Acute Kidney Injury. *Am J Transplant* 2015;15:2143-51.

59. Klein R, Galante NZ, de Sandes-Freitas TV, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. *Transplantation* 2013;95:611-6.

60. Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, Fujita S, Kim RD, Hemming AW, Howard R, Schold JD. Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. *Am J Transplant* 2009;9:367-73.

61. Jun H, Jung CW, Lim S, Kim MG**.** Kidney Donor Risk Index as the Predictor for the Short-term Clinical Outcomes After Kidney Transplant From Deceased Donor With Acute Kidney Injury. *Transplant Proc* 2017;49(1):88-91.

62. Mamode N, Marks SD. Maximising living donation with paediatric blood-group-incompatible renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1037-40.

63. Zorgdrager M, Krikke C, Hofker SH, Leuvenink HG, Pol RA. Multiple Renal Arteries in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Transplant* 2016;21:469-78.
64. Qiu W, Jiang Y, Wu J, Huang H, Xie W, Xie X, Chen J, Peng W. Simple Cysts in Donor Kidney Contribute to Reduced Allograft Function. *Am J Nephrol* 2017;45(1):82-88.
65. Wijetunga I, Ecuyer C, Martinez-Lopez S, Jameel M, Baker RJ, Welberry Smith M, Patel C, Weston M, Ahmad N. Renal transplant from infant and neonatal donors is a feasible option for the treatment of end-stage renal disease but is associated with increased early graft loss. *Am J Transplant* 2018;18(11):2679-2688.
66. Troppmann C, Santhanakrishnan C, Fananapazir G, Troppmann K, Perez R. Pediatric en bloc kidney transplantation from very small (≤10 kg) donation after circulatory death (versus brain death) donors: Single-center matched-pair analysis of 130 transplants. *Am J Transplant* 2018;18(11):2811-2817.
67. Giessing M**.** Donors with malignancies-risk or chance? *Transplant Proc* 2012;44(6):1782-5.
68. Hart A, Salkowski N, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Beyond "Median Waiting Time": Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. *Transplantation* 2016;100(7):1564-70.

Table 1: The Modified Maastricht Classification of DCD.

Category I Uncontrolled	Found dead IA. Out-of-hospital IB. In-Hospital	Sudden unexpected CA without any attempt of resuscitation by a life-medical team.
Category II Uncontrolled	Witnessed cardiac arrest IIA. Out-of-hospital IIB. In-hospital	Sudden unexpected irreversible CA with unsuccessful resuscitation life-by a life-medical team.
Category III Controlled	Withdrawal of life-sustaining therapy	Planned withdrawal of life-sustaining therapy; expected CA.
Category IV Uncontrolled Controlled	Cardiac arrest while life-brain dead	Sudden CA, after brain death diagnosis during donor life-management but prior to planned organ recovery.

CA, circulatory arrest

Adapted from Thuong M, et al., Transplant International, 2016.

Table 2: Description of cited studies reporting graft and patient survival outcomes after DCD kidney transplants.

Study	Method	Includes children	Results
Wadei HM et al. (2013)[25]	Retrospective analysis of survival outcomes of DD KT, comparing DBD and DCD groups.	No	n=312 DD KT (20% DCD) For the endpoints death-censored graft loss, mortality, graft loss and rejection, the results were similar for DBD and DCD groups. DGF was higher in DCD group (HR 1.66 [1.02-2.71] p = 0.041). Analysis of DCD group showed increased risk of DCGL with older donors (>45yrs) (RR [per 10-year increase], 1.51; P=0.027), and rejection was associated with an increased risk of graft loss or death (RR, 7.22, P=0.002) and an increased risk of DCGL (RR, 2.99, P=0.021). Limitation: multivariable analysis was not possible because of small n.
Le Dinh H et al. (2012)[26]	Retrospective review of a single-center experience of DCD kidney transplants, comparing outcomes between groups with and without DGF.	No	n=80 DCD KT (35% of DGF) There were no differences in graft function, rejection rate, postoperative complications or graft and patient survivals at hospital discharge, at 3 months, 1, 3 and 5 years, comparing groups of DCD KT with and without DGF. There was no primary non-function.
Nagaraja P et al. (2012)[27]	Single-center retrospective study of DCD and DBD donor kidney transplants, comparing 1 and 4-year graft and patient survival and death-censored graft survival rates between the two groups. The impact of DGF and acute rejection on graft function was also compared.	No	n=80 DCD KT and 206 DBD KT The incidence of DGF was higher among DCD recipients (73% vs. 27%, p<0.001), and AR was higher among DBD recipients (23% vs. 9%, p<0.001). There was no difference in one and four-year graft survival rates between DCD and DBD. For the DCD group, DGF and acute rejection did not impact outcomes.
Marlais M et al. (2017)[28]	Retrospective data analysis of UK Transplant Registry, including all kidney transplants in pediatric patients, comparing DCD, DBD and LD. Outcomes were patient and allograft survival after 3 yrs of follow-up.	Yes	n=1772 (1.2% DCD, 53.9% DBD, 44.9% LD) Patient and allograft survival in this medium-term follow-up were comparable among the three groups. There was no increased DGF or primary non-function in the DCD group. Limitation: number of DCD KT.
Abt P et al. (2006)[29]	Retrospective analysis of UNOS data, including all kidney	Yes	n=4026 KT (0.6% DCD)

