

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia**  
**Mestrado e Doutorado**

**TRANSPLANTE RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:  
ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 118 TRANSPLANTES  
RENIS REALIZADOS NO PERÍODO DE MAIO DE 1977 A  
SETEMBRO DE 1996 NA ISCMPA**

*Anelise Uhlmann*

Porto Alegre  
1999

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia**  
**Mestrado e Doutorado**

**TRANSPLANTE RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:  
ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 118 TRANSPLANTES RENAIIS  
REALIZADOS NO PERÍODO DE MAIO DE 1977 A SETEMBRO  
DE 1996 NA ISCMPA**

*Anelise Uhlmann*

**Orientador:** Prof. Dr. Walter José Koff

**Co-Orientador:** Prof. Dra. Clotilde Druck Garcia

*Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Nefrologia para obtenção do título de Mestre em Medicina*

Porto Alegre  
1999

---

## Ficha Catalográfica

---

U31

Uhlmann, Anelise

Transplante renal em crianças e adolescentes: análise retrospectiva de 118 transplantes renais realizados no período de maio de 1977 a setembro de 1996 na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre / Anelise Uhlmann ; orient. Walter José Koff e Clotilde Druck Garcia. – Porto Alegre: UFRGS, 1999.

228f. : il. gráf. tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso Pós-Graduação em Medicina: Nefrologia

Transplante de rim. 2. Criança. 3. Adolescência. 4. Análise de sobrevivência. 5. Avaliação de resultados. I. Koff, Walter José. II. Garcia, Clotilde Druck. III. Título

C.D.D. 616.61

C.D.U 616-089.84:616.61-053.2(043.3)

*Ao Egon, Yolanda, Denise e Susana*

*“Talvez não tenhamos conseguido  
fazer o melhor, mas lutamos para  
que o melhor fosse feito... não somos  
o que deveríamos ser, não somos o  
que iremos ser. Mas, graças a Deus,  
não somos o que éramos”.*

Martin Luther King

---

## Agradecimentos

---

- aos Professores Doutores Walter José Koff, Clotilde Druck Garcia, meus orientadores, pela amizade e estímulo que me prestaram;
- aos grupos de Nefrologia, Pediatria, Nefrologia Pediátrica, Neonatologia, Nutrição, Enfermagem da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela amizade e colaboração;
- aos médicos, enfermeiros, assistentes sociais e outros profissionais que participaram do cuidado do paciente transplantado no período de 1977-1996.
- à Comissão Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Nefrologia, pela oportunidade que me proporcionou;
- ao Dr Roberto Manfro pela colaboração e sugestões para a realização deste trabalho;
- a Vera Miranda pelo auxílio nesta pesquisa;
- a Luciana Nucci, pela elaboração da análise estatística;
- a Mônica Borges, pela revisão bibliográfica;
- a Professora Clarice Bohn Knies, pelo seu trabalho na correção e estruturação do texto;
- aos funcionários do arquivo médico da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em especial à Paula da Rosa, pela simpatia e eficiência profissional;

*Em especial*

- a Dra. Clotilde Druck Garcia, mestre e colega pela amizade, incentivo e exemplo profissional;
- aos meus familiares e amigos que me acompanharam e incentivaram a realização deste trabalho.

---

## Sumário

---

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS / XIII**

**LISTA DE TABELAS / XIV**

**LISTA DE QUADROS / XVI**

**LISTA DE FIGURAS / XVII**

**RESUMO / XX**

**SUMMARY / XXIII**

**1 - INTRODUÇÃO / 2**

**2 - REVISÃO DA LITERATURA / 5**

**2.1 - Insuficiência Renal Crônica em Crianças / 5**

*2.1.1 - Definição e Sintomatologia / 5*

*2.1.2 - Incidência / 6*

*2.1.3 - Etiologia / 8*

*2.1.4 - Métodos de Substituição da Função Renal / 9*

**2.2 - Transplante Renal Pediátrico / 10**

*2.2.1 - Histórico / 10*

*2.2.2 - Peculiaridades do Transplante Renal Pediátrico / 13*

*2.2.2.a - Doador / 14*

*2.2.2.b - Imunossupressão / 14*

*2.2.2.c - Rejeição / 21*

*2.2.2.d - Sobrevida do Enxerto / 24*

*2.2.2.e - Causas de Óbito / 26*

*2.2.2.f - Causas de Perda do Enxerto / 27*

*2.2.2.g - Rejeição Crônica Associada a Não-Adesão ao Tratamento / 28*

*2.2.2.h - Recorrência da Doença Básica / 30*

*2.2.2.i - Doenças Urológicas e Transplante Renal / 36*

*2.2.2.j - Causas de Retardo e Estratégias para Potencializar o Crescimento na IRC e  
Após o Transplante Renal / 38*

*2.2.2.k - Infecções / 41*



<b>3 - OBJETIVOS / 48</b>	
3.1 - Objetivo Geral / 48	
3.2 - Objetivos Específicos / 48	
<b>4 - CASUÍSTICA E MÉTODO / 51</b>	
4.1 - Delineamento do Estudo / 51	
4.2 - Amostra / 51	
4.2.1 - Critérios de Inclusão / 51	
4.3 - Definições Gerais / 52	
4.4 – Seleção de Receptores e Doadores / 57	
4.4.1 – Receptor / 57	
4.4.2 – Doadores / 58	
4.5 – Técnica Cirúrgica e Cuidados Especiais / 59	
4.6 – Manejo Pós-Operatório / 60	
4.7 - Análise Estatística / 61	
<b>5 - RESULTADOS / 63</b>	
<b>5.1 - Características dos Pacientes / 63</b>	
5.1.1 - No Primeiro Transplante Renal / 63	
5.1.1.a - Sexo, Raça e Faixa Etária / 63	
5.1.1.b - Doador / 64	
5.1.1.c - Tempo em Diálise / 65	
5.1.1.d - Doença Básica / 66	
5.1.1.e - Transfusões Prévias ao Transplante / 68	
5.1.1.f - Hepatopatia Prévia ao Transplante / 69	
5.1.1.g - Imunossupressão / 69	
5.1.1.h - Hipertensão / 69	
5.1.1.i - Ocorrência de Rejeição Aguda / 70	
5.1.2 - No Retransplante / 72	
<b>5.2 - Sobrevida do Enxerto / 73</b>	
5.2.1 - No Primeiro Transplante Renal / 75	
5.2.1.a - Influência da Imunossupressão / 75	
5.2.1.b - Influência do Doador / 77	
5.2.1.c - Influência da Raça / 78	
5.2.1.d - Influência do Número de Transfusões / 78	
5.2.1.e - Influência da Idade do Paciente no Momento do Transplante / 80	

5.2.1.f - Influência da Identidade HLA /	81
5.2.1.g - Influência do Número de Episódios de Rejeição Aguda /	82
5.2.1.h - Influência da Hepatopatia /	84
5.2.2 – <i>Sobrevida do Enxerto em Retransplante</i> /	85
<b>5.3 - Causas de Perda do Enxerto /</b>	<b>86</b>
5.3.1 - <i>No Primeiro Transplante Renal</i> /	86
5.3.1.a - Rejeição Crônica Isolada /	89
5.3.1.b - Rejeição Crônica Associada à Não-Adesão à Medicação Imunossupressora /	90
5.3.1.c - Recorrência da Doença Básica /	90
5.3.2 - <i>No Retransplante</i> /	90
<b>5.4 - Sobrevida do Paciente /</b>	<b>91</b>
5.4.1 - <i>No Primeiro Transplante Renal</i> /	93
5.4.1.a - Influência da Imunossupressão /	93
5.4.1.b - Influência do Tipo de Doador /	94
5.4.1.c - Influência da Raça /	95
5.4.1.d - Influência da Idade do Paciente no Momento do Transplante /	96
5.4.2 - <i>No Retransplante</i> /	97
<b>5.5 - Causas de Óbito Pós-Transplante /</b>	<b>98</b>
5.5.1 - <i>No Primeiro Transplante Renal</i> /	98
5.5.2 - <i>No Retransplante</i> /	100
<b>5.6 - Situação Atual dos Pacientes /</b>	<b>100</b>
5.6.1 - <i>No Primeiro Transplante Renal</i> /	100
5.6.2 - <i>No Retransplante</i> /	102
<b>5.7 - Crescimento dos Pacientes /</b>	<b>102</b>
<b>5.8 - Infecções /</b>	<b>105</b>
5.8.1 - <i>Infecção e Tempo Pós-Transplante</i> /	105
5.8.1.a - Infecção nos Primeiros Meses Pós-Transplante /	105
5.8.1.b - Infecção no Período de 2 - 6 Meses Pós-Transplante /	105
5.8.1.c - Infecção no Período de 7 - 12 Meses Pós-Transplante /	106
5.8.1.d - Infecção Após o Primeiro Ano Pós-Transplante /	106
5.8.2 - <i>Influência do Uso de Sulfametoxazol-Trimetoprim na Prevalência de Infecções</i> /	107
5.8.3 - <i>Influência da Imunossupressão na Prevalência de Infecção</i> /	109

5.8.4 - <i>Influência da Presença de Hepatopatia na Prevalência de Infecção</i>	109
5.8.5 - <i>Papel da Uropatia Obstrutiva na Prevalência de Infecção Urinária</i>	110
5.8.6 - <i>Influência da Idade no Momento do Transplante na Prevalência de Infecção</i>	112
5.8.7 - <i>Infecção por Agentes Específicos</i>	113
5.8.7.a - <i>Pneumocistis Carini</i>	113
5.8.7.b - <i>Citomegalovírus</i>	113
5.8.7.c - <i>Varicela</i>	113
<b>6 - DISCUSSÃO</b>	<b>115</b>
<b>6.1 - Características dos Pacientes</b>	<b>115</b>
6.1. 1 - <i>Sexo</i>	115
6.1. 2 - <i>Raça</i>	115
6.1. 3 - <i>Idade</i>	116
6.1. 4 - <i>Doador</i>	117
6.1. 5 - <i>Tempo em Diálise</i>	118
6.1. 6 - <i>Doença Básica</i>	119
6.1. 7 - <i>Transfusões Prévias ao Transplante</i>	122
6.1. 8 - <i>Hepatopatia Prévia ao Transplante</i>	123
6.1. 9 - <i>Imunossupressão</i>	124
6.1.10 - <i>Presença de Hipertensão</i>	125
6.1.11 - <i>Ocorrência de Rejeição Aguda</i>	125
<b>6.2 - Sobrevida do Enxerto</b>	<b>128</b>
6.2.1 - <i>Influência da Imunossupressão</i>	128
6.2.2 - <i>Influência do Doador</i>	130
6.2.3 - <i>Influência da Raça</i>	131
6.2.4 - <i>Influência do Número de Transfusões</i>	133
6.2.5 - <i>Influência da Idade do Paciente</i>	134
6.2.6 - <i>Influência da Identidade HLA</i>	135
6.2.7 - <i>Influência do Número de Episódios de Rejeição Aguda</i>	136
6.2.8 - <i>Influência da Hepatopatia</i>	137
6.2.9 - <i>Sobrevida do Enxerto em Retransplante</i>	138
<b>6.3 - Causas de Perdas de Enxerto</b>	<b>139</b>
6.3.1 - <i>Rejeição Crônica Isolada</i>	141

6.3.2 - <i>Rejeição Crônica Associada à Não-Adesão à Medicação Imunossupressora</i>	142
6.3.3 - <i>Recorrência da Doença Básica</i>	143
<b>6.4 - Sobrevida do Paciente</b>	<b>145</b>
6.4.1 - <i>Influência da Imunossupressão</i>	145
6.4.2 - <i>Influência do Tipo de Doador</i>	146
6.4.3 - <i>Influência da Raça</i>	146
6.4.4 - <i>Influência da Idade no Momento do Transplante</i>	147
<b>6.5 - Causas de Óbito Pós-Transplante</b>	<b>148</b>
<b>6.6 - Crescimento</b>	<b>150</b>
<b>6.7 - Infecções</b>	<b>151</b>
6.7.1 - <i>Infecção e Tempo Pós-Transplante</i>	152
6.7.2 - <i>Influência do Uso de Sulfametoxazol-Trimetoprim (STZ + TMP) na Prevalência de Infecções</i>	154
6.7.3 - <i>Influência da Imunossupressão na Prevalência de Infecção</i>	155
6.7.4 - <i>Influência da Hepatopatia na Prevalência de Infecção</i>	156
6.7.5 - <i>Prevalência de Infecção Urinária em Pacientes com Uropatia Obstrutiva</i>	157
6.7.6 - <i>Influência da Idade do Paciente no Momento do Transplante na Prevalência de Infecção</i>	157
6.7.7 - <i>Infecção por Agentes Específicos</i>	158
6.7.7.a - <i>Pneumocystis carinii</i>	158
6.7.7.b - <i>Citomegalovírus</i>	158
6.7.7.c - <i>Varicela</i>	160
<b>7 - SUMÁRIO DOS RESULTADOS</b>	<b>162</b>
<b>8 - CONCLUSÕES</b>	<b>166</b>
<b>9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>168</b>
<b>ANEXOS</b>	

---

## Lista de Siglas e Abreviaturas

---

<b>ALG</b>	Globulina antilinfocítica
<b>ATG</b>	Globulina antitimócito
<b>AZA</b>	Azatioprina
<b>CD4</b>	Linfócitos T auxiliares
<b>CD8</b>	Linfócitos T citotóxicos
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>DPAC</b>	Diálise peritoneal ambulatorial contínua
<b>DPCC</b>	Diálise peritoneal contínua cíclica
<b>DRFT</b>	Doença renal em fase terminal
<b>EDTA</b>	<i>European Dialysis and Transplantation Association</i>
<b>GESF</b>	Glomeruloesclerose segmentar e focal
<b>GNC</b>	Glomerulonefrite crônica
<b>GNMP</b>	Glomerulonefrite membrano proliferativa
<b>HLA</b>	Antígeno leucocitário humano
<b>IGF-1</b>	Fator de crescimento semelhante a insulina
<b>IGFBP3</b>	Proteína ligada ao fator de crescimento semelhante à insulina
<b>IRC</b>	Insuficiência renal crônica
<b>ISCMPA</b>	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
<b>ITU</b>	Infecção do trato urinário
<b>KTTP</b>	Tempo de tromboplastina parcial
<b>NAPRTCS</b>	<i>North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study</i>
<b>NCHS</b>	<i>National Center for Health Statistics</i>
<b>OKT3</b>	Anticorpo monoclonal específico para célula CD3
<b>PHS</b>	Púrpura de Henoch-Schönlein
<b>PRED</b>	Prednisona
<b>PVC</b>	Pressão venosa central
<b>RhGH</b>	Hormônio de crescimento recombinante humano
<b>SHU</b>	Síndrome hemolítico-urêmica
<b>SIDA</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>STZ-TMP</b>	Sulfametoxazol-trimetoprim
<b>TGO</b>	Transaminase glutâmico oxaloacética
<b>TGP</b>	Transaminase glutâmico pirúvica
<b>TP</b>	Tempo de protrombina
<b>UCLA</b>	Universidade de Los Angeles Califórnia
<b>USDRS</b>	Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos
<b>VEB</b>	Vírus de Epstein-Barr
<b>VVZ</b>	Vírus varicela-zoster

---

## Lista de Tabelas

---

- Tabela 1** Causas mais comuns de doença renal em fase terminal / 8
- Tabela 2** Causas de óbito (%) no primeiro transplante renal cadavérico antes e após 1985 / 27
- Tabela 3** Causas de perda do enxerto antes e após 1985 / 28
- Tabela 4** Recorrência da doença básica e perda de enxerto em crianças / 31
- Tabela 5** Distribuição dos pacientes conforme a doença básica no primeiro transplante Renal / 67
- Tabela 6** Distribuição da doença básica por faixa etária no primeiro transplante renal / 68
- Tabela 7** Influência da idade na duração do enxerto no primeiro transplante renal / 80
- Tabela 8** Causas de perda do enxerto x período pós-transplante no primeiro transplante renal / 86
- Tabela 9** Causas de perda do enxerto e imunossupressão no primeiro transplante renal / 87
- Tabela 10** Causas de perda do enxerto e doador no primeiro transplante renal / 88
- Tabela 11** Causas de perda do enxerto e idade no primeiro transplante renal / 89
- Tabela 12** Causas de óbito relacionadas ao transplante x doador no primeiro transplante renal / 99
- Tabela 13** Causas de óbito relacionadas ao transplante x imunossupressão no primeiro transplante renal / 99
- Tabela 14** Causas de óbito relacionadas ao transplante x tempo pós-transplante no primeiro transplante renal / 99
- Tabela 15** Condição atual dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal / 101

- Tabela 16** Influência da idade na condição atual do paciente em primeiro transplante renal / 101
- Tabela 17** Condição atual dos pacientes submetidos a retransplante / 102
- Tabela 18** Correlação de idade no transplante e crescimento subsequente / 104
- Tabela 19** Demografia dos pacientes estudados quanto ao crescimento / 104
- Tabela 20** Infecções por período pós-transplante / 107
- Tabela 21** Infecções por período pós-transplante e imunossupressão / 109
- Tabela 22** Infecções por período pós-transplante e doença hepática / 110
- Tabela 23** Prevalência de infecção urinária por período pós-transplante e doença urológica / 111
- Tabela 24** Prevalência de Infecção por período pós-transplante e faixa etária / 112
- Tabela 25** Causas mais comuns de doença renal em fase terminal / 121
- Tabela 26** Distribuição das causas de óbito por idade do receptor / 149