	and liver transplants in pediatric patients, comparing DCD and DBD. Outcomes for KT were 1 and 5-yr allograft survival, discharge creatinine and DGF.		One and 5-yr allograft survival was similar between groups (82.5% and 74.3% for DCD KT and 89.6% and 64.8% for DBD) Discharge creatinine and DGF were also comparable between groups. Limitation: number of DCD KT.
De Vries EE et al. (2010)[30]	Dutch cohort including all pediatric patients transplanted between 1995-2006 with DCD. Outcomes were 1 and 5-yr patient and allograft survival, DGF and PNF and its related factors.	Yes	n=88 DCD KT One and 5-yr patient and allograft survival were 97%, 88%, 87% and 80%, respectively. DGF was present in 44% of transplants and PNF in 7%. Warm ischemic time > 25 min was associated with these outcomes (OR 9.42 [1.05–85.0] 0.046). DGF was not associated with worse eGFR at 3 months, 1-yr or 5-yr post-transplantation.
Summers DM et al. (2010)[31]	UK Transplantation Registry data analysis of DD transplants, performed between 2000 and 2007. Outcomes were graft survival and eGFR, comparing DCD and DBD KT. Only Maastricht category 3 were included.	No	n=9134 DD KT (10% DCD Maastricht 3). Allograft 5-yr survival was similar between groups (HR 1.01 [0.83-1·19] p=0.97), as was eGFR at 1 and 5-yr post-transplantation. Factors associated with worse outcomes in the DCD group were: increasing age of donor and recipient, repeat transplantation, and cold ischemic time >12 hours.
Summers DM et al. (2013)[32]	UK Transplantation Registry data analysis of DD transplants performed between 2005 and 2010. Outcomes were graft survival and the impact of donor age and cold ischemic time, comparing DCD and DBD KT.	No	n=6490 DD KT (28% DCD KT) 3-yr graft survival did not differ between groups (HR 1.14 [0.95–1.36] p=0.16). Donor age (< 40 yrs vs >60 yrs) had no impact on graft survival in the DCD group. Prolonged cold ischemic time (>24h vs <12h) was associated with worse graft survival in DCD transplants, compared to DBD (2.36 [1.39–4.02], p=0·004).
Summers DM et al. (2015)[33]	Review article on use of kidneys from controlled DCD donors. The authors performed an extended analysis of previous studies[26,27] including data from 2001-2012 to	No	n=11.273 DD KT (32% Controlled DCD KT) Adjusted patient survival in recipients of DCD and DBD kidneys was similar (HR 1.18 [0.8–1.1], p=0.28). Unadjusted death-censored graft survival, up to 10 years, was the same for recipients of DCD and DBD kidneys.

	evaluate long-term survival outcomes (median follow-up 7.5 yrs).		Five- and ten-year graft survivals were 85.9 and 74.9%, respectively, for recipients of DCD kidneys, and 84.5 and 74.3% for recipients of DBD kidneys. (HR for 10-yr survival, 0.95 [0.8–1.1] p=0.42).

Table 3: Description of cited studies reporting graft and patient survival outcomes with older living donor acceptance.

Study	Method	Includes children	Results
Englum BR et al. (2015)[39]	Data analysis of UNOS database of KT performed from 1994-2012. Groups were categorized based on donor type (SCD, ECD, LD, stratified by donor age: <60, 60-64, 65-69, >70 years old). Outcomes were graft and patient survival.	No	n=250,827 KT (37% LD kidneys, with 4.5% from old living donors) Graft survival decreased with increasing donor age. The best results were with LD <60 years (vs SCD p<0.001). Recipients of kidneys from LD aged 60-69 years had equivalent results to those receiving SCD kidneys (P = NS). Recipients of kidneys from LD 70 years or older had worse graft survival than recipients of SCD grafts (P < 0.001), but comparable with ECD. Patient survival had the same rational, but LD aged < 65 years were better than SCD, while LD 65-69 and > 70 years were similar to SCD and superior to ECD.
Tekin S et al. (2015)[40]	Single-center cohort study including LD KT from 2008-2013. Exposure variable was donor age (< 65 vs > 65 y/o) and outcomes were graft and patient survival.	No	n=2700 LD KT (10% donors age >65 yrs) Patient survival rates at 1, 2, and 3 years were 91.1%, 89.1%, and 88.5%, respectively, for old living donors vs 96.7%, 95.9%, and 95.0%, in the younger group (P < .05). Graft survival censored for death with functional graft did not differ between groups.
Chesnaye NC et al. (2017) [41]	Data analysis of first KT between 1990 – 2013 extracted from ESPN/ ERA-EDTA Registry, comparing 5-year graft-failure risk, stratified by donor source.	Yes	n=4686 KT (25% LD – 3.8% old living donors) Age of LD was not associated with graft survival (aHR 1.00 per additional year (95% CI 0.97–1.03), even when comparing older LDs (50–75 years old) with younger LDs (18–50 years old) (aHR 0.74 (95% CI 0.38–1.47). Limitation: small number of older LD
Berger JC et al. (2011)[42]	OPNT data analysis of KT from 1990 to 2010, comparing patient and graft survival outcomes of recipients of old living donors > 70 years old, younger living donors (50-59 y/o) and SCD (50-59 y/o).	No	n=219 >70 y/o LD KT; n=16.062 50-59 y/o LD KTs; n=21.195 SCD KT Graft failure was significantly higher among recipients of kidneys from live donors aged >70 than those who received kidneys from live donors aged 50 to 59 (SHR 1.62 [1.16 to 2.28], p< 0.005). No difference was found among matched recipients of kidneys from non-ECD deceased donors aged 50 to 59. Patient survival was similar in all groups.

Foster BJ et al. (2013)[43]	U.S. Renal Data System database analysis of patients less than 21 y/o, receiving first KT, for 1994-2004 graft survival. Adjusted 5-year probability of graft survival for each donor age-HLA MM combination was estimated and compared across the different HLA MM-donor age combinations.	Yes	n=3607 DD KT; n=5753 LD KT (8.1% >50 y/o) Donor age and HLA MM were significantly associated with DD graft survival, whereas only HLA MM had a significant association with LD graft survival. The most poorly matched grafts from the oldest LD had survival similar to or better than any DD. Limitation: did not include donors younger than 5 y/o; small number of young donors.

APÊNDICE II

Ao longo do período de Pós-Graduação, em paralelo às atividades relacionadas ao presente estudo, procedeu-se à elaboração de capítulo de livro, intitulado Hipertensão Arterial Sistêmica, publicado no livro “Medicina do Adolescente – Fundamentos e Prática”, da editora Atheneu.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Luiza do N. Ghizoni Pereira, Paulo Cesar Koch Nogueira

1. Introdução
    a. Conceito
    b. Epidemiologia
    c. Métodos de avaliação
    d. Classificação
    e. Tabelas

Atualmente, é bem estabelecida a associação entre hipertensão arterial sistêmica (HAS) e risco cardiovascular, com evidência de que os malefícios precoces desta doença já podem ser demonstrados na população pediátrica e entre adolescentes.

Estudos populacionais evidenciam que aproximadamente 2 a 5% das crianças em idade escolar tem HAS e 16% são portadoras de pré-hipertensão. Dentre os adolescentes, a epidemiologia é mais alarmante. Estudos brasileiros e a Sociedade Brasileira de Hipertensão estimam que 11% dos adolescentes sejam hipertensos. A ausência de sintomas faz com que muitos destes casos não sejam diagnosticados, e, dentre os pacientes com a doença estabelecida, a adesão ao tratamento é ruim.

Alguns dos fatores que colaboram para sua alta prevalência são história familiar positiva, baixo peso ao nascimento, peso e IMC elevados, alto consumo de sódio, sedentarismo, resistência insulínica e hiperatividade do sistema simpático, sendo muitas destas variáveis modificáveis.

Os parâmetros de normalidade de pressão arterial (PA) para faixa etária pediátrica estão estabelecidos com base na sua distribuição em percentis para sexo, idade e estatura. Estabelece-se como pressão arterial normal aquela que é abaixo do percentil

90 para respectivo sexo, idade e estatura ou abaixo de 120/80. HAS é definida como PA sistólica ou diastólica acima do percentil 95, utilizando-se os mesmos parâmetros, em 3 ocasiões diferentes e em condições adequadas de aferição. E, os pacientes com PA entre o percentil 90 e 95, ou com PA > 120/80 mmHg e abaixo do p95, são classificados como pré-hipertensos. As tabelas de pressão arterial para idade, sexo e estatura estão disponíveis ao final deste capítulo.

Dentro destas definições, observa-se como ponto crucial o adequado método de aferição de PA. Esta deve ser aferida em todas as consultas de puericultura, a partir dos 3 anos de idade, e antes, em situações especiais como prematuridade, baixo peso, complicações neonatais, suspeita de doenças renais, como malformações urológicas, infecções urinárias repetidas, hematúria e proteinúria, uso de medicações que podem aumentar a PA e outras doenças sistêmicas.

O método de escolha é o auscultatório, com manguito de tamanho adequado e esfigmomanômetro aneróide calibrado a cada 6 meses. Os métodos automáticos (oscilométricos) também podem ser utilizados, porém estes não realizam uma avaliação direta da pressão arterial sistólica e diastólica, e sim as calculam a partir da pressão arterial média. Sempre que houver aumento da PA pelo método oscilométrico deve-se proceder a confirmação pelo método auscultatório.

Para escolher o manguito adequado deve-se traçar uma linha média entre o ombro e cotovelo, ponto no qual a circunferência do braço deve ser medida. O manguito deve conter cuff inflável com largura de pelo menos 40% desta circunferência e comprimento de ao menos 80% da mesma, conforme demonstrado na figura 1. Para os adolescentes é importante disponibilização dos manguitos tamanho adulto, adulto-grande e coxa. Os manguitos pequenos para o paciente, superestimam a PA e os grandes, a subestimam. Em caso de inadequação, deve-se optar pelo manguito maior.

O ambiente onde a PA é aferida também deve ser tranquilo, com paciente calmo e sentado há pelo menos 5 minutos, com braço direito bem apoiado e elevado a altura do coração, preferencialmente sem fazer uso prévio de alimentos ou bebidas estimulantes como café. É essencial repetir a aferição da PA durante a consulta se esta estiver elevada, pois existe uma acomodação do paciente ao ambiente, redução da ansiedade e consequentemente medidas de pressão arterial mais fidedignas.

Outros métodos de avaliação da pressão arterial fora do ambiente hospitalar ou consultório médico, repetidamente, também são importantes, principalmente para afastar situações em que a pressão arterial do paciente na consulta não reflete verdadeiramente sua pressão arterial habitual. Destacam-se, neste cenário, duas situações clínicas opostas: a “hipertensão do jaleco-branco” e a “hipertensão mascarada”. A primeira é definida como aumento da pressão arterial exclusivamente durante as avaliações médicas, e manutenção de pressões normais fora deste ambiente. A segunda, menos frequente, entretanto extremamente relevante, consiste nos casos em que o paciente é hipertenso ao longo dos seus dias e/ou noites, mas se mantém normotenso durante as consultas, dificultando seu diagnóstico.