---

## Lista de Quadros

---

- Quadro 1** Uremia: Sinais e sintomas / 6
- Quadro 2** Marcos históricos do transplante renal / 12
- Quadro 3** Protocolo da terapia tríplice / 16



---

## Lista de Figuras

---

- Figura 1** Faixa etária e sexo dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal / 64
- Figura 2** Distribuição dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal conforme a idade e doador / 65
- Figura 3** Tempo em diálise no primeiro transplante renal com doador vivo e cadáver / 66
- Figura 4** Curva de sobrevida atuarial do enxerto nos 118 transplantes renais / 73
- Figura 5** Curva de sobrevida atuarial do enxerto nos 118 transplantes conforme o doador (vivo ou cadáver) / 74
- Figura 6** Curva de sobrevida atuarial do enxerto nos 118 transplantes conforme a imunossupressão / 75
- Figura 7** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme a imunossupressão / 76
- Figura 8** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme o doador / 77
- Figura 9** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme a raça / 78
- Figura 10** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme o número prévio de transfusões / 79
- Figura 11** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme a faixa etária / 81
- Figura 12** Curva de sobrevida atuarial do enxerto conforme a identidade HLA no primeiro transplante renal com doador vivo / 82
- Figura 13** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme o número de episódios de rejeição aguda / 83
- Figura 14** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme a presença de doença hepática / 84

- Figura 15** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal e no retransplante / 85
- Figura 16** Curva de sobrevida atuarial do paciente nos 118 transplantes renais / 91
- Figura 17** Curva de sobrevida atuarial do paciente nos 118 transplantes renais conforme o doador (vivo ou cadáver) / 92
- Figura 18** Curva de sobrevida atuarial do paciente nos 118 transplantes renais conforme a imunossupressão / 93
- Figura 19** Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme a imunossupressão / 94
- Figura 20** Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme o doador / 95
- Figura 21** Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme a raça / 96
- Figura 22** Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme a idade no momento do transplante / 97
- Figura 23** Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal e no retransplante / 98

---

## RESUMO

---

---

## RESUMO

---

No período compreendido de maio de 1977 a setembro de 1996 foram realizados em um único centro 118 transplantes, que foram analisados retrospectivamente até março de 1997. O transplante pediátrico representou 15,34% (118/769) do total de transplantes realizados no período. Os retransplantes constituíram 11 (9,3%) e foram analisados em separado. No total de primeiro transplante renal (n = 107), foram realizados 84 (78,5%) com doador vivo e 23 (21,5%) com doador cadáver, sendo 57 (53,3%) pacientes do sexo masculino e 92 (86,0%) de raça branca. A idade média dos receptores foi 11,79 anos (2 – 17 anos). A principal etiologia da insuficiência renal crônica foi refluxo vesico-ureteral associado ou não com displasia renal (22,4%), seguindo-se a glomeruloesclerose segmentar e focal (8,4%) e glomerulonefrite crônica (8,4%).

A principal causa de perda do enxerto para os transplantes com doador vivo relacionado foi rejeição crônica isolada (45,8%), seguindo-se por rejeição crônica associada à não-adesão à medicação imunossupressora (25,0%). A principal causa de perda para os transplantes com doador cadáver foi rejeição aguda (33,3%). Nos transplantes realizados sem ciclosporina, a principal causa de perda do enxerto foi rejeição crônica isolada (35,8%). Após a introdução da ciclosporina, a principal cau-

sa de perda do enxerto foi rejeição crônica isolada (30,0%). A sobrevida do enxerto nos transplantes renais primários não foi influenciada pelo tipo de doador (vivo relacionado ou cadáver), sendo de 90,31% e 87,40% em 1 e 2 anos, respectivamente, para os transplantes com doador vivo; 73,91% em 1 ano e 63,6% em 2 anos para os transplantes realizados com doador cadáver (*log-rank* = 3,01; *p* = 0,083). Da mesma forma a sobrevida do paciente em 2 anos não foi influenciada pelo tipo de doador, sendo de 97,56% para os transplantes com doador vivo e 83,65% para os transplantes realizados com doador cadáver (*log-rank* = 2,73; *p* = 0,099). A sobrevida do enxerto em 1 ano foi inferior para os transplantes realizados com imunossupressão convencional (prednisona e azatioprina), quando comparada aos transplantes que empregaram a ciclosporina (72,22% *versus* 89,74%; *log-rank* = 9,03; *p* = 0,003). A sobrevida atuarial do enxerto não foi influenciada pelo número de transfusões, embora os pacientes que receberam menos de 5 transfusões apresentassem tendência a melhor sobrevida do enxerto (89,96% *versus* 73,68%; *log-rank* = 4,76; *p* = 0,0925).

A incidência de infecções em cada período pós-transplante (1 mês, 2 – 6 meses, 7 – 12 meses, após o primeiro ano ) foi, respectivamente, de 32,1%, 39,8%, 35,5% e 56,2%. Nos pacientes com doença hepática foi verificada uma maior incidência de infecções após o primeiro ano de transplante (85,7% *versus* 50,7%, teste do Qui-quadrado; *p* = 0,015). Os pacientes com uropatia também apresentavam uma maior incidência de infecção urinária dos 2 – 6 (35,1% *versus* 13,6%, teste do Qui-quadrado; *p* = 0,011) e 7 – 12 meses pós-transplante (27,8% *versus* 8,8%, teste do Qui-quadrado; *p* = 0,015). O principal sítio de infecção bacteriana foi o trato urinário. Foram diagnosticados 5 casos (4,23%) de doença sintomática por CMV, e 6 casos de varicela.

---

## SUMMARY

---

---

## SUMMARY

---

From May 1977 to September 1996 118 transplantations were performed in only one center, and they were analysed in retrospect until March 1997. The children transplantations represented 14.34% (118/769) of the total number of transplantations performed in the period. The re-transplantations were 11 (9.3%) and they were analysed separately. From the total amount of first kidney transplantations (n = 107), 84 (75.5%) were performed with live donors and 23 (21.5%) with cadaveric donors, being 57 (53.3%) males and 92 (86.0%) caucasians. The average age of the recipients was 11.79 years (2-17 years). The main ethiology of the chronic renal insufficiency was vesico-ureteral reflux associated or not with kidney displasia (22.4%), followed by segmental and focal glomerulosclerosis (8.4%) and chronic glomerulonephritis (8.4%).

The main cause for the loss of the transplanted organ with live donors was isolated chronic rejection (45.8%), followed by chronic rejection associated to the non-compliance to the immunosuppressing medication (25.0%). The principal cause of loss among the patients with cadaveric donor was acute rejection (33.3%). In the transplantations performed without ciclosporine, the main cause of loss of the kidney was isolated chronic rejection (35.8%). After the introduction of ciclosporine, the main cause of loss of the graft was isolated chronic rejection (30.0%). The survival of the

transplanted organ in the first kidney transplantation was not influenced by the kind of donor (related live person or cadaveric), being of 90.31% and 87.40% in 1 and 2 years, respectively, for the transplantations with live donor: 73.91% in 1 year and 63.6% in 2 years for the transplantations performed with cadaveric donor (log-rank = 3.01;  $p = 0.083$ ). Equally, the survival of the patient in 2 years was not influenced by the type of donor, being 97.56% for the transplantations with live donor and 83.65% for the transplantations performed with cadaveric donor (log-rank = 22.73;  $p = 0.099$ ). The survival of the transplanted organ in 1 year was inferior for the transplantations performed with conventional immunosuppression (prednisone and azathioprin), when compared to the transplantations where ciclosporine was used (72.22% *versus* 89.74%; log-rank = 9.03;  $p = 0.003$ ). The actuarial survival of the transplanted organ was not influenced by the number of transfusions, although the patient that received less than 5 transfusions presented a tendency for a better survival following the transplantation (89.96% *versus* 73.88%; log-rank= 4.76;  $p = 0.0925$ ).

The incidence of infections in each post-transplantation period (1 month, 2-6 months, 7 – 12 months, after first year) was, respectively, of 32.1%, 39.8%, 35.5% and 56.2%. In the patients with liver disease a higher incidence of infections after the first year of transplantation was observed (85.7% *versus* 50.7%: test of Qui-square;  $p = 0.015$ ). The patients with uropathy also presented a higher incidence of urinary infection at 2 – 6 months post-transplantation (35.1% *versus* 13.6%, test of Qui-square;  $p = 0.01$ ) e 7 – 12 months post-transplantation (27.8% *versus* 8.8%, test of Qui-square;  $p = 0.015$ ). The principal site of bacterial infection was the urinary tract. Five cases of symptomatic disease by CMV were diagnosed (4.23%) and 6 cases of chickenpox.



---

# 1 – INTRODUÇÃO

---

---

## 1 - INTRODUÇÃO

---

O transplante renal tem sido considerado como tratamento de escolha da uremia para crianças maiores e adultos. Entretanto, como terapia inicial em lactentes e crianças pequenas, seu uso ainda suscita certa controvérsia (Salvatierra e colaboradores, 1997). Embora no Brasil a atividade de transplante esteja em estágio comparável àquele observado em países do primeiro mundo, nosso resultado global é ainda inferior ao observado naqueles países, fato que se deve certamente às más condições sócio-econômicas da população em geral (Ilanhez e colaboradores, 1997).

O Registro Brasileiro de Transplante Renal correspondente ao período de 1987 a 1992 registra a ocorrência de 286 transplantes pediátricos (0 - 15 anos) dos quais 56 (18%) foram realizados no Rio Grande do Sul (V Registro Brasileiro de Diálise e Transplante, 1993).

Ainda são poucos os relatos brasileiros sobre os resultados obtidos nesses transplantes: população envolvida, doença básica, índices de rejeição, taxas de sobrevida do enxerto e do paciente, fatores que levam à perda do enxerto. A ausência de tais estudos dificulta a realização de comparações objetivas dos resultados obtidos nos centros brasileiros de transplante renal pediátrico com os de outros centros, bem como políticas de prevenção da doença renal em fase terminal.

Dentre os centros de transplante renal pediátrico existentes no Brasil, a Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre detém o terceiro lugar a nível nacional e ocupa o primeiro lugar no Estado em número de transplantes. Diversos centros de diálise de Porto Alegre, do interior do Estado e até mesmo de outros estados encaminham seus pacientes para realizar transplante na Santa Casa.

É justamente a carência de relatos sobre os resultados registrados nos centros nacionais de transplante renal pediátrico que motivou o presente estudo. O fato de haver participado da equipe de Transplante Renal Pediátrico da Santa Casa de

Porto Alegre tornou mais fácil o acesso a todos os registros e dados que embasam as análises aqui realizadas.

---

## **2 – REVISÃO DA LITERATURA**

---

---

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

---

### 2.1 - INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS

#### 2.1.1 - *Definição e Sintomatologia*

A insuficiência renal crônica, fase urêmica, é definida como a redução, irreversível, da função renal severa o suficiente para que impossibilite aos rins de realizar adequadamente suas atividades homeostáticas essenciais. Como consequência, ocorre uma grande variedade de alterações bioquímicas e numerosos sinais e sintomas clínicos, conforme evidenciado no quadro 1.

**Quadro 1** - Uremia: Sinais e Sintomas ( Adaptado de May, R.C. e Mitch, N.E., 1996)

Alterações	Sintomas
------------	----------

<i>Neurológicas</i>	Fadiga Distúrbios do sono Cefaléia Irritabilidade muscular	Letargia Coréia Convulsões Neuropatia periférica
<b>Gastrointestina is</b>	Náusea Vômitos Gastroenterite	Sangramento gastrointestinal Úlcera péptica
<i>Hematológicas</i>	Anemia	Sangramento
<i>Endócrinas</i>	Hiperparatireoidismo Anormalidades da tireóide Amenorréia	Infertilidade Disfunção sexual
<i>Oculares</i>	Ceratopatia Retinopatia	Síndrome de olhos vermelhos
<b>Cardiovascular es</b>	Hipertensão Pericardite Miocardiopatia	Insuficiência cardíaca congestiva Pulmão urêmico
<i>Dermatológicas</i>	Palidez Pigmentação Prurido Equimose	Calcificação metastática Escoriações Neve urêmica
<i>Metabólicas</i>	Intolerância aos carboidratos Desnutrição	Hiperlipidemia Gota
Emocionais	Depressão Negação Psicose	

### 2.1.2 - Incidência

A precisa incidência de insuficiência renal crônica em fase terminal é desconhecida. Estimativas realizadas em vários países baseiam-se em óbitos secundários à insuficiência renal crônica ou ao ingresso dos pacientes em centros de diálise e transplante (Wassner, 1994). Entre as crianças, a incidência é de aproximadamente 1 - 3 crianças por milhão de população total. As taxas de incidência para crianças (0 - 19 anos), pareadas para idade, raça e sexo, são, em média, 11 por mi-

lhão (USRDS, 1991). O registro do EDTA (*European Dialysis and Transplant Association*) observou uma incidência média de 4,6 novos pacientes por milhão (Gusmano e colaboradores, 1993). Quando comparados aos americanos nativos, os asiáticos têm taxas inferiores e os negros, maiores. Isso ocorre porque há um aumento da porcentagem de negros que evoluem para doença renal em fase terminal entre 15 - 19 anos de idade. Nos Estados Unidos, a maior incidência de insuficiência renal crônica é entre 15 - 19 anos, totalizando quase metade das crianças que evoluem para doença renal em fase terminal (*Institute of Medicine*, 1991). No Canadá e na Europa, onde o limite de idade utilizado para referir-se a grupo pediátrico é 15 anos, a incidência varia de 3,5 - 10 crianças por milhão de população ajustada (*Report from EDTA Register*, 1987; *Canadian Organ Replacement Register*, 1991). No estado do Rio Grande do Sul, a incidência de IRC em crianças com idade menor ou igual a 15 anos, foi de 0,58 por milhão de população em 1970-1975, aumentando para 2,7, 5,9 e 6,5 por ano em 1976-1980, 1981-1985 e 1986-1988, respectivamente (Garcia e colaboradores, 1992).

Segundo Wassner (1994), em países desenvolvidos, a incidência de doença renal em fase terminal permaneceu estável secundária a diagnóstico precoce de malformações de trato urinário, melhor tratamento conservador e prevenção de doenças geneticamente herdadas.

### 2.1.3 - Etiologia

A distribuição proporcional das doenças renais primárias tem sido alterada com o tempo, principalmente como resultado do aumento de tratamento em pacientes mais jovens. Comparações entre os achados em diferentes estudos são prejudicados pela adoção de diferentes esquemas de classificação da doença renal básica e limite superior de idade adotados. As causas mais comuns de doença renal em fase terminal na primeira década de vida são, pela ordem, anormalidades estruturais congênitas, nefropatia de refluxo e glomerulonefrites. Entre crianças suecas com idade entre 6 meses e 16 anos, as causas hereditárias foram as mais comuns. As causas de IRC, derivadas de três fontes, são sumarizadas na tabela 1.

*Tabela 1 - Causas mais Comuns de Doença Renal em Fase Terminal*

	<b>EDTA (%) (Brunner, 1988)</b>	<b>NAPRTCS (%) (Warady, 1997)</b>	<b>Suécia (%) (Esbjorner, 1990)</b>
<b>Glomerulonefrites</b>	25,8	21,7	9,6
Pielonefrite/Nefrite intersticial	24,2	24,5	24,9
Nefropatia familiar/hereditária	15,6	13,4	27,5
Hipoplasia/Displasia	13,5	19,4	23,1
Doenças multisistêmicas	10,2	7,6	8,3
Doenças vasculares renais	1,6	2,0	3,5
<b>Miscelânea</b>	3,5	6,6	2,8
Desconhecida	5,7	4,4	0,7



## 2.1.4 - Métodos de Substituição da Função Renal

Dentre os métodos de substituição da função renal mais utilizados, estão a hemodiálise e a diálise peritoneal. A hemodiálise começou a ser utilizada para tratamento dos pacientes pediátricos com insuficiência renal crônica em 1966 (Hutchings e colaboradores, 1966). No início, o obstáculo para a realização da hemodiálise em crianças era a dificuldade de obtenção de um acesso vascular adequado, problema que ainda persiste, especialmente em lactentes.

A diálise peritoneal surgiu como um método alternativo à hemodiálise para ser utilizado especialmente para crianças de baixo peso (menos de 20 kg) em que é difícil um acesso vascular, ou em pacientes que não aceitam punções venosas repetidas. Adotada primeiramente por Maxwell e colaboradores, em 1955, a diálise peritoneal começou a ser utilizada de forma intermitente após o surgimento de cateter de permanência, cujo desenvolvimento, em 1967, se deveu a H. Tenckhoff e H. Schechter (Tenckhoff e colaboradores, 1968; Tenckhoff, 1974). O uso da diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) foi descrita pela primeira vez por Popovich e colaboradores, que a usaram em pacientes adultos (Popovich e colaboradores, 1976). Como modalidade de tratamento para crianças, ela foi adotada em 1978 (Oreopoulos e colaboradores, 1979; Balfe e colaboradores, 1980). A CAPD permite uma ingesta mais liberal de fluído, menor restrição dietética, melhor controle bioquímico, menor número de transfusões, aumento da ingesta calórica e controle pressórico, sendo o tratamento de escolha na população pediátrica (Alexander, 1994). Entretanto, o desenvolvimento da CCPD (diálise peritoneal cíclica contínua) e relatos de seu uso em pacientes pediátricos em 1981, aliado ao uso de cicladoras com

volumes pequenos de infusão de até 250 ml, permitiram o uso em larga escala desse novo método (Buoncristiani e colaboradores, 1980, Diaz-Buxo e colaboradores, 1981; Price e colaboradores, 1981). De acordo com o último estudo colaborativo norte-americano (Warady e colaboradores, 1997), no qual foram analisadas 2.184 sessões de diálise em pacientes menores de 21 anos de idade, a diálise peritoneal, nas suas duas modalidades, foi empregada principalmente nos pacientes mais jovens. Do total de sessões de diálise analisadas, 1.383 foram de diálise peritoneal (63,3%) e 801 de hemodiálise (36,7%).