Para auxílio diagnóstico de HAS, destaca-se a Monitoração Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA), método na qual as aferições da PA são realizadas a cada 20 a 30 minutos durante o dia e a cada 30 a 60 minutos durante a noite, completando período de 24 horas de avaliação. Este método torna viável e mais acurada a avaliação do percentual de pressões arteriais elevadas (>p95) que o paciente tem ao longo do dia (carga de PA), além de sua variabilidade diurna e noturna e percentual de descenso noturno. Suas principais limitações são que os valores de referência são estabelecidos apenas para pacientes acima de 5 anos, e que estes se baseiam em dados de pacientes europeus, na sua maioria caucasianos. Os valores de interpretação do método estão na tabela 1.

Após estabelecer o diagnóstico de HAS, procede-se sua classificação de acordo com a etiologia, primária (idiopática) ou secundária, e com a gravidade, HAS estágio I e HAS estágio II. Define-se como HAS estágio I, aquela em que os níveis de PA se mantém entre o p95 e 5 mmHg acima do p99 e HAS estágio II os pacientes com PA acima deste valor. A variação entre p95 e p99 é de aproximadamente 7 a 10 mmHg. Como trata-se de variação pequena, arbitrariamente convencionou-se estabelecer 5 mmHg a mais para diferenciação dos estágios I e II. A investigação etiológica será abordada mais adiante em tópico próprio neste capítulo.

Mais do que apenas o diagnóstico de hipertensão, sua gravidade é absolutamente correlacionada com as lesões de órgão alvo e risco cardiovascular. O que há de novo é que a intensidade de variabilidade de PA ao longo dia e ao longo dos dias (curto e longo prazo), também se associa a estes riscos, independentemente do nível de PA.

2. Fisiopatologia
    a. Mecanismos de regulação da PA
    b. Influência genética
    c. Hábitos alimentares e fatores ambientais
    d. Fatores perinatais

A PA é uma função entre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular sistêmica (RV). O débito cardíaco depende de: a) volume sistólico (VS), que por sua vez é influenciado pela contratilidade miocárdica e pré-carga; e b) frequência cardíaca (FC), de controle do sistema nervoso simpático. A resistência vascular sistêmica varia de acordo com a elasticidade dos vasos, miocontratilidade e pós-carga. Além desses fatores clássicos, variáveis celulares e moleculares têm sido recentemente observadas como de importância na regulação da PA.

Existem diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na HAS, os quais variam de paciente para paciente, entre as etiologias e estágios da HAS. Pacientes jovens com HAS leve, têm significativamente maior DC e tônus simpático do que controles. Ao longo da evolução, a RV tente a aumentar, com progressiva redução do DC.

A RV é resultado de alterações estruturais principalmente nas arteríolas periféricas, com aumento da espessura da camada média por deposito de matriz e hipertrofia e hiperplasia de células musculares. Esse remodelamento leva à redução da luz vascular. Além disso, o endotélio exibe áreas de desnudamento e inflamação, que colaboram sobremaneira para o processo de aterosclerose. Nos vasos maiores, há aumento de elastina e colágeno em suas paredes, com redução de células musculares, levando a enrijecimento e aumento de resistência frente ao estimulo contrátil. Alterações funcionais também estão envolvidas, como disfunção endotelial e menor produção de vasodilatadores (óxido nítrico e prostaciclinas), além de maior resistência a ação destas. Há maior produção de substâncias vasoconstritoras e que também agem como estimuladoras da proliferação de células musculares, como PDGF e angiotensina II, e maior resposta vascular a estas, perpetuando as mudanças estruturais e corroborando com a manutenção da HAS.

Clinicamente, alguns métodos podem ser utilizados para avaliação dos sinais de aumento da RV. Através da ultrassonografia de carótida pode se realizar mensuração

da espessura do complexo mediointimal desta, o que leva a algumas inferências sobre sua estrutura, e também avaliação da rigidez arterial, realizando-se medidas do diâmetro do lúmen máximo e mínimo, durante a sístole e diástole respectivamente. Quanto menor esta variabilidade, maior rigidez vascular. Outros métodos não ultrassonográficos também podem ser utilizados para este fim, além de avaliação da função vascular, porém com utilização menos comum na prática clínica.

Além dos mecanismos já descritos, a ativação do sistema simpático também exerce fundamental na fisiopatologia da HAS. Além de atuar no DC por aumento da FC, este sistema também inerva os vasos renais, túbulos e aparelho justaglomerular. A atividade do sistema simpático renal influencia a hemodinâmica renal, reabsorção de sódio e água e secreção hormonal. Há vasoconstrição das arteríolas, redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e consequentemente aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

O SRAA é o principal sistema hormonal envolvido na regulação da PA e as consequências principais de sua ativação são aumento da reabsorção tubular de sódio e água, com sobrecarga volêmica, e vasoconstrição periférica, porém diversas outras ações e interações também podem ser observadas. Sua ativação se dá principalmente através da secreção de renina pelo aparelho justaglomerular, estimulada pela detecção de hipoperfusão glomerular, redução de sódio no ultrafiltrado e atividade do sistema simpático. A renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, a qual, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II é um potente vasoconstrictor, e também estimula a liberação de aldosterona pela glândula suprarrenal, o que leva ao aumento da reabsorção de sódio e água nos túbulos renais e consequentemente sobrecarga volêmica.

Alguns outros mecanismos reguladores da PA também podem ser citados, como a secreção dopaminérgica, que possui ações cardíacas e vasculares diretas e indiretas; peptídeo natriurético atrial, envolvido, entre outros, no balanço regulatório de sódio e água; secreção de endotelina-1, óxido nítrico, adenosina e alguns outros eixos hormonais como tireoidiano e adrenal.

A HAS, como doença de múltiplos componentes fisiopatológicos, também pode ser atribuída a fatores genéticos. Estudos demonstraram variações familiares no

comportamento da PA, não observadas em filhos adotivos, por exemplo, dando suporte a esta hipótese. Todavia, apesar dos esforços da comunidade científica, a influência genética sobre a HAS ainda não é completamente elucidada. A principal hipótese é que não haja uma única mutação, mas sim múltiplas variações genéticas interagindo entre si, e com fatores ambientais.

Entre os fatores ambientais, classicamente associa-se a HAS à obesidade, resistência insulínica e padrões de dieta. A obesidade leva a disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação, sobrecarga renal, com alterações estruturais e funcionais que ativam o SRAA e retenção de sódio e água, além dos efeitos da hiperinsulinemia. A resistência insulínica tem sido associada a diversos mecanismos fisiopatológicos de elevação da PA, como estímulo a reabsorção renal de sódio e água, com consequente sobrecarga volêmica, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, elevação dos níveis circulantes de aldosterona, além de efeitos na estrutura e função vascular, com aumento da resistência vascular periférica. Os fatores dietéticos também têm sido avaliados como possíveis fatores contribuintes no desenvolvimento de HAS. Estudos populacionais sobre o consumo de sódio demonstram que sua baixa ingesta se reflete também em menores níveis de PA. Estas inferências populacionais têm que ser avaliadas com cautela e levando em consideração as variações individuais (HAS salino-sensível, influenciada pela quantidade de sódio na dieta e salino-resistente, em que essa influência não pode ser observada). Outros fatores dietéticos, como a ingestão de potássio, também parecem implicados, mas não são completamente elucidados.

Por fim, há fatores perinatais que também devem ser avaliados. Prematuridade e baixo peso de nascimento estão associados a HAS na idade adulta, o que pode ser sugerido por alterações estruturais no desenvolvimento renal, com redução da massa de nefros. Todavia é importante ressaltar a característica multifatorial da HAS e a necessidade de individualizar e avaliar os principais componentes fisiopatológicos em cada paciente, para que assim, o melhor tratamento possível possa ser oferecido.

3. Principais Causas
    a. Hipertensão primária
    b. Doença renal parenquimatosa
    c. Coarctação de aorta
    d. Renovascular

e. Causas endocrinológicas
f. Induzida por drogas

Historicamente, a HAS na população pediátrica era um diagnóstico infrequente e, em sua maioria, secundário a alguma doença de base que justificasse os elevados níveis de PA. Contudo este panorama sofreu grandes modificações ao logo do tempo, principalmente associadas a mudanças dietéticas e de estilo de vida, que culminaram com aumento de obesidade e síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Houve aumento da prevalência de HAS, e atualmente, sua principal causa é a primária ou essencial, com alguns estudos evidenciando 50 a 90% dos adolescentes neste grupo e uma forte associação com sobrepeso e obesidade. Entretanto, quando comparados com os adultos, maior é a proporção de pacientes com HAS secundária em pediatria, principalmente os de faixa etária menor e, portanto, a necessidade de investigação etiológica sempre se faz necessária.

A hipertensão primária é, em geral, caracterizada por níveis pressóricos não tão elevados (estágio 1) e tipicamente associada a história familiar de HAS ou doença cardiovascular, acometendo pacientes obesos ou com sobrepeso ou com algum dos demais componentes de síndrome metabólica, como aumento a resistência insulínica e dislipidemia. Outras comorbidades fortemente associadas a HAS primária são os distúrbios do sono, como apneia obstrutiva do sono, e outras desordens metabólicas como hiperuricemia. Estes fatores associados devem ser sempre ativamente questionados e investigados.

A hipertensão arterial resultante de doenças parenquimatosas renais constitui o grupo mais significativo dentro da etiologia de HAS secundária. Sua origem se dá por múltiplos fatores, sendo seus pilares principais as alterações de excreção de sódio e água, e a redução do fluxo sanguíneo renal, com ativação do SRAA. Considera-se, neste grupo, tanto as causas de lesão renal aguda, glomerulopatias, tubulopatias e a doença renal crônica, cada uma com seus próprios mecanismos fisiopatológicos. A apresentação clínica é extremamente variável, desde pacientes totalmente assintomáticos, apenas com hipertensão arterial ao exame físico, até sintomas de uremia e complicações relacionadas a doença renal crônica, como fraqueza por anemia ou alterações ósseas, sem esquecer das glomerulopatias, que, a depender da etiologia, podem se apresentar com hipertensão, edema, oligúria, hematúria, proteinúria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Portanto, avaliação da função

renal e pesquisa de proteinúria deve sempre fazer parte da investigação inicial de HAS.

Causas cardiovasculares, com ênfase para coarctação de aorta também fazem parte do grupo de diagnósticos diferenciais a serem considerados em pacientes hipertensos. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos estão relacionados à hipoperfusão renal e consequente ativação do SRAA. Sua suspeita clínica surge a partir de assimetria na PA entre os membros, com PA pelo menos 10 mmHg maior no braço direito em comparação ao esquerdo, ou nos membros superiores, comparados aos inferiores. Há também assimetria de pulsos, com redução nos membros inferiores, sopro sistólico de ejeção, melhor audível no dorso, e desenvolvimento de circulação colateral nos pacientes com idade maior. O ecocardiograma é o exame inicial para avaliação, sendo a angiografia o teste padrão ouro para diagnóstico.