O desenvolvimento tecnológico verificado na metodologia da hemodiálise e da diálise peritoneal nos últimos 20 anos, associado ao reconhecimento e tratamento de uma multiplicidade de fatores (nutrição, infecção, crescimento, cinética da diálise), melhoraram em grande escala o tratamento das crianças com insuficiência renal crônica, propiciando-lhes em boas condições para realização de transplante renal (Neu e colaboradores, 1996).

## **2.2 - Transplante Renal Pediátrico**

### **2.2.1 - Histórico**

Ullmann, em 1902, anastomosou um enxerto renal ao sistema circulatório

de um paciente na tentativa de combater a uremia aguda. O enxerto, contudo, não funcionou por problemas técnicos (Ullmann, 1914). Quatro anos mais tarde, Jaboulay (1906) anastomosou rim de porco e cabra, respectivamente, em uma artéria e veia nos braços de dois pacientes. Os enxertos renais deixaram de funcionar após 1 hora e foram removidos. O primeiro transplante renal utilizando rim de doador humano foi realizado em 1936 por Voronoy, com boa função por dois dias. Somente em 1945, Lawler e colaboradores (1950) realizaram implante intra-abdominal de enxerto que se manteve funcionando por 7 meses. Rim de doador vivo relacionado (mãe) foi pela primeira vez utilizado em um menino de 16 anos de idade, em 1953, por Michon e colaboradores, mas o enxerto foi perdido após 22 dias em decorrência de rejeição aguda. Os resultados de transplantes renais realizados sem imunossupressão foram muito ruins, com exceção do realizado entre gêmeos monozigóticos (Merrill e colaboradores, 1956; Murray e colaboradores, 1955).

A imunossupressão só começou a ser utilizada no transplante renal em 1958, com o uso da irradiação corporal total por Murray e colaboradores (1960). Continuaram, contudo, a ocorrer grande número de perdas de enxerto renal secundárias aos efeitos colaterais da irradiação e à rejeição do enxerto. Os estudos experimentais do final da década de 50 mostraram que a 6-mercaptopurina, um antime-tabólito, poderia produzir tolerância imunológica e prolongar a sobrevivência do transplante renal em cães (Calne, 1960). Essa droga foi pela primeira vez utilizada em seres humanos em 1959 por Calne (Hopewell e colaboradores, 1964) e também por outros grupos em Londres (Porter e colaboradores, 1963), Boston (Murray e colaboradores, 1962) e Paris (Hamburger e colaboradores, 1963; Küss e colaboradores, 1961; Küss e colaboradores, 1962). Em 1961, foi demonstrado que um derivado da 6-mercaptopurina, a azatioprina, apresentava efeitos imunossupressores superiores àquela, o que a levou a ser adotada para uso clínico (Calne e colaboradores, 1960).

Vários grupos demonstraram bons resultados também com a associação de prednisona e azatioprina (Starzl e colaboradores, 1963). Os marcos históricos principais na história do transplante renal estão apresentados no quadro 2.

**Quadro 2** - Marcos Históricos no Transplante Renal (Groth, 1972)

<b>Autores/centro</b>	<b>Evento</b>
Lawler (1950), Chicago	Primeiro transplante renal intra-abdominal
Hume (1955), Boston	Primeiro transplante renal funcionante por vários meses
Michon (1953), Paris	Primeiro transplante renal com doador vivo relacionado
Murray (1954), Boston	Primeiro transplante renal entre gêmeos monozigóticos
Murray (1960) e Hamburger (1959), Boston e Paris	Primeiro homotransplante após irradiação corporal total
Murray (1962), Boston	Primeiro transplante renal utilizando azatioprina
Starzl (1963), Denver	Transplante renal com doador vivo relacionado e uso de prednisona e azatioprina
Terasaki (1966), Los Angeles	Primeira aplicação de testes de histocompatibilidade para seleção de doador
Frankssom (1964), Estocolmo	Drenagem de linfócitos de ducto torácico como imunossupressão
Starzl (1967), Denver	Primeiro uso de globulina antilinfocítica

Os primeiros resultados do transplante renal em uma grande série de pacientes foram publicados em 1966 pela Universidade do Colorado (Starzl e colaboradores, 1967). Apesar das controvérsias iniciais questionando a validade do transplante renal em crianças (Reinhart e colaboradores, 1970; Riley, 1964), este começou a ser utilizado no tratamento da uremia a partir da década de 60 por vários

grupos pioneiros de transplante renal pediátrico (Starzl e colaboradores, 1964; Kelli e colaboradores, 1967; Fine e colaboradores, 1970; Potter e colaboradores, 1970; LaPlante e colaboradores, 1970; Najarian e colaboradores, 1971; DeShazo e colaboradores, 1974; Chantler e colaboradores, 1980).

O avanço mais importante na imunossupressão foi a descoberta, por Jean Borel, da ciclosporina (*Tolypocladium inflatum*) (Borel, 1976), com propriedades imunossupressoras poderosas *in vitro*. Inicialmente, a droga foi utilizada em crianças transplantadas na tentativa de reverter a rejeição corticóide-resistente e, após, associada à prednisona e azatioprina como regime imunossupressor tríplice (Calne, 1987), MacDonald e colaboradores, 1988). O uso de preparações antilinfocíticas policlonais e, posteriormente, monoclonais permitiu um controle mais seletivo da resposta imune. As preparações antilinfocíticas associadas à ciclosporina permitiram que os resultados do transplante renal em crianças fossem comparáveis aos dos adultos: a redução da dose de corticóide permitiu a essa população melhor crescimento e uma reintegração normal à sociedade.

### ***2.2.2 - Peculiaridades do Transplante Renal Pediátrico***

O transplante renal é, com certeza, a terapia de escolha para crianças com doença renal em fase terminal (Salvatierra e colaboradores, 1997). No entanto, há muitos fatores técnicos, imunológicos, metabólicos e psicossociais que fazem os resultados do transplante renal em crianças e adolescentes diferentes daqueles encontrados em adultos (Ettenger e colaboradores, 1992). Como consequência, as taxas de sobrevida do enxerto renal em crianças nos EUA são inferiores às aquelas en-

contradas em adultos do país. Isso é particularmente verdadeiro para crianças menores de 2 anos (Kohaut e colaboradores, 1996).

### 2.2.2.a - Doador

Em crianças, o transplante renal com doador vivo relacionado tem sido o preferido, pois diminui o tempo de espera em diálise e fornece melhores resultados por ser uma cirurgia eletiva e apresentar uma melhor compatibilidade imunológica (Garcia e colaboradores, 1997). Por esse motivo, na população pediátrica, o número de transplantes com doador vivo relacionado é semelhante aos realizados com doador cadavérico (392 *versus* 373), ao contrário do que se registra na população adulta, na qual os transplantes renais cadavéricos são 1,5 a 6 vezes mais comuns que os com doador vivo relacionado (USDRS 1997 *Annual Data Report*, 1997). Na Europa, o transplante renal pediátrico é geralmente feito utilizando rins cadavéricos: em 1991, 85% de todos os transplantes renais lá realizados em crianças com idade inferior a 15 anos foram com enxertos cadavéricos (Ehrich e colaboradores, 1992)

### 2.2.2.b - Imunossupressão

As crianças apresentam certas peculiaridades em relação à imunossupressão, dentre as quais incluem-se: reatividade imunológica, protocolos de imunossupressão, efeito dos corticoesteroides sobre o crescimento, metabolismo e

absorção da ciclosporina.

**Reatividade imunológica** - Os pacientes com idade inferior a 6 anos têm uma alta reatividade imune inespecífica, se comparadas a crianças maiores e adultos (Drachman e colaboradores, 1989). Esses índices de resposta imune celular incluem blastogênese espontânea, aumento do número total de linfócitos T, linfócitos B e linfócitos imaturos ativados e aumento do índice CD4: CD8 (Ettenger e colaboradores, 1987). Já as crianças com idade inferior a 2 anos apresentam índices ainda mais elevados de CD2, CD3, CD4 e CD8 (Schroeder e colaboradores, 1991). Em conseqüência, as crianças, principalmente os lactentes, necessitam uma imunossupressão mais intensa (Al-Uzri e colaboradores, 1994; Garcia e colaboradores, 1997). Os recém-nascidos, ao contrário, apresentam tolerância imunológica.

**Protocolos de imunossupressão pós-transplante** - A imunossupressão profilática pós-transplante pode ser dividida em 2 fases: indução e manutenção.

a) A fase de **indução** envolve os primeiros três meses pós-transplante, período em que o risco de rejeição é maior e, portanto, a imunossupressão deve ser mais intensa. Vários esquemas de imunossupressão têm sido adotados, cada um caracterizado pelo uso de diferentes agentes imunossupressores

- *Convencional*: prednisona + azatioprina
- *Monoterapia*: ciclosporina
- *Dupla terapia*: prednisona + ciclosporina ou azatioprina + ciclosporina ou mofetil micofenolato + ciclosporina
- *Terapia tríplice*: prednisona + azatioprina + ciclosporina

**Prednisona + mofetil micofenolato + ciclosporina**

- *Terapia tríplice seqüencial*: prednisona + azatioprina + OKT3 / ALG se-

guida de ciclosporina

- *Terapia quadrupla*: prednisona + azatioprina + OKT3/ALG + ciclosporina

A **imunossupressão convencional** com prednisona + azatioprina sem ciclosporina foi utilizada até o início da década de 80, mas está em desuso devido aos resultados obtidos, inferiores aos de outros esquemas de imunossupressão.

A **monoterapia com ciclosporina** não tem sido muito utilizada em crianças em vista da maior resposta imunológica desses pacientes.

A maioria dos protocolos de imunossupressores para pacientes pediátricos utiliza a **terapia tríplice**, que inclui a prednisona, a azatioprina e a ciclosporina (quadro 3).

**Quadro 3** - Protocolo da Terapia Tríplice

Imunossupresor/ tempo pós-tx	0-1 mês pós-tx	2 meses pós-tx	3 meses pós-tx	4 meses pós-tx	6 meses pós-tx
Prednisona	0,5 mg/kg/dia ou 20 mg/dia	0,33 mg/kg/dia	0,25 mg/kg/dia	0,18-0,2 mg/kg/dia	0,13 mg/kg/dia
Azatioprina ou mofetil	1-2 mg/kg/dia	1-2 mg/kg/dia	1-2 mg/kg/dia	1-2 mg/kg/dia	1-2 mg/kg/dia
micofenolato	1200 mg/m <sup>2</sup> /dia	1200 mg/m <sup>2</sup> /dia	1200 mg/m <sup>2</sup> /dia	600-1000 mg/m <sup>2</sup> /dia	600-1000 mg/m <sup>2</sup> /dia
Ciclosporina	10-14 mg/kg/dia	*	*	*	*



\* dose ajustada conforme nível sérico

A dose inicial de prednisona é variável, sendo de 0,5 mg/kg/dia em diversos protocolos, com diminuição progressiva até atingir 0,15 mg/kg/dia no sexto mês. A dose de azatioprina utilizada pela maioria dos centros é de 2 mg/kg/dia. A ciclosporina tem sua dose baseada nos níveis séricos.

A terapia inicial na imunossupressão seqüencial é realizada com ATG ou OKT3; o uso de ciclosporina inicia quando o nível sérico de creatinina for inferior a 2 mg/dl. Esse protocolo tem sido utilizado principalmente para a população pediátrica, que apresenta alto risco de rejeição aguda. Nos estudos iniciais sobre transplante, a sobrevida do enxerto apresentava melhores resultados nos primeiros três meses, mas, a longo prazo, os resultados tendiam a ser semelhantes aos da imunossupressão tríplice. Contudo, em estudos recentes, a sobrevida do enxerto em 1 - 2 anos parece ser superior à obtida por outras terapias (Tejani e colaboradores, 1995). Dentre os problemas derivados do emprego da terapia seqüencial, incluem-se: custo elevado, risco aumentado de infecções, principalmente citomegalovírus (McEney e colaboradores, 1992), e uma maior incidência de doenças linfoproliferativas (Bartosh e colaboradores, 1993).

b) **Fase de manutenção:** o objetivo desta fase de imunossupressão é prevenir a rejeição crônica e evitar os efeitos a longo prazo das medicações imunossupressoras.

**Novos imunossupressores** - O uso de novos imunossupressores como o *tacrolimus* (FK 506) tem permitido a retirada do corticóide, em média, cinco meses

após o transplante e com isto, num seguimento de 25 meses, os pacientes pediátricos mostram uma melhora da velocidade de crescimento em comparação com pacientes em uso de corticóide. Os ganhos de escore Z foram significativamente maiores para pacientes que não estavam recebendo corticóide (3,62 *versus* 1,48). No estudo realizado por Ellis e colaboradores (1994, 1995) a rejeição aguda tardia ou redução da função renal foram incomuns.

O tacrolimus apresenta algumas vantagens importantes em relação à ciclosporina: dose menor de corticóide, potencial excelente de crescimento, menos hipertensão e terapia de resgate aos episódios de rejeição resistentes à ciclosporina. Outras vantagens de menor importância são: sobrevida melhor do enxerto, menor hirsutismo, menos hipertrofia gengival e menos hiperlipidemia. Contudo, o tacrolimus aumenta a predisposição para infecções virais, principalmente citomegalovírus e vírus de Epstein-Barr. O *diabetes mellitus*, que parece ser mais comum com o uso de tacrolimus geralmente regride com a diminuição ou a suspensão do uso de corticóide (Ellis e colaboradores, 1995). A frequência de outros efeitos colaterais, como nefrotoxicidade e neurotoxicidade, é similar à encontrada com ciclosporina.

O **micofenolato mofetil** é outro novo imunossupressor que tem sido utilizado associado à ciclosporina e à prednisona. Estudo recente realizado na UCLA demonstrou que o uso de micofenolato mofetil associado à ciclosporina e prednisona diminuiu o número de episódios de rejeição aguda para 13-19%, mas aumentou a incidência de infecções pós-transplante e efeitos colaterais gastrointestinais. Uma das vantagens apontadas foi a possibilidade de uso de doses menores de prednisona (Ettenger, 1997).

**Efeito do corticóide sobre o crescimento** - Um dos principais efeitos colaterais do uso de corticóide em crianças e adolescentes é o déficit de crescimento. O mecanismo de inibição do crescimento não tem sido completamente estu-

gado. Philips e colaboradores (1984) sugeriram que a bioatividade da somatomedina circulante diminui seis horas após administração de corticóide em crianças transplantadas. Mecanismos adicionais implicados na inibição do crescimento induzida pelo corticóide são um efeito central no eixo hipotálamo-pituitário e um efeito direto nas placas cartilaginosas na inibição da síntese de colágeno, como resultado de diminuição da produção de IGF-1 (Mehls e colaboradores, 1992). Além disso, os corticóides são antianabólicos, levando a perda proteica (Fine e colaboradores, 1993).

Alguns autores têm sugerido retirada de corticóide em grupos selecionados de pacientes com a finalidade de melhorar o crescimento e evitar os efeitos colaterais induzidos pela medicação (David-Neto e colaboradores, 1990; Guest e colaboradores, 1991, Schulak e colaboradores, 1994). Cabe observar, entretanto, que a retirada da droga precipita rejeição aguda precoce e tardia e a subsequente perda do enxerto (Roberti e colaboradores, 1994; First e colaboradores, 1991; Ingulli e colaboradores, 1993).

Assim, a dose de corticóide deve ser aquela capaz de manter uma imunossupressão efetiva sem inibir o crescimento. Essa dose não está bem estabelecida, mas tem-se sugerido que doses superiores a  $6 \text{ mg/m}^2$  de superfície corporal ou  $0,25 \text{ mg/kg/dia}$  prejudicam o crescimento (First e colaboradores, 1991; Offner e colaboradores, 1991). Uma alternativa para minimizar os efeitos colaterais do corticóide (hipertensão, hipercolesterolemia, aparência cushingóide, inibição do crescimento) seria o seu uso em dias alternados, o que aumenta, porém, o risco de não-adesão por esquecimento (Guest e colaboradores, 1991).

Um novo corticóide, o *deflazacort*, tem demonstrado menor efeito na inibição do crescimento; entretanto, há poucos estudos a longo prazo mostrando sua eficácia como agente imunossupressor (Elli e colaboradores, 1990; Ferraris e

colaboradores, 1992; Mistrelo e colaboradores, 1984). Um estudo recente (Ferraris e colaboradores, 1997), que comparou função renal, velocidade de crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e proteínas ligadoras de IGF em 27 pacientes antes e após a substituição da metilprednisolona por deflazacort num seguimento de 5 anos, não encontrou diferença significativa nos níveis de creatinina observados em pacientes que usaram uma e outra droga. Apesar de não ter sido encontrada variação significativa nos níveis circulantes de IGF-1, IGFBP3, relação entre IGF-1 e IGFBP3 e capacidade de ligação à IGF-1 e 2, foi relatada melhora significativa de parâmetros antropométricos.