A hipertensão renovascular é responsável por aproximadamente 5% dos casos de HAS na infância e adolescência. Nos adultos, a principal causa são as lesões ateroscleróticas, porém em pediatria, o perfil etiológico se modifica, prevalecendo a displasia fibromuscular. Outras importantes causas são relacionadas a síndromes, como na neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa, e vasculites, citando-se a arterite de Takayasu. Outras etiologias menos frequentes são compressão extrínseca, por tumores por exemplo, ou associadas a irradiação, cateterização prévia da artéria umbilical ou como uma complicação cirúrgica da anastomose vascular em pacientes transplantados.

A suspeita clínica deve surgir em pacientes com níveis bastante elevados de PA (estágio II ou com lesão em órgãos alvo), com difícil controle com 2 ou mais medicações, e eventualmente, sintomáticos pela hipertensão, além daqueles com diagnóstico de síndromes que possam estar associadas, como as previamente citadas, e sinais de vasculites ou insulto vascular prévio. Eventualmente a suspeita surge em situação de emergência hipertensiva, com crises convulsivas, acidente vascular cerebral ou sintomas de insuficiência cardíaca. No exame físico pode haver sopro abdominal, e laboratorialmente, hipocalemia e aumento da renina plasmática.

A investigação pode ser iniciada através de ultrassonografia, com doppler de artérias renais e evidência de aumento de velocidade de pico sistólico (VPS). A sensibilidade e especificidade do teste são em torno de 80% e 54% respectivamente,

em adultos, portanto os resultados devem ser avaliados com parcimônia. Pacientes com alta suspeição clínica podem ser submetidos a angiotomografia ou angiorressonância abdominal com reconstrução vascular e o teste padrão outro para diagnóstico é a arteriografia. A cintilografia renal com DMSA ou MAG3, antes e após administração de inibidor da ECA, também é um método não invasivo potencial para diagnóstico, porém na prática seus resultados nem sempre são conclusivos.

Dentre as causas endocrinológicas destacam-se o feocromocitoma, alterações tireoidianas (hipo ou hipertireoidismo), síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, hiperplasia adrenal congênita e os distúrbios do cálcio (hipercalcemia). Sua suspeita e investigação devem ser guiados a partir de dados sugeridos na história e exame físico de cada paciente.

O feocromocitoma é responsável por aproximadamente 1% dos casos de HAS secundária na infância. Ele se desenvolve a partir de células cromafins da glândula suprarrenal, ou como paragangliomas do sistema autonômico simpático extra adrenais. A apresentação clínica clássica é através da tríade: hipertensão esporádica, cefaleia e sudorese. A hipertensão sustentada pode também estar presente, e outros sintomas associados são ansiedade, rubor facial, distúrbios visuais, dor abdominal, náusea, vômitos e perda ponderal. O tumor pode ser esporádico ou ter herança genética, como na síndrome de von Hippel-Lindau, neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM-2) e neurofibromatose. A investigação deve ser iniciada com a pesquisa de metanefrinas plasmáticas e urinárias, e complementada por exames de imagem abdominal.

A síndrome de Cushing, também conhecida como hipercortisolismo, tem como principal etiologia a exposição excessiva a tratamentos com glicocorticoide ou hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), sendo as causas de aumento da produção endógena desses hormônios, raras na infância. Clinicamente o paciente apresenta com face arredondada, rubor facial, pletora, acne, obesidade centrípeta, estrias, atrofia e fraqueza muscular, entre outras alterações.

O hiperaldosteronismo também pode ser causa de HAS e está associado a aumento da retenção hidrossalina pelo túbulo contorcido distal, associada a alcalose metabólica e hipocalemia. A aldosterona pode estar elevada em vigência de ativação do SRAA, ou primariamente, com os demais componentes deste sistema suprimidos

(hiporreninemia). Nesta circunstância, exames de imagem da glândula suprarrenal devem ser solicitados para avaliação da possibilidade de tumor.

Outras causas a serem afastadas estão listadas na tabela 2, com destaque ao uso de drogas ou medicamentos que podem estar envolvidos na etiologia da HAS. Estes, possuem mecanismos fisiopatológicos diversos, e devem ser descontinuados ou evitados, caso seja possível.

4. Avaliação do paciente com HAS
    a. Primária x secundária
    b. Severidade
    c. Consequências

A avaliação inicial dos pacientes com HAS deve ser direcionada para: a) busca dos possíveis fatores de risco e sinais ou sintomas que possam diferenciar etiologia primária ou secundária, b) para as comorbidades associadas que culminem com aumento do risco cardiovascular, e c) para a evidência de lesões em órgãos-alvo (LOA).

Entre os fatores associados dá-se especial importância aos dados antropométricos do paciente e status nutricional, raça, perfil alimentar e de atividade física, história familiar de HAS e risco cardiovascular, dislipidemia, hiperuricemia, alterações do sono e prematuridade. Avaliar a possibilidade de HAS secundária, conforme citado anteriormente, sempre deve fazer parte da rotina inicial dos pacientes pediátricos com este diagnóstico. Todavia, sua suspeita clinica se faz ainda mais robusta nos pacientes de baixa faixa etária, hipertensão estágio 2 ou de difícil controle com tratamento medicamentoso, ou dados na história ou exame físico típicos que remetam a alguma possível causa.