**Metabolismo e absorção da ciclosporina** - Existe uma variação interindividual na farmacocinética da ciclosporina (Hoyer e colaboradores, 1991). A absorção da substância é extremamente variável, pois ela depende de vários fatores. As crianças, por apresentarem uma diminuição da absorção e um metabolismo aumentado da ciclosporina, necessitam de doses mais elevadas para manter um nível sérico adequado. Quanto menor a criança, mais pronunciados serão os efeitos referidos (Keown e colaboradores, 1991). Alguns autores sugerem a utilização de dose por superfície corporal em todas as crianças (Brodehl e colaboradores, 1987); outros utilizam a dose por peso em crianças maiores, reservando a dose por superfície corporal para crianças com idade inferior a 5 anos (Ettenger e colaboradores, 1991). Além de doses mais elevadas, as crianças necessitam uma administração mais frequente, com intervalo de 8 horas para as de idade inferior a 6 anos. A ciclosporina tem interação com muitas drogas, especialmente as que são metabolizadas pelo citocromo P-450 do fígado. Essas drogas, especialmente os anticonvulsivantes, aumentam a eliminação da ciclosporina, necessitando, portanto, de reajuste da dose.

Outras drogas têm ação contrária, diminuindo o metabolismo hepático da ciclosporina, com conseqüente aumento de seus níveis séricos. Entre as drogas que aumentam o nível sérico da ciclosporina incluem-se: ketoconazol, eritromicina, andrógenos, contraceptivos orais, diltiazem e metilprednisolona endovenosa. Além disso, certos metabólitos da ciclosporina podem ter uma ação imunossupressora direta ou em sinergia com a ciclosporina.

Recentemente, tem sido utilizada uma nova microemulsão da ciclosporina A, Neoral (Sandoz, E Hanover, NJ). Essa nova apresentação tem evidenciado resultados melhores na capacidade de absorção e biodisponibilidade (Kahan e colaboradores, 1995; Hoyer e colaboradores, 1996; Ettenger e colaboradores, 1996). Paralelamente ao uso dessa nova formulação da ciclosporina, têm se lançado mão de novas técnicas para monitorização farmacocinética da droga (Amante e colaboradores, 1996; Bokenkamp e colaboradores, 1996).

Numa revisão de mais de 2000 transplantes pediátricos realizada pelo NAPRTCS, foi demonstrado que a dose de ciclosporina tem correlação importante com o prognóstico do transplante renal pediátrico. Nesse estudo, verificou-se que os pacientes que apresentavam os primeiros episódios de rejeição e os que perdiam o enxerto recebiam doses menores de ciclosporina que aqueles que não tinham rejeição (Harmon e colaboradores, 1993). Portanto, os autores do trabalho sugerem manter doses elevadas de ciclosporina.

### 2.2.2.c - Rejeição

Estudos multicêntricos envolvendo pacientes pediátricos submetidos a transplante renal mostram uma taxa de rejeição mais elevada decorrente de uma resposta imune mais acentuada (Broyer e colaboradores, 1993). Em adultos e crianças maiores, a rejeição aguda manifesta-se por elevação da creatinina, hipertensão e outros sinais e sintomas, como dor e aumento do enxerto, febre, diminuição da diurese e ganho de peso. Os episódios sintomáticos de rejeição aguda foram atenuados com o início do uso de ciclosporina. Nas crianças menores de 4 anos que recebem rins de adultos, o aumento de creatinina pode não ocorrer ou ser um achado tardio durante o episódio de rejeição aguda. Nessas crianças, os sintomas de rejeição aguda são aumento da pressão arterial e febre não esclarecida no pós-transplante (Bunchman e colaboradores, 1990).

O relato multicêntrico já referido observou que mais que 50% das crianças apresentam um ou mais episódios de rejeição aguda durante as primeiras 6 semanas pós-transplante (USRDS 1994). Tais episódios precoces de rejeição podem afetar negativamente a função e a sobrevida do enxerto a longo prazo (USRDS 1994). As crianças abaixo dos 6 anos de idade têm um risco maior para rejeição aguda irreversível ou morte que as de mais idade (Tejani e colaboradores, 1995). Entretanto, este risco elevado não parece estar associado a um aumento da resposta imune, já que os dados do NAPRTCS indicam que os lactentes não apresentam taxas mais elevadas ou início mais precoce de rejeição que crianças mais velhas (USRDS 1994), e centros isolados relatam resultados excelentes do transplante renal nessa população (Najarian e colaboradores, 1990; Ettenger e colaboradores, 1991; Ellis e colaboradores, 1994; Cochat e colaboradores, 1994; Laine e colaboradores, 1996). No entanto, um retardo no diagnóstico de rejeição pode desempenhar um papel importante na taxa mais elevada de perdas de enxerto renal em crianças pequenas. A patogênese da rejeição crônica é multifatorial. Inicialmente, há uma in-

júria às células endoteliais mediada por anticorpos e também por mecanismos imunológicos mediados por células, principalmente CD8 (células T citotóxicas) e CD4 (células T auxiliares). Fatores não-imunológicos, tais como isquemia fria prolongada, injúria por reperfusão e resposta à redução da massa renal funcionante, contribuem para a injúria endotelial. O dano às células endoteliais leva à síntese e liberação de citocinas e fatores de crescimento. Aumentam também os níveis de tromboxane (TXA<sub>2</sub>), os leucotrienos, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator ativador de plaquetas (PAF), o fator de necrose tumoral e os fatores de crescimento epidérmico e de fibroblastos. As substâncias referidas agem atraindo os linfócitos, os neutrófilos, os monócitos e os macrófagos para a área de injúria com liberação de suas próprias citocinas, aumentando o dano à parede do vaso. Há, como conseqüência, espessamento da íntima e obliteração vascular (Laine e colaboradores, 1996).

Os fatores de risco para rejeição crônica em receptores de transplante renal pediátrico foram avaliados em um estudo colaborativo conduzido pela Sociedade de Nefrologia Pediátrica Francesa. As variáveis testadas foram dose de ciclosporina com 1 ano de transplante, tipo de doador, idade do receptor e do doador e episódios de rejeição aguda. Doador com idade menor ou igual a 5 anos mostrou ser um fator de risco para rejeição crônica. Idade do receptor e tipo de doador não foram estatisticamente diferentes no grupo com rejeição crônica e grupo controle. O grupo de pacientes que apresentava rejeição aguda tinha um risco 10,6 vezes maior de ter rejeição crônica se comparado ao grupo sem rejeição aguda. O risco de perda do enxerto devido à rejeição crônica foi proporcional ao número de episódios de rejeição aguda. O grupo que apresentava o primeiro episódio de rejeição aguda tardiamente tinha maior risco de rejeição crônica: em 5 anos, sua sobrevivência era de 25%, muito inferior à do grupo que apresentava o primeiro episódio de rejeição agu-

da precocemente, com sobrevida de 82% no mesmo período. Uma dose de ciclosporina abaixo de 4 mg/kg/dia com 1 ano de transplante leva a um risco maior de rejeição crônica (Guyot e colaboradores, 1996). Outros estudos também evidenciam que a rejeição aguda e, principalmente, seu início tardio constituem um fator de risco para o desenvolvimento de rejeição crônica (Almond e colaboradores, 1993; Basadonna e colaboradores, 1993). O estudo cooperativo de transplante renal norte-americano também evidencia que o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de rejeição crônica é rejeição aguda (risco relativo (RR) = 3,1,  $p < 0,001$ ); quando há mais que 2 episódios de rejeição aguda, o RR é igual a 4,3,  $p < 0,001$  (Tejani e colaboradores, 1996). Doador cadavérico (RR = 1,6,  $p = 0,001$ ) e raça africano-americana (RR = 1,6,  $p < 0,003$ ) foram considerados fatores de risco mais fracos, mas significantes (Tejani e colaboradores, 1996). Correlação negativa entre dose cumulativa de ciclosporina e proliferação da íntima vascular foi encontrada em um estudo prospectivo de transplante renal pediátrico (Laine e colaboradores, 1995). Vários relatos evidenciam que pacientes que recebem doses mais elevadas de ciclosporina apresentam melhor função renal (Burke e colaboradores, 1994).

A hiperfiltração secundária à perda de néfrons funcionantes pode colaborar para a perda mais rápida do enxerto com rejeição crônica (Terasaki e colaboradores, 1994). A proteinúria, resultante da hiperfiltração, é associada com um pior prognóstico (Remuzzi e colaboradores, 1990)

A rejeição crônica é resistente ao tratamento com drogas imunossupressoras ou outras medidas. A terapêutica tem por objetivo desacelerar a progressão do dano renal com o uso de dieta restrita em proteína e diminuir os níveis de lipídios pelo uso de drogas e óleo de peixe e terapia anti-hipertensiva agressiva. Entretanto, não há, no momento, nenhum estudo sobre o uso de tais terapias em receptores pediátricos (Laine e colaboradores, 1996). Novas drogas



imunossupressoras, tais como a rapamicina e o micofenolato mofetil (RS - 61443), têm-se mostrado eficazes em inibir a proliferação da íntima em animais de experimentação (Allison e colaboradores, 1993; Belitsky e colaboradores, 1993).

#### 2.2.2.d - Sobrevida do Enxerto

A sobrevida do enxerto renal tem melhorado, principalmente com o surgimento de novas drogas imunossupressoras, como a ciclosporina. Vários fatores influenciam a sobrevida do enxerto. No último relato do estudo colaborativo do NAPRTCS (Warady e colaboradores, 1997), que incluiu os pacientes transplantados de 1987 até 1995, foram analisados os fatores que influenciam a sobrevida do transplante renal com doador vivo e cadavérico. Os fatores de risco associados com falha de enxerto para receptores de enxerto de doador vivo apresentados pelo estudo são: idade do receptor < 2 anos (risco relativo = 1,4; p = 0,08), raça negra (risco relativo = 1,9; p < 0,001) e mais que 5 transfusões prévias ao transplante (risco relativo = 1,7; p < 0,001). Para os receptores de rim de doador cadavérico, os fatores de risco incluem: idade do receptor < 2 anos (risco relativo = 2,03; p = 0,001), idade do doador < 6 anos (risco relativo = 1,43; p = 0,001), ausência de tratamento com ALG/ ATG/ OKT3 no momento do transplante (risco relativo = 1,36; p = 0,001) e mais que 5 transfusões prévias ao transplante (risco relativo = 1,37; p = 0,001). Para Tejani e colaboradores (1995), a prevenção desses fatores de risco, junto com o uso de rins de adultos, especialmente para lactentes, e a utilização de doses elevadas de ciclosporina têm sido associadas com uma melhora na sobrevida do enxerto em

transplantes com doador cadavérico: de 72% em 1987 para 83% em 1991. Em comparação com os dados multicêntricos do NAPRTCS, certos centros individuais de transplante apresentam resultados superiores na sobrevida do enxerto, principalmente pelo uso de protocolos específicos para prevenir, diagnosticar e tratar rejeição e pelo manejo cirúrgico e médico uniformes. A sobrevida do enxerto ultrapassa a taxa de 90%.

Vários grupos têm estudado o efeito racial na população pediátrica. Entre eles, o grupo da Filadélfia (Schulman e colaboradores, 1992) que, analisando os transplantes realizados nos últimos 10 anos, observou que as diferenças relacionadas à raça poderiam ser atribuídas a uma pobre compatibilidade de HLA, não-adesão à medicação imunossupressora, efeitos imunológicos e de centro e estado sócio-econômico. Em crianças, a sobrevida do enxerto tem sido pior nos pacientes não-brancos do que nos brancos ( $p < 0,05$ ). Essas diferenças acentuaram-se a partir de 1985, quando foi introduzido o uso de ciclosporina (72% *versus* 59% para 1 ano, e 61% *versus* 24% para 3 anos, em brancos e não-brancos, respectivamente;  $p < 0,05$ ).

### 2.2.2.e - Causas de Óbito

Mesmo com a introdução da ciclosporina, a infecção permanece como a principal causa de óbito. No estudo colaborativo do NAPRTCS, de um total de 214 óbitos, 74 eram secundários à infecção, 18 ocorreram por neoplasia, 7 por complicações relacionadas à diálise e 3 por recorrência da doença (Warady e colaboradores, 1997). Num estudo analisando os transplantes realizados na América do

Norte, foi observada uma taxa de 24,8 óbitos por 1000 pacientes-ano. As principais causas de óbito foram: infecções (40%), lesão cardiovascular (21%), hemorragia (12%) e neoplasia (7%). Nesse mesmo estudo, as condições associadas com uma maior mortalidade foram: doador cadavérico (6,7% *versus* 4,0%;  $p < 0,005$ ), idade inferior a 2 anos, necrose tubular aguda e perda de enxerto menos de 30 dias pós-transplante. Certas patologias também estiveram associadas com uma maior mortalidade: oxalose (33,3%), síndrome nefrótica congênita (15,2%), pielonefrite/nefrite intersticial (11,1%) e síndrome de Drash (21,4%) (Tejani e colaboradores, 1994). Os resultados da experiência do EDTA estão apresentados na tabela 2.

**Tabela 2** - Causas de Óbito (%) no Primeiro Transplante Renal Cadavérico Antes e Após 1985 (Broyer e colaboradores, 1993)

Causa	ANTES DE 1985	Após 1985
<b>Bacteriana</b>	21	19
Viral	5	10
Cardíaca	16	12
Não-adesão	13	7
Hipertensão	12	13
Hemorragia	5	9

Outros	28	30
Total	100	100

## 2.2.2.f - Causas de Perda do Enxerto

As causas de perda de enxerto variam de acordo com a imunossupressão utilizada. Os dados do EDTA apontam causas diferentes (tabela 3) de perda do enxerto antes de 1985 (pré-ciclosporina) e após 1985 (com ciclosporina).

**Tabela 3** - Causas de Perda do Enxerto Antes e Após 1985 (Broyer e colaboradores, 1993)

Causas	Antes de 1985		Após 1985	
	Doador			
	Cadavérico	Vivo relacionado	Cadavérico	Vivo relacionado
<b>Rejeição hiperaguda</b>	26	2	9	2
Rejeição crônica	437	124	187	35
Rejeição após parada da medicação	17	6	23	2
Recorrência da doença básica	33	7	23	6
Problemas cirúrgico-vasculares ou ureterais	36	2	17	2
Trombose vascular	10	3	27	2

Infecção	19	4	6	0
Remoção de enxerto funcional	4	1	0	0
Enxerto inviável	7	0	11	0
Outras	74	8	57	3
TOTAL	663	167	341	52

A recorrência da doença básica é responsável por 5 a 15% das perdas de enxerto nas séries pediátricas.

### 2.2.2.g - Rejeição Crônica Associada à Não-Adesão ao Tratamento

A não-adesão constitui uma importante barreira que impede uma melhor sobrevida do paciente e do enxerto. O comportamento de não-adesão no pós-transplante pode ser manifestado por não cumprimento da dieta – excesso de ingestão de sódio, calorias ou carboidratos – ou não utilização da medicação prescrita. A não-adesão à medicação imunossupressora pode resultar em episódios de rejeição, perda do enxerto e até mesmo morte em receptores de transplante de órgãos. Os efeitos colaterais da medicação imunossupressora têm sido implicados na não-adesão, especialmente, as alterações cushingóides induzidas pelo corticóide, as alterações faciais resultantes da ciclosporina A e o hirsutismo induzido por ambas as medicações (Korsch e colaboradores, 1978, 1993). O aumento do risco para não-adesão tem sido atribuído a fatores demográficos (baixo nível sócio-econômico, raça negra), a características dos médicos, a dificuldades no diagnóstico, a características dos pacientes e da família, a cuidados com a saúde, ao regime de tratamento e

à relação e comunicação médico – paciente (Korsch e colaboradores, 1993).

A não-adesão tem sido observada mais freqüentemente em certos grupos de pacientes: adolescentes (11 - 19 anos); pacientes que não tenham apoio de pelo menos um adulto; e pacientes com baixa auto-estima e depressão. A grande variabilidade na incidência de não-adesão pode ser explicada por diferenças na metodologia utilizada para avaliação de não-adesão (Gagnadoux e colaboradores, 1993).

Em alguns estudos (Foulkes e colaboradores, 1993), a não-adesão pode mostrar taxas tão elevadas quanto 50% quando verificada por entrevistas específicas e dosagem de nível sérico de medicações. Nos pacientes de risco para não-adesão à medicação imunossupressora, devem ser instituídas medidas preventivas antes do transplante, entre as quais incluem-se a modificação do comportamento e da personalidade e a oferta de suporte familiar. Já as estratégias adotadas para a intervenção e controle da adesão no pós-transplante incluem: monitorização da medicação, contagem de número de vidros e drágeas, dosagem de nível sérico de ciclosporina e consultas freqüentes com o serviço social (Cólón e colaboradores, 1991).

### 2.2.2.h - Recorrência da Doença Básica

A recorrência da doença primária é responsável por 5 a 15% das perdas de enxerto em grandes séries pediátricas (Broyer e colaboradores, 1992; Cameron, 1994; Gagnadoux e colaboradores, 1993; Habib e colaboradores, 1987). As duas principais categorias de doenças que podem potencialmente recorrer no rim transplantado são as doenças metabólicas herdadas e as doenças imunológicas (Müller e colaboradores, 1997). Dentre os 113 transplantes com doença imunológica e/ou metabólica observados por Müller e seus colaboradores, houve recorrência em 17 (15,0%) e, nesses, 15 (88,2%) perderam o enxerto. Entretanto, a recorrência foi responsável por somente 5% do número total de perdas de enxerto verificadas no grupo estudado.

Entre as doenças metabólicas herdadas, as que têm maior importância em crianças são a cistinose e a oxalose. A recorrência da Síndrome de Fanconi ou cistinose não tem sido descrita após o transplante. Apesar de a cistina poder depositar-se no interstício do rim transplantado, ela interfere pouco com a função renal. No entanto, as manifestações extra-renais da cistinose, tais como perda da visão, fotofobia e hipotireoidismo, continuam a progredir mesmo com o transplante renal, fato que recomenda a necessidade de manutenção do tratamento específico – cisteamina ou fosfocisteamina e o hormônio tireoideo (Gahl e colaboradores, 1986 a, b).

As doenças glomerulares primárias que apresentam taxas mais elevadas de recorrência com perda do enxerto são a glomeruloesclerose segmentar e focal e a glomerulonefrite membrano-proliferativa. A tabela 4 mostra as taxas de recorrência, severidade clínica e porcentagem de perda de enxerto das principais glomerulopatias.

**Tabela 4** - Recorrência da Doença Básica e Perda de Enxerto em Crianças

Doença	Taxa de recorrência (%)	Severidade clínica	Perda de enxerto (%)
<b>GESF</b>	25 - 30	Alta	40 - 50
GNMP tipo I	70	Leve	12 - 30
GNMP tipo II	100	Pequena	10 - 20
LES	5 - 40	Pequena	5
PHS	55 - 85	Pequena - leve	5 - 20
SHU típica	12 - 20	Moderada	0 - 10
SHU atípica	25	Alta	40 - 50

GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; GNMP = glomerulonefrite membrano-proliferativa; LES = lúpus eritematoso sistêmico; PHS = Púrpura de Henoch – Schönlein; SHU = síndrome hemolítico – urêmica (Fine e colaboradores, 1994 ).

A **GESF** representa 11,6% das causas de insuficiência renal crônica em fase terminal (Warady e colaboradores, 1997). A taxa de recorrência é de 20%, com perda do enxerto em 10% dos transplantes realizados, ou em metade dos que tiveram recorrência (Broyer e colaboradores, 1992; Tejani e colaboradores, 1992). No estudo cooperativo de transplante renal pediátrico norte-americano (Tejani e colaboradores, 1992), foi encontrada uma taxa de recorrência da GESF de 18% para receptores de transplante renal cadavérico e de 24% para doador vivo relacionado. Müller (1997) e colaboradores observaram 6 (19,4%) episódios de recorrência em 31

transplantes realizados, tendo ocorrido perda do enxerto em 5 deles (83,3%).

Os fatores de risco para recorrência da GESF em transplantados renais são (Cameron, 1993; Senguttuvan e colaboradores, 1990; First e colaboradores, 1995):

1. duração da doença menor que 3 anos do diagnóstico para a perda da função renal;

2. presença de proliferação mesangial nos glomérulos nativos na microscopia óptica;

3. idade inferior a 15 anos especialmente com menos de 6 anos no início da síndrome nefrótica.

4. recorrência em transplante prévio.

O grau de histocompatibilidade, duração da diálise e sexo não são fatores de risco; entretanto, crianças pretas parecem sofrer menos de recorrência do que crianças caucasianas (Ingulli e colaboradores, 1991; Tejani e colaboradores, 1991). Müller e colaboradores (1997) não observaram diferença significativa nos dados relacionados à idade do paciente no início da síndrome nefrótica e ao tempo de progressão para doença renal em fase terminal nos pacientes que recorreram e os que não recorreram.

A perda do primeiro transplante por recorrência representa risco de quase 80% de recorrência num segundo transplante. Ao contrário, se o primeiro transplante foi perdido por outra causa que não a recorrência da doença básica, o risco é muito baixo (Stephanian e colaboradores, 1992).

A proteinúria derivada da GESF e que aparece horas ou dias após o transplante geralmente é maciça e precoce, sugerindo a presença de um fator humoral responsável pelo aumento da permeabilidade à albumina (Yadin e colaboradores, 1994; First e colaboradores, 1995). A evolução para doença renal em fase terminal não é previsível: há um curso moderadamente prolongado de função renal estável aliado às manifestações da síndrome nefrótica (Yadin e colaboradores,



1994).

Não há medidas comprovadamente eficazes para a prevenção nem para o tratamento da recorrência da GESF. Alguns trabalhos mostram eficácia da plasmaferese em reduzir a proteinúria (Laufer e colaboradores, 1988; Dantal e colaboradores, 1990). Plasmaferese associada a um coquetel de imunossupressores – ciclofosfamida, IgG endovenosa e metilprednisolona endovenosa – foi usada em 3 pacientes com recorrência da GESF com resultados favoráveis em todos eles (Cochat e colaboradores, 1993). Alguns trabalhos sugerem que a ciclosporina em altas doses é capaz de reduzir a proteinúria e induzir remissão; outros, contudo, não têm mostrado tais benefícios (Ingulli e colaboradores, 1990; Morales e colaboradores, 1989). A utilização de inibidores da enzima de conversão de renina-angiotensina pode levar à diminuição da proteinúria, principalmente se associada a dieta hipossódica (Gansevoort e colaboradores, 1992) ou a anti-inflamatórios não-esteróides (Torres e colaboradores, 1984).

Em pacientes com alto risco para recorrência, deveria ser evitado transplante renal com doador vivo relacionado; nos demais, tal transplante pode ser realizado, desde que os pacientes e família sejam informados de que a doença pode recorrer e levar a perda do enxerto (First e colaboradores, 1995).

**A nefropatia por Ig A e a Púrpura de Henoch – Schönlein (PHS)** constituem espectros clínicos de uma mesma doença. A recorrência histológica em rins transplantados é de 50%, risco que aumenta para 70% com doador vivo relacionado e diminui para 20% com doador cadavérico (Berger, 1988). As manifestações clínicas são geralmente sutis e consistem de proteinúria e hematúria; entretanto, episódios de hematúria macroscópica podem ocorrer em alguns pacientes (Suganauma e colaboradores, 1989). Felizmente, é extremamente rara a perda do enxerto em de-

corrência do depósito mesangial de IgA (Stapleton, 1993).

Não há qualquer contra-indicação para transplante renal, mesmo com doador vivo relacionado, em crianças com PHS, apesar de ser prudente aguardar 6 - 12 meses antes de realizá-lo, devido ao risco representado pela atividade da doença (Hasegawa e colaboradores, 1989; Cameron, 1993). Müller e colaboradores (1997) não observaram recorrência nem nos pacientes com PHS, nem nos portadores nefropatia por IgA.

Apesar de a recorrência histológica da **GNMP tipo 2** ser de 90%, ela não apresenta manifestações clínicas e raramente leva à perda do enxerto. Müller e colaboradores (1997) observou 3 recorrências em 5 transplantes realizados; dois dos pacientes que recorreram perderam o enxerto, em média, dentro de 8,1 (1,7 - 14,4) anos. Já na **GNMP tipo 1**, onde a recorrência histológica é menor (20 - 25%), há taxas mais elevadas de perda do enxerto (Cameron, 1991). Müller e colaboradores (1997) não observaram recorrências nos 3 transplantes renais com GNMP tipo I analisados. As concentrações de C3 não predizem recorrência nos pacientes com GNMP (Stapleton, 1993).

A **síndrome hemolítico-urêmica (SHU)** pode recorrer no rim transplantado (Cameron, 1993; Gagnadoux e colaboradores, 1994). Ela tem sido observada em transplantes com doador cadavérico e doador vivo relacionado, com ou sem uso de ciclosporina, na forma típica e atípica da síndrome (Stapleton, 1993). Apesar de a recorrência acontecer também na SHU típica, ela ocorre com maior frequência na forma atípica da SHU (Springate e colaboradores, 1988). De acordo com revisões recentes (Cameron, 1993; Gagnadoux e colaboradores, 1994), o risco de recorrência da síndrome está em torno de 10%, com perda do enxerto em aproximadamente 50% dos casos; o uso de ciclosporina como agente imunossupressor não parece aumentar tal risco. Müller e seus colaboradores (1997) observaram 4 recorrências da doença básica nos 24 transplantes por SHU que analisaram, com perda de enxerto em todos os casos em que houve recorrência. Nesses pacientes, a recorrência ocorreu rapidamente: em média 5,5 (5 - 27) dias pós-transplante. A recorrência da doença básica ocorreu somente nos pacientes com SHU atípica.

Um dos fatores de risco para recorrência da SHU é o transplante ser realizado ainda na fase aguda da doença (Cameron, 1991). Outro fator seria o uso de anticorpos antilinfocíticos monoclonais ou policlonais devido à atividade pró-coagulante induzida pelo fator de necrose tumoral liberado. A ciclosporina pode provocar síndrome hemolítico-urêmica “de novo” por aumentar a síntese de eucosanóides trombogênicos. Entretanto, nos pacientes com essa síndrome não há necessidade de alterar o regime imunossupressor (Gagnadoux e colaboradores, 1994; Cameron, 1993). Nos pacientes portadores de síndrome que apresentarem recorrência, é recomendado suspensão do uso de ciclosporina (Gagnadoux e colaboradores, 1994).

Todos os tratamentos utilizados para a doença primária – corticoesteróides, agentes antiplaquetários, prostaglandinas vasodilatadoras, plasmaferese e infusão de plasma – têm sido usados também para a doença recorrente, com resultados ruins (Cameron, 1991).

Dentre as neoplasias, o **tumor de Wilms** é a que mais freqüentemente evolui para doença renal em fase terminal na infância. O transplante nesses pacientes deve ser retardado até pelo menos 1 ano após tratamento (nefrectomia, quimioterapia e radioterapia) para detectar persistência da neoplasia e evitar o risco de sépsis relacionada à quimioterapia utilizada (Penn, 1979). Nos poucos relatos existentes sobre transplante realizado após neoplasias primárias não-renais, não há registro de recidiva do tumor. Entretanto, deve ser mantido um período de observação entre a retirada do tumor e o transplante (Yadin e colaboradores, 1994).

### 2.2.2.i - Doenças Urológicas e Transplante Renal

As causas urológicas de doença renal em fase terminal representam 17 - 54% dos diagnósticos primários para crianças com doença renal em fase terminal. A precisa incidência é difícil de determinar porque os receptores pediátricos são clas-

sificados em categorias amplas baseadas na patologia do parênquima renal (Churchill e colaboradores, 1993; Churchill e colaboradores, 1988). No último relato da NAPRTCS, a porcentagem de doenças urológicas levando à doença renal em fase terminal foi de 25,2% (Warady e colaboradores, 1997).

Muitas uropatias congênitas vêm acompanhadas de significativa disfunção miccional. Essas disfunções são particularmente importantes num transplante renal: a pressão intravesical, permanecendo elevada, provoca a hidroureteronefrose no rim transplantado e, conseqüentemente, aumenta o risco de perda do enxerto (Churchill e colaboradores, 1996). Além disso, nos pacientes com estomas, o fato de haver refluxo no trato superior e hidronefrose de rim nativo à estase urinária pode ser origem de sépsis, risco que aumenta com a imunossupressão do transplante; e por essa razão, pacientes com derivação semipermanente pré-transplante necessitam cirurgia corretiva antes do transplante (Churchill e colaboradores, 1993).

Pacientes que também requerem cirurgia pré-transplante são os que apresentam alterações do trato urinário inferior (válvula de uretra posterior, bexiga neurogênica, síndrome de Prunne-Belly, ureterocele ectópica severa, extrofia vesical); eles devem ter seu trato urinário corrigido antes do transplante para garantir a manutenção das funções vesicais de armazenamento de urina com baixa pressão intravesical, continência e esvaziamento adequado (Churchill e colaboradores, 1996).

Em estudo realizado por Churchill e colaboradores (1988), foi observado que a sobrevida do enxerto em 5 anos de pacientes com válvula de uretra posterior foi de 40%, e significativamente menor quando comparada a outras patologias. Estudo semelhante realizado na Universidade de Minnesota (Reinberg e colaboradores, 1988) revelou que pacientes com essa patologia submetidos a transplante renal apresentaram também pior sobrevida em 5 anos (50%) em comparação com pacientes com refluxo vesico-ureteral primário (73%) e controles (75%). No último relato do EDTA (Broyer e colaboradores, 1993), a sobrevida do enxerto em 5 anos para pacientes com pielonefrite/uropatia obstrutiva foi de 46% para doador cadavérico e

71% para doador vivo relacionado. Ross e colaboradores (1994) mostraram que os pacientes com doença renal em fase terminal decorrente de válvula de uretra posterior, incluindo aqueles que tinham sido submetidos a diversão urinária supravescical, tinham taxas similares de sobrevida do enxerto às de outros pacientes pediátricos transplantados em que o enxerto havia sido implantado na bexiga nativa. Também Groenewegen e colaboradores (1993) enfatizam a importância do controle da disfunção vesical no paciente com válvula de uretra posterior para obter uma sobrevida ótima do enxerto. Salomon e colaboradores (1997) compararam a sobrevida do paciente e do enxerto nos pacientes com válvula de uretra posterior com aqueles com malformações urológicas que não afetam o trato urinário inferior (refluxo vesicoureteral, megaureter, estenose de junção ureteropélvica). Foi constatado que não houve diferença significativa na sobrevida do enxerto e do paciente em 5 e 10 anos pós-transplante. As complicações urológicas pós-transplante também foram semelhantes nos dois grupos. Entretanto, os pacientes que tinham válvula de uretra posterior apresentavam níveis de creatinina significativamente mais elevados que portadores de outras malformações urológicas.

### 2.2.2.j - Causas de Retardo e Estratégias para Potencializar o Crescimento na IRC e Após o Transplante Renal

O retardo de crescimento está freqüentemente presente nos lactentes, crianças e adolescentes com IRC. Durante o primeiro ano de vida, ele se deve a uma ingesta calórica inadequada. Entretanto, após o primeiro ano de vida, a insensibilidade ao hormônio de crescimento ou a reduzida biodisponibilidade de IGF-1 podem desempenhar papel importante na doença (Tonshoff e colaboradores, 1990).

Apesar do controle cuidadoso dos fatores envolvidos no atraso do crescimento – acidose, anormalidades eletrolíticas e de fluídos, anemia, osteodistrofia renal e ingestão nutricional –, a maioria dos pacientes que iniciam diálise apresentam retardo de crescimento (escore de desvio padrão (SDS)  $\geq 2,00$ ). Durante a hemodiálise ou diálise peritoneal, o grau de retardo persiste ou algumas vezes piora (Fine e colaboradores, 1995).

Um transplante renal bem sucedido promove melhora na velocidade de crescimento. O crescimento de *catch-up* definido por um aumento no SDS de + 0.5 para estes pacientes é arbitrário, pois não leva em conta seu potencial de crescimento inerente (Fine e colaboradores, 1995). A altura que as crianças que receberam transplante renal quando ainda tinham potencial de crescimento atingem na idade adulta é equivalente a 37 a 56% do esperado (McEnery e colaboradores, 1992).

Para um crescimento adequado após o transplante renal, são importantes a idade do paciente no momento do transplante, sua função renal e a imunossupressão utilizada. Os fatores que exercem influência negativa sobre o crescimento pós-transplante renal são: idade superior a 12 anos no momento do transplante, taxa de filtração glomerular menor que 40 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal, dose de prednisona superior a 6 mg/m<sup>2</sup>/dia, cistinose, doenças congênitas, insuficiência renal precoce, tempo prolongado em diálise e desnutrição (Fennell e colaboradores, 1990; Offner e colaboradores, 1991). Segundo o último relato do NAPRTCS (Warady e colaboradores, 1997), os pacientes com idade inferior a 2 anos no momento do transplante são os que apresentam maior aceleração do crescimento pós-transplante (aumento no SDS de mais de 0,75); as crianças com 2 - 5 anos apresentam aceleração mais lenta do crescimento linear e as com idade maior ou igual a 6 anos não mostram melhora no déficit de altura.

Dentre as estratégias utilizadas para potencializar o crescimento, estão a indicação precoce do transplante, alteração da imunossupressão e uso de hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) (Tejani e colaboradores, 1989; Tejani e colaboradores, 1991):

O transplante renal deve ser indicado preferivelmente antes dos 7 anos de idade, período em que o potencial de crescimento é maior, apesar dos riscos associados ao procedimento realizado neste grupo etário (Tejani e colaboradores, 1991).

Quanto à alteração da imunossupressão, ela envolve o uso de doses menores de corticóide e, em alguns casos selecionados, a retirada do corticóide ou seu uso em dias alternados. Ambas as estratégias, porém, tornam o receptor vulnerável a um episódio de rejeição aguda (Tejani e colaboradores, 1996). Em seu estudo de 67 pacientes, Ingulli e colaboradores (1993) suspendeu o corticóide em 36. Desses, 22 experimentaram um episódio de rejeição aguda, em média, 14 meses após a suspensão do corticóide, o que tornou necessária a reintrodução do imunossupressor e a perda do efeito estimulador do crescimento induzido pela suspensão da medicação. No último relato do NAPRTCS (Warady e colaboradores, 1997), foi demonstrado que pacientes em uso de corticóide em dias intercalados apresentavam uma alteração média do SDS para altura de  $+ 0,31 \pm 0,06$ ; já pacientes em uso de corticóide diário tinham valores de  $- 0,06 \pm 0,03$ . Não houve diferença significativa entre os grupos na ocorrência de rejeição tardia (26% em prednisona diária e 23% com prednisona em dias intercalados).

O uso de doses suprafisiológicas de hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH), outra estratégia de promoção do crescimento, tem-se mostrando efetivo em crianças transplantadas (Benfield e colaboradores, 1993).