Para mensurar as consequências da HAS, os principais órgãos alvo de lesão são miocárdio, com evidência de hipertrofia ventricular esquerda, estreitamento dos vasos da retina (retinopatia hipertensiva) e lesão renal, caracterizada pela presença de microalbuminúria. O acometimento cardíaco e das artérias são as mais comuns das LOA, e a realização de fundoscopia e ecocardiograma após o diagnóstico de HAS é mandatória.

A tabela 3 traz os exames que devem ser solicitados para avaliação inicial, os quais devem ser complementados em casos de alterações destes ou suspeita de etiologia secundária específica.

5. Tratamento
    a. Tratamento não medicamentoso
    b. Tratamento medicamentoso
    c. Alvos terapêuticos

A abordagem terapêutica inicial e comum a todos os pacientes com evidência de HAS é baseada em medidas não farmacológicas, em que se estimula o paciente e sua família a modificarem hábitos de vida não saudáveis e que contribuem para a manutenção da PA elevada e incremento do risco cardiovascular. Mudanças nos hábitos de dieta são fundamentais, tanto para os pacientes com sobrepeso e obesidade, quanto para aqueles com peso normal, porém com erros frequentes, como abuso de sal e pouco consumo de frutas e verduras. As recomendações são consumo de porções menores e menor teor calórico para aqueles cujo alvo é o emagrecimento, além de redução da ingestão de sal e aumento do consumo de frutas, legumes e vegetais. Um segundo pilar destas modificações no estilo de vida é constituído pela redução do sedentarismo, com limitação do tempo de televisão e videogame e estímulo a prática de atividades físicas. Outras medidas que também devem ser orientadas são limitação do consumo de cafeína e a não utilização de álcool e cigarro. É fundamental a abordagem familiar em seus hábitos, e a ênfase de que estes globalmente devem ser modificados, não somente como responsabilidade do paciente, mas sim de toda sua família, corroborando para que estas medidas sejam sustentadas ao longo do tempo.

Os pacientes com hipertensão estágio 2, presença de sintomas, hipertensão secundária, lesão de órgãos-alvo, diabetes melitus (tipo 1 ou 2), e persistência de níveis elevados de PA após medidas não farmacológicas são aqueles que tem indicação de tratamento medicamentoso. Diversas são as opções e sua escolha deve ser individualizada para cada situação clínica, tentando estabelecer os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos e escolher uma mediação específica que atue neles, e se possível em suas comorbidades. A recomendação é para que se inicie com um único agende anti-hipertensivo e se proceda com aumento gradual da dose

até atingir dose máxima. Caso o alvo do tratamento não seja atingido, associa-se outra medicação com mecanismos de ação complementar à droga que está em uso.

As principais classes de anti-hipertensivos utilizados em pediatria são inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAII), beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio (BCC) e diuréticos. A tabela 4 traz seus principais exemplos, posologia e comentários sobre indicações e efeitos colaterais. O uso de medicações com dois ou mais agentes associados não constitui prática comum em pediatria, principalmente pelas dosagens serem fixas.

Os IECA e BRA II são as classes de anti-hipertensivos mais comumente utilizadas. Estes possuem especial importância para as doenças parenquimatosas renais, presença de proteinúria, para diabéticos e hipertensão renovascular. Pela possibilidade de azotemia e hipercalemia como efeitos colaterais, em pacientes com lesão renal aguda ou clearance de creatinina abaixo de 30 ml/min, eles devem ser evitados ou prescritos com cautela. Após introdução destes medicamentos, deve-se proceder avaliação de creatinina e potássio, e repeti-los periodicamente. Eles são contraindicados na gestação, e métodos contraceptivos devem sempre sem adotados.

Pacientes de raça negra têm, em geral, HAS de mais difícil controle e frequentemente associada a complicações. As medidas não farmacológicas devem ser sempre enfatizadas e os IECA ou beta-bloqueadores podem ter ação menos eficiente. Nestes pacientes, uma opção de tratamento é iniciar com BCC, e se necessário, proceder com acréscimo de algum diurético.

Obesidade e síndrome metabólica estão associadas a aumento do tônus simpático e da resistência vascular periférica. Os IECA e BRA II podem ser bem indicados para estes pacientes, assim como os BCC que também trazem benefícios. Cuidados especiais devem ser tomados com os diuréticos tiazídicos, que devem ser evitados em condições de hiperuricemia e dislipidemia. Caso haja diabetes insulino-dependente, os beta-bloqueadores também devem ser evitados.

As causas secundárias de HAS devem ser tratadas individualmente, e em geral, referenciadas para especialidade pertinente.

Para crianças com HAS sem lesão de órgão-alvo, os objetivos terapêuticos são níveis pressóricos abaixo do percentil 95 para idade, sexo e estatura. Para pacientes com doença renal crônica, diabetes ou presença de lesão em órgão-alvo as recomendações atuais são de manter PA abaixo do percentil 90 para os mesmos parâmetros. Em 2009, a foram publicados guidelines da sociedade europeia de hipertensão, que sugerem que controles ainda mais rigorosos possam ser mais eficientes na redução do risco cardiovascular, com PA abaixo do percentil 90 para os pacientes em geral, e aqueles com doença renal crônica ou diabetes sem proteinúria, abaixo do percentil 75, e doença renal crônica ou diabetes com proteinúria, abaixo do percentil 50.

E, por fim, aspecto fundamental do tratamento de pacientes hipertensos, é a atenção para aderência e uso adequado das medicações. Esta situação é frequentemente observada, principalmente pois a maioria dos adolescentes é assintomática. Os pais devem ser envolvidos no tratamento para auxiliar em uma melhor adesão.

6. Hot topics

Doença prevalente e fortemente associada a obesidade e síndrome metabólica

HAS na infância é definida com PA acima do percentil 95 para sexo, idade e estatura

Importância da mensuração da PA com técnica e manguito adequado, mais de uma vez durante a consulta, quando estiver elevada e complementação da avaliação com MAPA quando necessário

O manejo dos pacientes hipertensos deve englobar avaliação completa dos fatores de risco para hipertensão e risco cardiovascular, comorbidades, sintomas e possibilidade de hipertensão secundária, além do estadiamento da HAS e busca por lesões em órgãos-alvo

Baixa faixa etária, hipertensão estágio 2, de difícil controle com medicações ou com lesões em órgãos-alvo são fatores que devem sugerir HA secundária

Abordagem não farmacológica para todos os pacientes, incluindo mudanças dietéticas, redução do sedentarismo e do consumo de cafeína, e a não utilização de álcool e tabaco

Abordagem farmacológica individualizada, inicialmente com monoterapia e aumento progressivo até dose máxima, para então adicionar outro medicamento, preferencialmente com mecanismo de ação complementar.

Alvo de tratamento: PA abaixo de percentil 95 para os pacientes com HAS não complicada e abaixo do percentil 90 para os demais.

Reavaliações frequentes e abordagem da adesão ao tratamento

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 114(2 Suppl 4th Report):555-76, 2004.

2. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik F, et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 107(3):supl 3, 2016.
3. Yamaguchi I, et al. Pathophysiology of Hypertension. In: Avener ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshiwaka N, editors. Pediatric Nephrology, 6th ed. Philadelphia, Springer: 1485-1519, 2009.
4. Brewer ED. Evaluation of Hypertension in Childhood Diseases. In: Avener ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshiwaka N, editors. Pediatric Nephrology, 6th ed. Philadelphia, Springer: 1521-1540, 2009.
5. Flynn JT, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. May;63(5):1116-35, 2014.
6. Ellis D. Management of the Hypertensive Child. In: Avener ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshiwaka N, editors. Pediatric Nephrology, 6th ed. Philadelphia, Springer: 1541-1576, 2009.
7. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. BMJ Open. 30;3(8):e003423, 2013.
8. Christofaro DG, De Andrade SM, Cardoso JR, et al. High blood pressure and sedentary behavior in adolescents are associated even after controlling for confounding factors. Blood Press. 24(5):317-23, 2015.
9. Moreira NF, Muraro AP, et al. Obesity: main risk factor for systemic arterial hypertension in Brazilian adolescents from a cohort study. Arq Bras Endocrinol Metabol. Oct;57(7):520-6, 2013.
10. Thomas P, Dasgupta I. The role of the kidney and the sympathetic nervous system in hypertension. Pediatr Nephrol. 30:549–560, 2015.
11. Feber J, Litwin M. Blood pressure (BP) assessment – from BP level to BP variability. Pediatr Nephrol. 31:1071-1079, 2016.
12. Urbina EM. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension. Pediatr Nephrol. 31:1061-1070, 2016.
13. Gomes Bda M, Alves JG. Prevalence of high blood pressure and assoiated factors in students from public schools in Greater Metropolitan Recife, Pernambuco State, Brazil, 2006. Cad Saude Publica. Feb;25(2):375-81, 2009.

14. Reschke LD, Miller III ER, Fadrowski JJ, et al. Elevated uric acid and obesity-related cardiovascular disease risk factors among hypertensive youth. Pediatr Nephrol 30:2169–2176, 2015.
15. Litwin M, Feber J, Niemirska A, Michałkiewicz J. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. Pediatr Nephrol. 31:185–194, 2016.
16. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. Pediatr Nephrol. 28:1059–1066, 2013.
17. Drozdz D,Kawecka-Jaszcz K. Cardiovascular changes during chronic hypertensive states. Pediatr Nephrol. 29:1507–1516, 2014.
18. Tullus K, Brennan E, Hamilton G. Renovascular hypertension in children. Lancet. Apr 26;371(9622):1453-63, 2008.
19. Halbach S, Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. Curr Hypertens Rep. Jan;17(1):503, 2005.
20. Blowey DL. Diuretics in the treatment of hypertension. Pediatr Nephrol. Mar 16, 2016.
21. Chaudhuri A. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension. Pediatr Nephrol. 28:995–999, 2013.
22. Leiba A, Twig G, Levine H, et al. Hypertension in late adolescence and cardiovascular mortality in midlife: a cohort study of 2.3 million 16- to 19-year-old examinees. Pediatr Nephrol. 31:485–492, 2016.
23. Correia-Costa L, Cosme D, Nogueira-Silva L, et al. Gender and obesity modify the impact of salt intake on blood pressure in children. Pediatr Nephrol. 31:279–288, 2016.
24. Misurac J, Nichols KR, Wilson AC. Pharmacologic Management of Pediatric Hypertension. Paediatr Drugs. Feb;18(1):31-43, 2016.
25. Dhull RS, Baracco R, Jain A, Mattoo TK. Pharmacologic Treatment of Pediatric Hypertension. Curr Hypertension Rep. Apr;18(4):32, 2016.
26. Rao G. Diagnosis, Epidemiology and Management of Hypertension in Children. Pediatrics. Aug;138(2): e20153616, 2016.
27. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendatiosn of the European Society of Hypertension. J Hypertens. Sep;27(9):1719-42, 2009.

28. Eakin MN, Brady T, Kandasamy V, et al. Disparities in antihypertensive medication adherence in adolescents. Pediatr Nephrol. 28:1267–1273, 2013.