Os potenciais efeitos adversos do rhGH incluem intolerância à glicose e alteração da função do enxerto. Não há relatos de alteração a curto prazo da tolerância à glicose, apesar do uso simultâneo de glicocorticóides. Entretanto, alteração da função renal tem sido relatada.

Antes de prescrever rhGH para pacientes transplantados renais, devem ser cuidadosamente considerados os riscos relativos e os benefícios do tratamento (Jabs e colaboradores, 1993). A dose de rhGH utilizada é de 0,05mg/kg/dia ou 28-30 U/m<sup>2</sup>/semana, administrado em doses diárias por via subcutânea (Jabs e colaboradores, 1993; Wühl e colaboradores, 1993). O crescimento tem correlação negativa com a idade e dose de prednisona e correlação positiva com a velocidade de crescimento pré-tratamento e com a dose de rhGH. A grande limitação do uso de rhGH é o seu custo elevado (Garcia e colaboradores, 1997).

## 2.2.2.k - Infecções

O tratamento imunossupressor utilizado para prevenir a rejeição torna os pacientes transplantados mais susceptíveis a infecções. A infecção é a complicação

mais comum e a principal causa de óbito após transplante de órgão sólido.

As infecções virais também podem comprometer a função do enxerto. Os herpesvírus, que incluem o citomegalovírus (CMV), o vírus de Epstein-Barr (VEB), o vírus varicela-zoster (VVZ) e vírus herpes simples, são as mais comuns infecções virais nos pacientes transplantados.

A doença por CMV ocorre em 50 - 75% dos receptores de transplante e tem sido direta ou indiretamente associada com diminuição na sobrevida do enxerto e do paciente. Além da prevalência da doença por CMV ser menor em crianças transplantadas, ela é também menos severa nesse grupo. Três padrões epidemiológicos da infecção por citomegalovírus têm sido observados (Rubin, 1990):

a) infecção primária por CMV: o paciente é soro negativo e recebe células de doador soro positivo. Aproximadamente 60% dos pacientes têm manifestações clínicas;

b) reativação de infecção latente: as manifestações clínicas ocorrem em 20% dos pacientes;

c) superinfecção: ela ocorre quando um receptor soro positivo recebe um rim de doador soro positivo.

O diagnóstico da infecção por sorologia é difícil no paciente imunossuprimido, especialmente quando ele está recebendo imunoglobulina profilática. O diagnóstico rápido é feito usando a antigenemia por CMV, isolamento rápido do vírus e reação de cadeia polimerase (PCR) (The, TH e colaboradores, 1993).

A doença por CMV inicia geralmente entre 6 semanas a 3 meses após o transplante. O sintoma inicial é febre alta sem foco conhecido. Outras alterações incluem leucopenia e leve alteração de provas de função hepática. Em casos mais severos, ocorrem: pneumonia, hepatite, retinite, leucopenia severa associada com outras infecções oportunistas, sintomas gastrintestinais, disfunção de enxerto renal



e até mesmo óbito (Harmon e colaboradores, 1991).

Os principais fatores de risco associados com a doença por CMV, de acordo com Harmon (1991), foram: exposição prévia e desenvolvimento de anticorpos contra o vírus pelo doador e receptor, ocorrência de transfusões sanguíneas prévias ao transplante, quantidade de imunossupressão utilizada incluindo pulsos para rejeição aguda, tipo de imunossupressão, estado imune do receptor e, talvez, alguma suscetibilidade genética ao CMV. Os fatores de risco observados no Serviço de Transplante Renal Pediátrico de Minnesota para o desenvolvimento de doença por CMV foram (Burd e colaboradores, 1994): idade superior ou igual a 13 anos ( $p = 0,02$ ), transplante hepático concomitante ( $p = 0,01$ ), tratamento da rejeição aguda ( $p = 0,04$ ), receptor soro negativo para CMV e doador soro positivo para CMV.

A profilaxia pode ser indicada para o receptor soro negativo para CMV que recebe um rim de um doador soro positivo para CMV: ela é feita pelo uso da imunoglobulina específica para CMV ou de aciclovir via oral. Essas medidas visam diminuir a severidade da doença. A vacina deveria ser dada 8 semanas antes do transplante (Rubin, 1990). Entretanto, a profilaxia com aciclovir mostrou-se efetiva somente nos pacientes com sorologia positiva para CMV que recebiam um rim de doador positivo para CMV (Lehnert e colaboradores, 1996).

O tratamento da doença por CMV é baseada, primeiramente, na modificação da imunossupressão. Quanto a isso, há concordância entre estudiosos quanto a alguns procedimentos: a dose de azatioprina deve ser diminuída ou até suspensa, as doses de prednisona não devem ser mantidas elevadas e a ciclosporina deve ser mantida na mesma dose, entretanto com risco maior de rejeição aguda (Harmon, 1991).

Ganciclovir tem sido utilizado para tratamento da forma severa com bons resultados quando iniciado precocemente (Harmon e colaboradores, 1991). Os efei-

tos colaterais observados foram leucopenia, trombocitopenia e distúrbios do sistema nervoso central, que podem ser prevenidos por ajuste da dose de acordo com níveis plasmáticos (Harmon, 1991; Burd e colaboradores, 1994; Lehnert e colaboradores, 1996). Recorrência de doença por CMV tem sido encontrada em 29,4% dos pacientes, com a conseqüente necessidade de novo curso de ganciclovir (Burd e colaboradores, 1994).

Em crianças normais, a infecção por **varicela-zoster** costuma ser uma doença benigna; já no paciente imunocomprometido, ela pode disseminar para vísceras, levando à pneumonia, encefalite, hepatite e óbito pela infecção bacteriana superimposta. No passado, o manejo dos pacientes imunossuprimidos contactantes de varicela incluía evitar o contato com pacientes infectados, utilizar globulina imune zoster (ZIG) e reduzir a imunossupressão, particularmente a azatioprina, naqueles que desenvolviam a doença. A imunoglobulina varicela zoster pode amenizar a doença se dada precocemente após a exposição viral; ela falha, no entanto, em prevenir a doença severa. Mais recentemente, foi iniciado o uso de aciclovir, que mostrou bons resultados em inibir a replicação viral, reduzir a severidade da doença e encurtar a fase de formação de vesículas. Entretanto, o aciclovir falha em oferecer proteção completa, especialmente nos pacientes com doença visceral estabelecida (Harmon, 1991). Está indicado uso de aciclovir endovenoso, por até dois dias depois do aparecimento da última lesão, em pacientes transplantados que desenvolvem varicela ou herpes-zoster.

Como nem o uso de imunoglobulina varicela-zoster nem o de aciclovir endovenoso oferecem proteção completa contra a infecção severa por varicela, deve-se priorizar a vacinação dos candidatos a transplante renal susceptíveis à varicela (Lynfield e colaboradores, 1992). A vacina feita com o vírus atenuado e administrada preferivelmente antes do transplante mostrou excelente resposta (Zamora e

colaboradores, 1994; Broyer e colaboradores, 1997).

A sintomatologia causada pelo **vírus de Epstein-Barr** é semelhante à produzida pelo CMV: febre, leucopenia, trombocitopenia e disfunção hepática. Este vírus apresenta um papel imunomodulador semelhante ao CMV e está envolvido na patogênese das doenças linfoproliferativas de células B (Tolkoff-Rubin e colaboradores, 1992). O uso de OKT3 em altas doses parece interferir com as células T-citotóxicas específicas do vírus de Epstein-Barr, aumentando, em ação sinérgica com a ciclosporina, o risco de doença linfoproliferativa. A terapia permanece controversa. O primeiro passo inclui diminuir a terapia imunossupressora, particularmente a ciclosporina e anticorpos antilinfocitários. O uso de antivirais como o aciclovir e ganciclovir não tem eficácia comprovada (Tolkoff-Rubin e colaboradores, 1992).

A prevalência de sorologia positiva para **hepatite B ou C** nos pacientes transplantados é variável. Os carreadores assintomáticos do vírus que são transplantados apresentam um aumento da replicação viral induzida pela imunossupressão utilizada. Em geral, nos primeiros 1 - 2 anos de transplante, a infecção pelo vírus da hepatite B contribui para o estado de imunossupressão, enquanto a doença hepática permanece estável; entretanto, após, há risco de doença hepática progressiva e de carcinoma hepatocelular. O vírus da hepatite B tem-se revelado mais virulento no pós-transplante que o vírus da hepatite C. Para os pacientes com hepatite crônica, o uso de interferon é controverso, pela sua baixa eficácia em pacientes transplantados e também pelas suas propriedades imunomoduladoras (Tolkoff-Rubin e colaboradores, 1992). Estudo realizado com pacientes adultos para avaliar se os pacientes com hepatite crônica apresentavam maior risco de rejeição e infecções em geral demonstrou que eles apresentaram maior incidência de septicemia, pneumonia e meningite em comparação a pacientes controles. Apesar disso, os autores (Rao e colaboradores, 1996) consideraram ser importante reduzir a imunos-

supressão nesses pacientes para diminuir a mortalidade por septicemia e insuficiência hepática progressiva.

A hepatite pelo vírus C é considerada a principal causa de doença hepática tanto no paciente em diálise como nos pacientes transplantados; a história natural desta infecção, no entanto, permanece pouco compreendida. A experiência global com interferon nesses pacientes é ruim e seu uso não é recomendável (Diego e colaboradores, 1996).

Já a pneumonia por *Pneumocystis carinii* é geralmente fatal no paciente imunocomprometido. Muitas das informações disponíveis sobre o curso clínico e tratamento desta infecção se baseiam na experiência com pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Contudo, ao contrário dos pacientes com AIDS, os transplantados têm uma evolução mais rápida da taquipnéia e febre (Harmon e colaboradores, 1991).

A profilaxia da infecção com uso de sulfametoxazol mais trimetoprim tem se mostrado efetiva em vários tipos de pacientes imunossuprimidos, incluindo pacientes com AIDS, os que estão recebendo quimioterapia por neoplasia e receptores de órgãos transplantados (Harmon e colaboradores, 1991). A profilaxia deve ser mantida durante o período de imunossupressão máxima; no entanto, a duração do uso ainda não está definida: ela varia de serviço para serviço (Garcia, 1997).

O tratamento da pneumonia por *Pneumocystis carinii* é iniciado imediatamente após o diagnóstico, com o uso de sulfametoxazol mais trimetoprim em altas doses e por via endovenosa (Harmon e colaboradores, 1991).

---

## **3 – OBJETIVOS**

---

---

### **3 - OBJETIVOS**

---

#### **3.1 - Objetivo Geral**

Estudar os resultados do transplante renal pediátrico realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de maio de 1977 a setembro de 1996.

#### **3.2 - Objetivos Específicos**

1. Determinar as características dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal quanto ao sexo, raça, faixa etária, doador, tempo em diálise, doença básica, transfusões prévias ao transplante, hepatopatia prévia ao transplante, imunossupressão, presença de hipertensão pré e pós-transplante, ocorrência de rejeição aguda.

2. Verificar a sobrevida do enxerto nos transplantes renais em geral (primeiro transplante e retransplante) relacionando-a com o regime imunossupressor e tipo de doador (vivo ou cadáver).

3. Verificar a sobrevida do enxerto em crianças submetidas ao primeiro transplante renal, relacionando-a com o regime de imunossupressão, o tipo de doador (vivo ou cadavérico), a raça, o número de transfusões prévias, a idade do recep-

tor, identidade HLA, a presença e número de episódios de rejeição aguda, presença de hepatopatia e retransplante.

4. Analisar as causas de perda de enxerto no primeiro transplante renal e no retransplante.

5. Avaliar a sobrevida do paciente nos transplantes renais em geral (primeiro transplante e retransplante) relacionando-a com o regime imunossupressor e tipo de doador (vivo ou cadáver).

6. Avaliar a sobrevida do paciente no primeiro transplante renal e correlacioná-la com a imunossupressão, tipo de doador, raça, idade do receptor e retransplante.

7. Determinar as causas de óbito.

8. Avaliar a situação atual dos pacientes submetidos à primeiro transplante renal e retransplante.

9. Avaliar o crescimento das crianças submetidas a transplante renal.

10. Analisar as complicações infecciosas pós-transplante.

---

## *4 – CASUÍSTICA E MÉTODO*

---



---

## 4 - CASUÍSTICA E MÉTODO

---

### 4.1 - Delineamento do Estudo

Estudo com coorte histórica.

### 4.2 - Amostra

A amostra incluiu todos os 118 transplantes realizados na ISCMPA no período de maio de 1977 a setembro de 1996.

#### 4.2.1 - Critérios de Inclusão

Para ser incluído no estudo, o paciente deveria preencher os seguintes critérios:

- Ter sido submetido a transplante renal na ISCMPA
- Ter idade menor ou igual a 17 anos no momento do transplante

### 4.3 - Definições Gerais

- **Sexo:** os pacientes eram divididos em sexo masculino e feminino.
- **Raça:** os pacientes foram divididos em duas raças: branca e negra/mista
- **Faixa etária:** os pacientes foram divididos em quatro grupos etários: 0 - 4 anos, 5 - 9 anos, 10 - 14 anos e 15 - 17 anos no momento do transplante.
- **Doador:** foi definido se o doador era cadavérico ou vivo. Nos pacientes submetidos a transplante com doador vivo, era determinado o grau de parentesco (pai, mãe, irmão/irmã, outro parente, não relacionado).
- **Compatibilidade HLA:** ela era avaliada em todos os transplantes com doador vivo: era considerada HLA idêntico, quando havia compatibilidade para 2 háplótipos; era haplo-idêntico, quando havia compatibilidade para 1 háplótipo; e distinto, sem compatibilidade alguma.
- **Imunossupressão:** compreende duas fases: a de indução e a de manutenção.
- A fase de **indução** é aquela compreendida entre o pós-operatório imediato e os primeiros três meses pós-transplante. O esquema de tratamento de indução utilizado até 1986 foi o convencional, isto é, o da associação de prednisona e azatioprina, cujo uso iniciou no primeiro pós-operatório em transplantes com doador cadavérico e 3 dias pré-transplante nos transplantes com doador vivo. A prednisona foi iniciada na dose de 20 mg/dia e nas crianças com menos de 20 kg, a dose inicial de 1 mg/kg/dia. A dose foi reduzida progressivamente até atingir 0,15-0,20 mg/kg/dia com 6 meses de transplante. A azatioprina foi mantida numa dose constante de 1,6 – 2 mg/kg/dia, que foi diminuída ou suspensa na ocorrência de leucopenia. A

terapia convencional foi utilizada em 18 transplantes (os realizados até 1986).

- A imunossupressão tríplice (prednisona + azatioprina + ciclosporina) foi utilizada a partir de 1986. A prednisona e azatioprina foram utilizadas em dose similar à utilizada na imunossupressão convencional. A ciclosporina foi iniciada imediatamente antes do transplante com dose variável conforme a idade do paciente: menores de 5 anos receberam 14 mg/kg/dia; crianças de 5 a 14 anos, 12 mg/kg/dia e maiores de 14 anos, 10 mg/kg/dia. O nível sérico de ciclosporina foi monitorizado através de concentração mínima até julho de 1996. Depois dessa data, a monitorização do nível sérico de ciclosporina era feito pela análise farmacocinética (curva da ciclosporina em 2 pontos: 2 e 6 horas). A terapia tríplice foi utilizada em 100 transplantes.

- Na segunda fase, a de **manutenção**, nos pacientes com imunossupressão convencional e tríplice, a prednisona foi mantida na dose de 0,13 - 0,18 mg/kg/dia e a azatioprina na dose de 1 - 2 mg/kg/dia. A dose de ciclosporina, na imunossupressão tríplice, foi ajustada conforme o nível sérico e, mais recentemente, de acordo com o estudo farmacocinético.

- **Doença básica:** a doença renal primária foi definida e agrupada de acordo com a classificação do USDRS, em: glomerulopatias, doenças congênitas/císticas/ hereditárias, nefrite intersticial/pielonefrite, doenças do colágeno e vasculares e outras patologias/ desconhecida (USDRS, 1997).

- **Transfusões sanguíneas:** os pacientes eram avaliados quanto ao número de transfusões prévias ao transplante e eram subdivididos em:

- Ausência de transfusões prévias
- Menos de 5 transfusões prévias
- Maior ou igual a 5 transfusões prévias

- **Presença de hepatopatia:** foi definida como presença de marcadores

positivos para hepatite B ou C e/ ou alteração de provas de função hepática.

- **Causas de perda de enxerto:** Foram definidas na revisão de prontuário como secundária a: rejeição hiperaguda, rejeição aguda acelerada, rejeição aguda, rejeição crônica, recorrência da doença básica, não-adesão, trombose vascular, não-função primária e óbito com enxerto funcionante.

- **Rejeição hiperaguda:** forma irreversível de rejeição que ocorre minutos a horas após a restauração do fluxo sanguíneo. Pode ocorrer após transplante com incompatibilidade no grupo sanguíneo ABO ou quando o receptor apresenta anticorpos pré-formados anti-HLA contra antígenos do doador.

- **Rejeição aguda acelerada:** é uma forma de rejeição grave que ocorre dois a quatro dias após o transplante. Geralmente, está associada a exposição prévia aos antígenos do doador. A resposta à terapêutica é pobre.

- **Rejeição aguda:** é definida clinicamente por febre, dor e aumento do enxerto, diminuição da diurese, aumento da pressão arterial, ganho de peso. Os exames laboratoriais que sugerem rejeição aguda são: aumento da creatinina afastada nefrotoxicidade, aumento do rim à ecografia com aumento da na resistência do fluxo na ecografia com doppler e, ainda, diminuição do fluxo sanguíneo com prolongamento do tempo de trânsito intra-renal ( $T_{1/2}$ ) ou retardo do radiofarmaco em atingir o pico de concentração no rim ( $\Delta$ -P) na cintilografia renal com Tc-DTPA. Individualmente, estes métodos podem fornecer resultado variáveis ou controversos, mas a associação desses exames é importante. Entretanto, o padrão ouro para o diagnóstico de rejeição aguda é a avaliação histopatológica da córtex renal. No caso de biópsia renal foi utilizada, a partir de 1993, a Classificação de Banff, que define as categorias diagnósticas de rejeição aguda (Solez, 1993) em:

a) normal: mínimo infiltrado sem invasão tubular;

b) alteração limítrofe (“rejeição aguda muito leve”): nenhuma arterite inti-

mal está presente, mas somente leve ou moderado infiltrado de células mononucleares com focos de leve tubulite (1 - 4 células mononucleares / seção cruzada tubular);

c) rejeição aguda, grau I: presença de infiltrado intersticial significativa (mais de 25% do parênquima envolvido) e focos de moderada tubulite (mais de 4 células mononucleares/ seção cruzada do túbulo ou grupo de 10 células tubulares);

d) rejeição aguda, grau II: (A) presença de significativa infiltrado intersticial e focos de tubulite severa (mais de 10 células mononucleares/seção cruzada do túbulo) e/ ou (B) presença de arterite intimal leve ou moderada;

e) rejeição aguda, grau III: presença de arterite intimal grave e/ou “arterite transmural”, com alteração fibrinóide e necrose das células musculares lisas mediais. Infarto focal recente e hemorragia intersticial sem outra causa óbvia são também definidos como evidência de rejeição grau III.

- **Rejeição Crônica:** lento prejuízo da função do enxerto levando à também lenta perda da função renal na ausência de outras causas específicas, tais como: nefrotoxicidade da ciclosporina, glomerulonefrite de novo, recorrência da doença básica, obstrução urológica. Clinicamente, a rejeição crônica é caracterizada por declínio gradual da função renal que ocorre no período mínimo de 3 meses após a cirurgia, resultando em falha do enxerto seis meses ou mais pós-transplante. A biópsia renal é necessária em todos os casos.

- **Recorrência da doença básica:** reaparecimento da doença no rim transplantado em virtude da persistência de um meio prejudicial ao órgão transplantado. A recorrência pode levar somente a alteração histológica ou a manifestações clínicas (proteinúria e/ou alteração da função renal) e, em alguns casos, a perda do enxerto (Cameron, 1994).

- **Não-adesão à medicação imunossupressora:** uso incorreto da medi-

cação imunossupressora prescrita.

- **Causas de óbito:** foram definidas na revisão do prontuário como secundárias a edema agudo de pulmão, infecção, sangramento, neoplasia e hipotassemia.

- **Situação do paciente:** os pacientes foram estudados conforme a evolução que apresentavam: se estavam com enxerto funcionando, se retornaram à diálise ou se foram ao óbito. Foi considerado óbito do transplante se este ocorresse nos primeiros 3 meses após perda do enxerto, mesmo que o paciente tivesse retornado à diálise ou tido óbito com enxerto funcionando.

- **Hipertensão arterial:** a hipertensão arterial foi definida como pressão arterial (PA) acima do percentil 95 (tabela do *Second Task Force on Blood Pressure Control in Children*, para sexo e idade). Foi considerado o valor da PA anotado no prontuário. Foi considerado hipertenso o paciente que necessitasse de medicação anti-hipertensiva de manutenção.

- **Crescimento:** foram avaliados peso e estatura no momento do transplante e durante o seguimento pós-transplante. Os dados foram convertidos em escore de desvio padrão. A tabela utilizada foi a do NCHS (Hamil, 1979; Baumgartner, 1986). Os parâmetros de crescimento foram expressos como escore de desvio padrão (SDS) relativo à média da população. O cálculo para SDS é o mesmo que para o escore Z (Abitbol, 1989).

O cálculo para escore de desvio padrão para altura é o seguinte:

$$\text{SDS} = \frac{\text{altura em centímetros} - \text{altura média para idade e sexo}}{\text{DESVIO PADRÃO PARA A MÉDIA DE ALTURA}}$$

- O crescimento foi avaliado somente nos pacientes que se mantinham com enxerto funcionando por período igual ou maior que 1 ano. Os pacientes com

doença óssea importante secundária a osteodistrofia renal ou meningomielocelose foram excluídos da análise.

- **Infecções pós-transplante:** foi pesquisado nos prontuários dos pacientes a presença de infecções, o momento de sua ocorrência (primeiro mês, 2 - 6 meses, 7 - 12 meses, após 1 ano) e etiologia (bacteriana, viral, parasitária, fúngica).

## 4.4 - Seleção de Receptores e Doadores

### 4.4.1 - Receptor

Foram consideradas contra-indicações de transplante renal: presença de neoplasia maligna, dificuldade severa de adesão ao tratamento, presença de infecção bacteriana crônica, sorologia positiva para HIV, doenças extra-renais severas, como insuficiência hepática e insuficiência cardíaca e doença psiquiátrica estabelecida. A sorologia positiva para hepatite B ou C não foi contra-indicação para o transplante renal, desde que os níveis de transaminases estivessem normais.

Os receptores foram submetidos a um protocolo de investigação (Anexo A). Este protocolo, iniciado em 1990 incluiu os seguintes exames: HbsAg, anti-Hbc IgM, anti-Hbc IgG, anti-Hbs, anti-HCV, anti-HIV, citomegalovírus, VDRL, toxoplasmose, Chagas, Mantoux, leucograma, hematócrito, hemoglobina, glicemia, TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama-GT, cálcio, fósforo, albumina, colesterol, triglicerídios, exame de urina tipo I, urocultura, depuração de creatinina endógena (DCE), proteinúria de 24 horas. A investigação incluiu também eletrocardiograma, raio X de Tórax, ecografia abdominal. O protocolo anterior não incluía o anti-HCV.

Nos pacientes com uropatia obstrutiva, a cirurgia de correção

(ampliação vesical) era indicada antes do transplante, assim como a cirurgia de desderivação, se possível. As crianças com refluxo vesico-ureteral mais infecção urinária eram submetidas a reimplante ureteral previamente ao transplante renal.

#### 4.4.2 - Doadores

As contra-indicações absolutas à doação para doador vivo relacionado foram: idade inferior a 18 anos e acima de 70, alteração psiquiátrica, nefrolitíase, doença sistêmica ou hereditária que afetasse os rins, doença crônica, hipertensão grave, infecção ativa, obesidade, história prévia de doença tromboembólica ou tromboflebite. As contra-indicações relativas foram: idade acima de 60 anos, hipertensão leve, obesidade moderada. Em doadores menores de 21 anos, é necessária a autorização do juiz. Os doadores em transplante vivo foram submetidos a exames laboratoriais e radiológicos (Anexo B). A avaliação laboratorial incluiu os seguintes exames: hemograma, plaquetas, fibrinogênio, KTTTP, TP, exame de urina tipo I, urocultura, glicemia, ácido úrico, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TGO, TGP, eletrólitos, proteinúria de 24 horas, microalbuminúria, Lues, Mantoux, citomegalovírus, HbsAg, anti-HIV, anti-HCV, anti-Hbs IgM e IgG, toxoplasmose, Chagas. A avaliação radiológica incluiu: ecografia abdominal, raio X de Tórax, urografia excretora e arteriografia renal.

Na seleção de doador cadáver, foram afastados candidatos com história prévia de hipertensão sistêmica moderada ou severa, portadores de infecções sistêmicas, *diabetes mellitus* ou neoplasia maligna, exceto quando primária do sistema nervoso central.



## 4.5 - Técnica Cirúrgica e Cuidados Especiais

Previamente à cirurgia (2 horas antes), era realizada profilaxia antibiótica com ampicilina (100 mg/kg), oxacilina (100 mg/kg) e amicacina (7,5 mg/kg). Em pacientes com peso acima de 20 kg, o enxerto renal foi colocado a nível de fossa ilíaca direita, de preferência. Em crianças entre 10 - 20 kg, o rim, devido a suas grandes dimensões, foi colocado no flanco direito com o uso de artéria e veia ilíaca comum. Em crianças com peso < 10 kg, o rim transplantado foi colocado na cavidade peritoneal. Ver resumos do Congr. Na revascularização do enxerto, empregou-se a anastomose término-lateral da artéria renal com a aorta (raramente) ou artéria ilíaca comum, reservando-se a anastomose término-terminal com a artéria hipogástrica aos poucos casos em que o calibre desta foi suficiente. As anastomoses arteriais eram feitas com pontos separados com fio de propileno 6 - 0. Na maioria dos casos, utilizou-se a veia cava para o implante da veia renal, com sutura contínua de fio propileno 5 - 0. A reconstrução do trato urinário foi realizada com implante do ureter do enxerto na bexiga (ureteroneocistostomia) pela técnica de Lich-Gregoir ou Politano-Leadbetter. Imediatamente antes da liberação dos clamps vasculares, devido à grande alteração hemodinâmica, era dada uma sobrecarga de volume na forma de colóide (8 ml/kg de concentrado de glóbulos), manitol a 20% (1 g/kg) e cristalóide (soro fisiológico 55 ml/kg), com o objetivo de manter uma pressão venosa central entre 12 - 16 cm H<sub>2</sub>O. Nesse momento, era também dada uma infusão de bicarbonato de 1 mEq/kg para neutralizar a acidose láctica derivada das extremidades devido à oclusão aórtica. Em pacientes com peso inferior a 15 kg, foi sempre monitorizada a pressão arterial média, medida diretamente através de canulação de artéria radial. Durante todo o procedimento, foi realizada monitorização da pressão arterial,

da pressão venosa central, da saturação de oxigênio e da diurese.

## 4.6 - Manejo Pós-Operatório

Após o procedimento, todos os pacientes foram admitidos à UTI Pediátrica com monitorização de sinais vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, diurese, saturação de oxigênio e balanço hídrico rigoroso).

A hidratação incluiu perdas insensíveis, que foram repostas com SG a 5% mais 0,3 mEq/kg de NaCl a 20%. A diurese foi repostada em 100% com soro fisiológico a 0,45% sem glicose. Em alguns casos foi necessário *push* de fluido (10 ml/kg de soro fisiológico ou solução de albumina a 5% em soro fisiológico) para manter a pressão arterial, restabelecer uma PVC aceitável e restaurar um débito urinário apropriado. Quando a função renal melhorou e o paciente começou a ingerir alimentos por via oral, foi iniciada redução progressiva do fluido parenteral. A sonda vesical foi retirada no terceiro ao quinto dia pós-operatório. A profilaxia com sulfametoxazol mais trimetoprim para infecção urinária e para *Pneumocystis carini*, iniciada no quinto dia após o transplante, foi mantida por 6 meses (Keitel e colaboradores, 1997).

## 4.7 - Análise Estatística

As curvas de sobrevida do enxerto foram construídas com o método de Kaplan-Meier pelo programa estatístico SPSS – *Statistical Package for Social Science* – e comparadas por meio do teste de *log-rank*, sendo estratificadas de acordo com o esquema imunossupressor, tipo de doador, raça, número de transfu-

sões, idade, identidade HLA, número de episódios de rejeição aguda e presença de doença hepática. As curvas de sobrevivência do paciente foram construídas com o método de Kaplan-Meier pelo programa estatístico SPSS e comparadas por meio do teste de *log-rank*, sendo estratificadas de acordo com o esquema imunossupressor, tipo de doador, raça e idade no momento do transplante. Para comparação de variáveis categóricas utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher se o número de casos foi pequeno ou mal distribuído. Para comparação de média entre 2 grupos foi utilizado o teste t de Student. O nível de significância adotado foi de 5% ( $\alpha = 0,05$ ).

---

## **5 – RESULTADOS**

---

---

## **5 - RESULTADOS**

---

### **5.1 - Características dos Pacientes**

Um total de 118 transplantes foram realizados no período compreendido entre maio de 1977 e setembro de 1996. Dos 118 transplantes realizados, 11 eram retransplantes, que foram analisados separadamente.

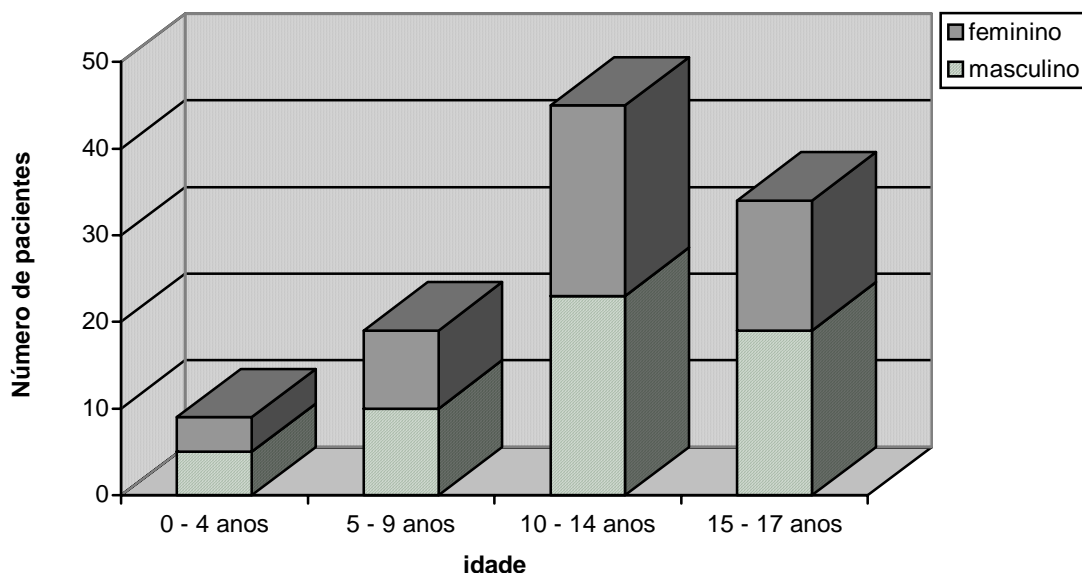
#### **5.1.1 - No Primeiro Transplante Renal**

##### **5.1.1.a - Sexo, Raça e Faixa Etária**

Dos 107 pacientes submetidos a transplante renal, 57 eram do sexo masculino (53,3%) e 50 eram do sexo feminino (46,7%). Quanto a cor, 92 eram brancos (86,0%) e 15 eram pretos ou de mistos (14,0%).

A distribuição por faixa etária foi: 0 - 4 anos, 9 pacientes (8,4%); 5 - 9 anos, 19 pacientes (17,8%); 10 - 14 anos, 45 pacientes (42,1%); 15 - 17 anos, 34 pacientes (31,8%). O grupo etário com maior participação de doador cadavérico foi o de 5 - 9 anos: 31,6% dos transplantes realizados estavam incluídos nesta faixa etária.

A figura 1 mostra a distribuição dos pacientes submetidos a primeiro transplante renal conforme o sexo e faixa etária.



**Fig. 1** - Faixa etária e sexo dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal

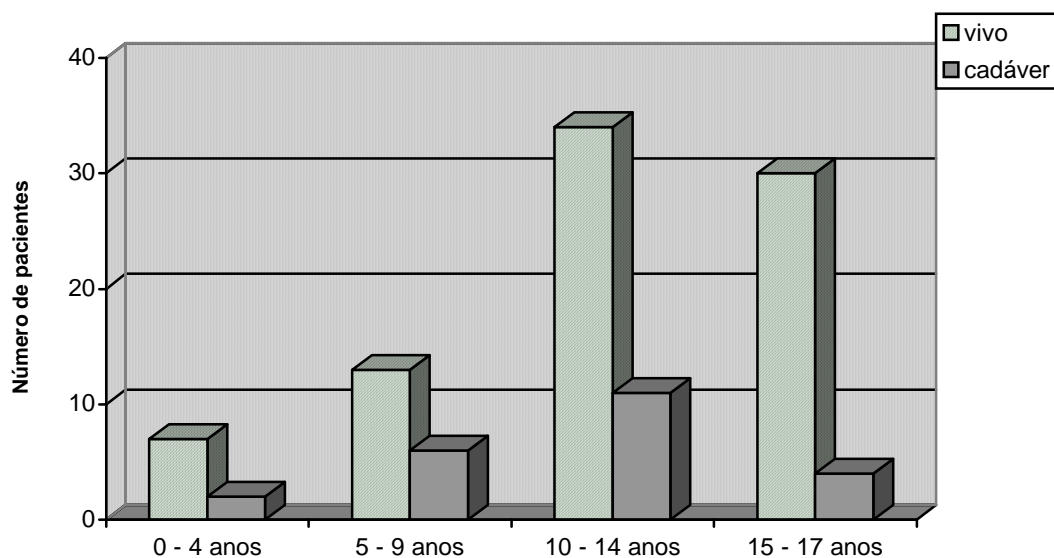
### 5.1.1.b - Doador

Oitenta e quatro (78,5%) transplantes foram realizados com doadores vivos: com 68 deles (80,9 %) eram um dos pais – mãe, 41 (60,3 %); pai, 27 (39,7 %) –; 11 (13,1%) de um irmão, 4 (4,8 %) de um outro parente e 1 (1,2 %) de doador vivo não relacionado. Doador cadavérico foi responsável por 21,5% dos transplantes (n = 23).

Nos transplantes com doador vivo (n = 84), 72 dos doadores (85,7%) tinham pelo menos um haplótipo compatível (haplo-idêntico), 7 (8,3%) eram idênticos e 5 (6,0%) distintos.

Analisando os 4 grupos etários observou-se que a participação dos transplantes com doador cadáver foi aparentemente maior no grupo de 10 - 14 anos onde

31,6% (6/19) foram realizados com doador cadáver, contrastando com 11,8% (4/34) no grupo etário acima de 14 anos de idade, porém sem significância (teste exato de Fisher;  $p = 0,330$ ). A figura 2 mostra a distribuição dos pacientes conforme o doador vivo ou cadavérico nas diferentes faixas etárias.

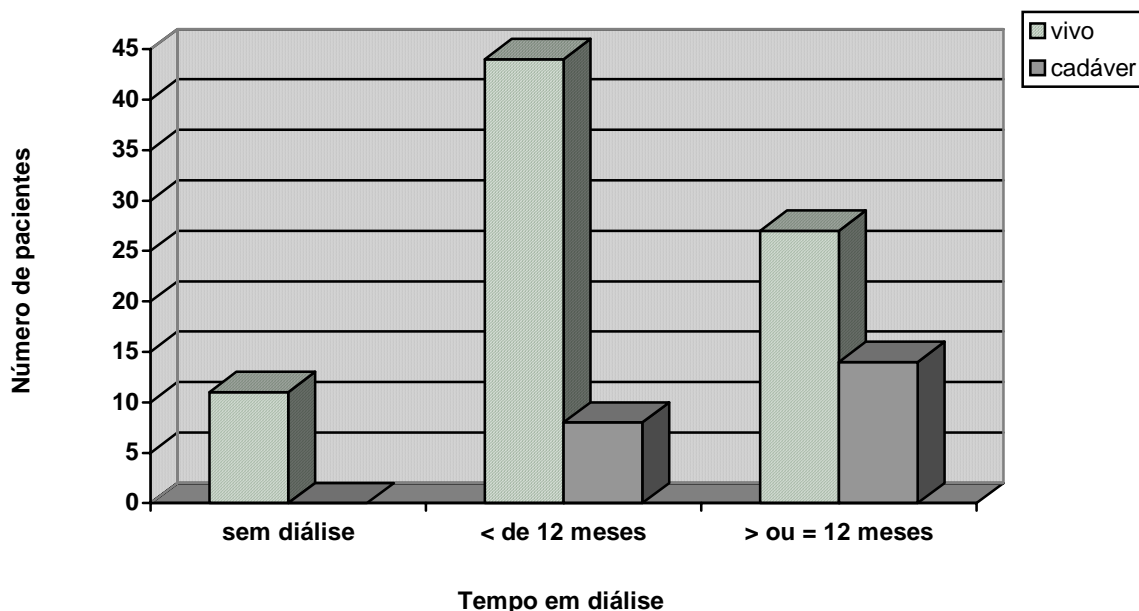


**Fig. 2** - Distribuição dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal conforme a idade e doador

### 5.1.1.c - Tempo em Diálise

O tempo médio de espera em diálise até o momento do transplante foi de 12,29 meses, com desvio padrão de 12,41 meses. Em 3 pacientes, não foi possível obter o tempo em diálise por serem transplantados antigos. A porcentagem de transplantes realizados com menos de 1 ano em diálise prévia foi de 50,0% ( $n = 52$ ). Nos transplantes com doador vivo o tempo médio de espera em diálise foi de 10,63 meses, enquanto que nos transplantes com doador cadáver o período de

espera em diálise foi significativamente maior (18,45 meses). A figura 3 evidencia a distribuição dos pacientes submetidos a transplante renal com doador vivo e cadáver quanto ao tempo em diálise.



**Fig. 3** - Tempo em diálise no primeiro transplante renal com doador vivo e cadáver

Transplante sem diálise prévia ocorreu em 11 dos 107 pacientes submetidos a transplante renal primário (10,6%); esses 11 pacientes representavam 13,4% dos transplantes com doador vivo.

#### 5.1.1.d - Doença Básica

A etiologia da doença renal primária é mostrada na tabela 5. O diagnóstico da doença básica foi estabelecido em 92,5% dos casos. As doenças urológicas, incluindo o refluxo vesico-ureteral associado a displasia renal, foram a causa prin-



principal da insuficiência renal crônica: 40 (37,4%). Além das uropatias, outras importantes causas foram glomerulonefrite crônica, 9 (8,4%) e glomeruloesclerose segmentar e focal: 9 (8,4%).

**Tabela 5** - Distribuição dos Pacientes Conforme a Doença Básica no Primeiro Transplante Renal

<b>Doença</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Glomerulonefrites</b>	27	25,23
GESF	9	8,4
Outras glomerulopatias	18	16,82
<b>PIELONEFRITE/NEFRITE INTERSTICIAL</b>	46	43,0
Uropatia obstrutiva	16	14,95
Refluxo vesico-ureteral	24	22,4
Outras causas	6	5,6
<b>NEFROPATIA FAMILIAR/HEREDITÁRIA</b>	11	10,28
Nefronoftise	2	1,9
Alport	6	5,6
Cistinose	1	0,9
Síndrome nefrótica congênita	1	0,9
Outras causas	1	0,9

<b>HIPOPLASIA/DISPLASIA A</b>	6	5,6
<b>DOENÇAS MULTISISTÊMICAS</b>	7	6,5
Púrpura de Henoch-Schönlein	1	0,9
Síndrome Hemolítico-Urêmica	6	5,6
<b>MISCELÂNEA</b>	1	0,9
<b>TUMOR DE WILMS</b>	1	0,9
<b>DESCONHECIDA</b>	8	7,5
Total	107	100,00

A doença básica variou conforme a faixa etária. Ela foi categorizada em 5 grupos: grupo 1: glomerulonefrite; grupo 2: doenças císticas/congênicas/hereditárias; grupo 3: nefrite intersticial/pielonefrite; grupo 4: doenças vasculares; e grupo 5: outras patologias/desconhecida. A distribuição das causas da doença renal em fase terminal por idade é mostrada na tabela 6. Nos pacientes de 0 - 4 anos (n = 9), as etiologias principais da DRFT foram: doenças císticas/congênicas/hereditárias, com 3 casos (33,3%) e nefrite intersticial/pielonefrite, também com 3 casos (33,3%).

**Tabela 6** - Distribuição da Doença Básica por Faixa Etária no Primeiro Transplante Renal

Faixa etária	Glomerulonefrite		CÍSTICA/HEREDITÁRIA/CONGÊNITA		Nefrite intersticial/pielonefrite		VASCULARES		OUTRAS/DESCONHECIDA		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N

0 - 4 anos	2	22,2	3	33,3	3	33,3	1	11,1	0		9
5 - 9 anos	4	21,1	7	36,8	5	26,3	3	15,8	0		19
10 - 14 anos	15	33,3	13	28,9	10	22,2	1	2,2	6	13,3	45
15 - 17 anos	6	17,6	11	32,4	12	35,3	2	5,9	3	8,8	34
<b>Total</b>	27		34		29		8		9		107

### 5.1.1.e - Transfusões Prévias ao Transplante

O número de pacientes que nunca havia sido transfundido antes do transplante corresponde a 38 (35,5%); 50 (46,7%) haviam recebido menos de cinco transfusões prévias ao transplante e 19 (17,8%), cinco ou mais transfusões. Observou-se que o número de pacientes que nunca havia sido transfundido no pré-transplante corresponde a 22,2% (2/9) dos pacientes na faixa etária de 0 - 4 anos, e a, respectivamente, 57,9% (11/19), 31,1% (14/45) e 32,4% (11/34) dos pacientes de 5 - 9 anos, 10 - 14 anos e 15 - 17 anos.

### 5.1.1.f - Hepatopatia Prévia ao Transplante

Nos 107 pacientes submetidos a primeiro transplante renal, foram observados marcadores positivos para hepatite B ou C em 15 transplantes (14,0%). Seis pacientes apresentaram sorologia positiva para hepatite C e cinco para hepatite B.

### 5.1.1.g - Imunossupressão

A imunossupressão convencional foi utilizada em 18 (16,8%) transplantes realizados no período anterior a 1986. Após o ano de 1985, passou a ser usada a imunossupressão tríplice (prednisona + azatioprina + ciclosporina), que foi utilizada em 88 transplantes (82,2%). Em um paciente, em virtude de leucopenia persistente secundária ao uso de azatioprina, a imunossupressão constou somente de ciclosporina e prednisona; entretanto, para análise estatística, esse caso foi considerado como imunossupressão com ciclosporina (tríplice).

#### 5.1.1.h - Hipertensão

Foram obtidos dados a respeito da prevalência de hipertensão arterial prévia em 99 dos 107 pacientes submetidos ao primeiro transplante renal. Nesse grupo, foi observado que 55 (55,6%) necessitavam uso de anti-hipertensivo. Dos 55 pacientes que apresentavam hipertensão arterial antes do transplante, em 7 pacientes não foi possível obter os valores da pressão arterial após o transplante por inexistência de dados ou por não-função do enxerto. Entre os 48 pacientes que tiveram seus dados de pressão registrados após o transplante, 38 (79,2%) pacientes mantinham hipertensão e 10 (20,8%) não necessitaram mais terapia anti-hipertensiva.

Nos 44 pacientes que eram normotensos antes do transplante, foi possível obter dados sobre a pressão arterial pós-transplante em 42: 33 (78,6%) mantinham-se normotensos após o transplante e 9 (21,4%) apresentaram hipertensão. Foram excluídos 2 pacientes: 1 com enxerto não funcionante e 1 sem dados a respeito da pressão arterial pós-transplante.

### 5.1.1.i - Ocorrência de Rejeição Aguda

Um total de 94 episódios de rejeição aguda foram relatados em 103 primeiros transplantes renais; dois ou mais episódios de rejeição aguda ocorreram em receptores de 20 transplantes. Em 4 transplantes, não foi possível obter dados a respeito de rejeição aguda.

A faixa etária que apresentou maior porcentagem de pacientes com ausência de rejeição foi a de 0 - 4 anos (4 pacientes ou 50,0% dos transplantes nesta faixa etária). No grupo etário de 5 - 9 anos, não houve rejeição aguda em 7 casos (38,9%); no de 10 - 14, não houve em 15 (34,9%); e, no de 15 - 17, não houve em 8 (23,5%).

Dos 84 primeiros transplantes renais realizados com doador vivo, 29 (34,9%) não apresentaram episódio de rejeição aguda, 40 (48,2%) apresentaram um episódio e 14 (16,9%) apresentaram dois ou mais. Em um paciente não foi possível obter dados. Dos 23 transplantes realizados com doador cadavérico, foi observado rejeição aguda em 15 pacientes (75%) e ausência em 5 (25%) e em 3 não foi possível obter dados. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no número de episódios de rejeição aguda nos transplantes com doador vivo e cadáver (teste exato de Fisher;  $p = 0,408$ ).

Nos pacientes com imunossupressão convencional (prednisona + azatioprina), a prevalência de rejeição aguda foi de 11 (68,8%). Os resultados foram similares nos transplantes com imunossupressão tripla: 58 (66,6%) (teste exato de Fisher;  $p = 0,915$ ).

Os episódios de rejeição aguda foram completamente revertidos (retorno ao nível basal de creatinina) em 45 (81,8%) dos receptores de enxerto de doador vivo; foram parcialmente revertidos (melhora na função do enxerto sem retorno ao nível basal de creatinina) em 7 (12,7%) e houve perda do enxerto ou óbito em 3 (5,5%) casos. O prognóstico foi pior para receptores de enxerto cadavérico, com episódios de rejeição completamente revertidos em 10 pacientes (66,7%), parcialmente revertidos em 2 (13,3%) e perda do enxerto em 3 (20,0%), embora tais diferenças não tenham sido estatisticamente significativas (teste exato de Fisher;  $p = 0,149$ ).

A resposta a terapia anti-rejeição nos transplantes com imunossupressão convencional ( $n = 11$ ) foi completa em nove transplantes. Dois transplantes foram perdidos. Nos transplantes com imunossupressão tripla que necessitaram uso de tratamento anti-rejeição ( $n = 59$ ), observou-se resposta completa em 46 (78%), parcial em 9 (15,2%) e perda de enxerto em 4 (6,8%). Esta diferença não foi estatisticamente significativa (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,212$ ).

Nos pacientes que haviam apresentado apenas um episódio de rejeição aguda, houve resposta completa à terapia com corticóide em 40 (81,6%) pacientes. Já nos cinco pacientes que haviam apresentado três episódios de rejeição aguda, somente um respondeu completamente à terapia.

O OKT3 foi utilizado em 10 pacientes. Todos haviam recebido imunossupressão tríplice e 9 (90%) tinham sido submetidos a transplante com doador vivo relacionado. Nenhum dos pacientes que recebeu OKT3 foi ao óbito. A resposta ao uso de OKT3 foi parcial (melhora na função do enxerto sem retorno ao nível basal de creatinina) em 7 pacientes. Dois pacientes perderam rapidamente o enxerto. Dos 10

pacientes, 5 (50%) mantinham enxerto funcional e 5 (50%) perderam o enxerto no último seguimento (março de 1997).

### 5.1.2 - No Retransplante

Dos 11 retransplantes realizados, 2 pacientes tinham realizado o primeiro transplante em outro serviço. Oito pacientes eram de sexo feminino e 3 de sexo masculino. Todos haviam recebido imunossupressão tripla. Três (27,3%) pacientes foram submetidos a transplante com doador vivo e 8 (72,7%), a transplante com doador cadavérico.

## 5.2 - Sobrevida do Enxerto

A sobrevida do enxerto nos 118 transplantes (107 primeiro transplante e 11 retransplantes) foi: 84,62% em 1 ano; 79,58% em 2 anos e 52,28% em 5 anos. Na figura 4 está evidenciada a curva atuarial de sobrevida do enxerto nos 118 transplantes.

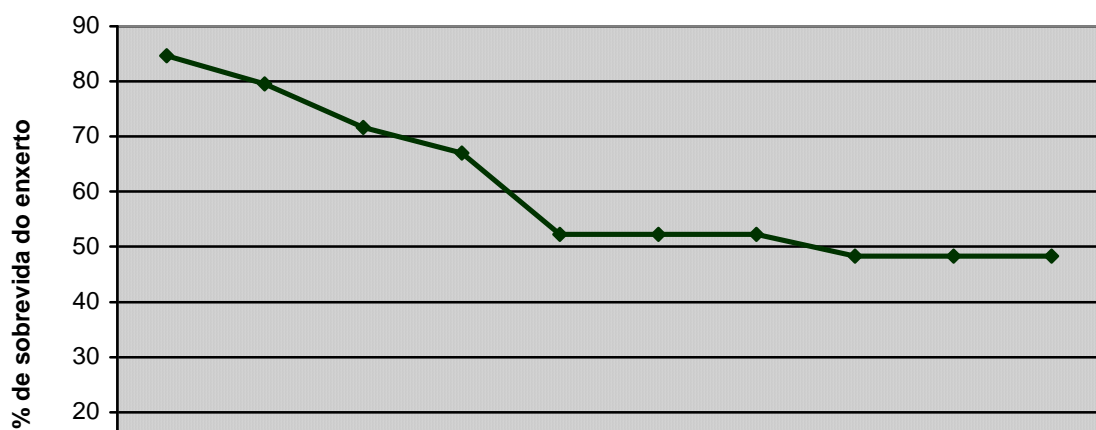
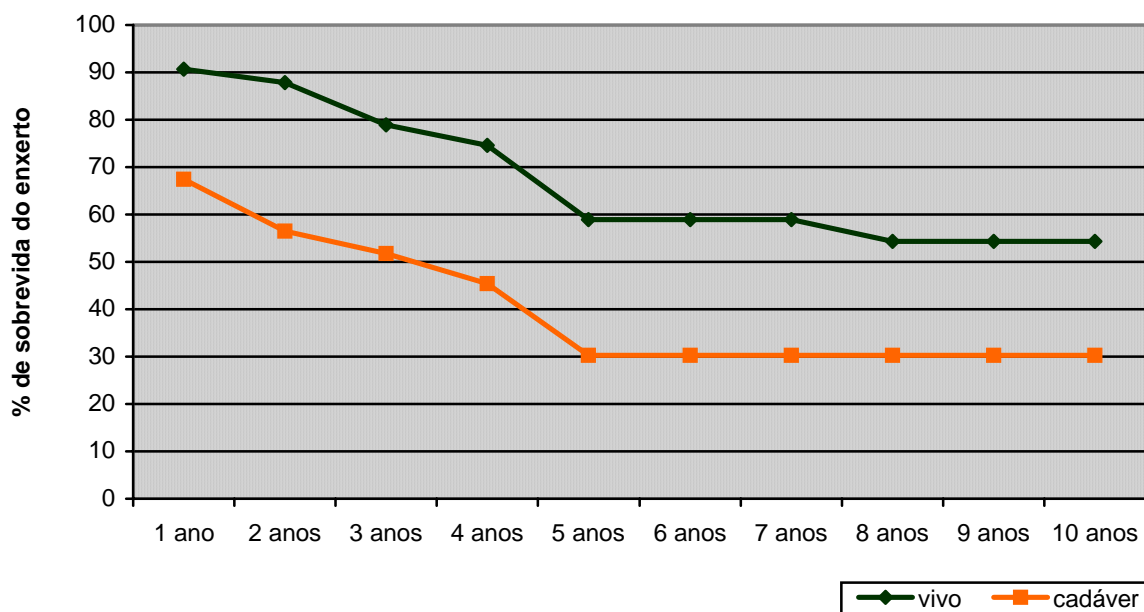


Fig. 4 - Curva de sobrevida atuarial do enxerto nos 118 transplantes renais

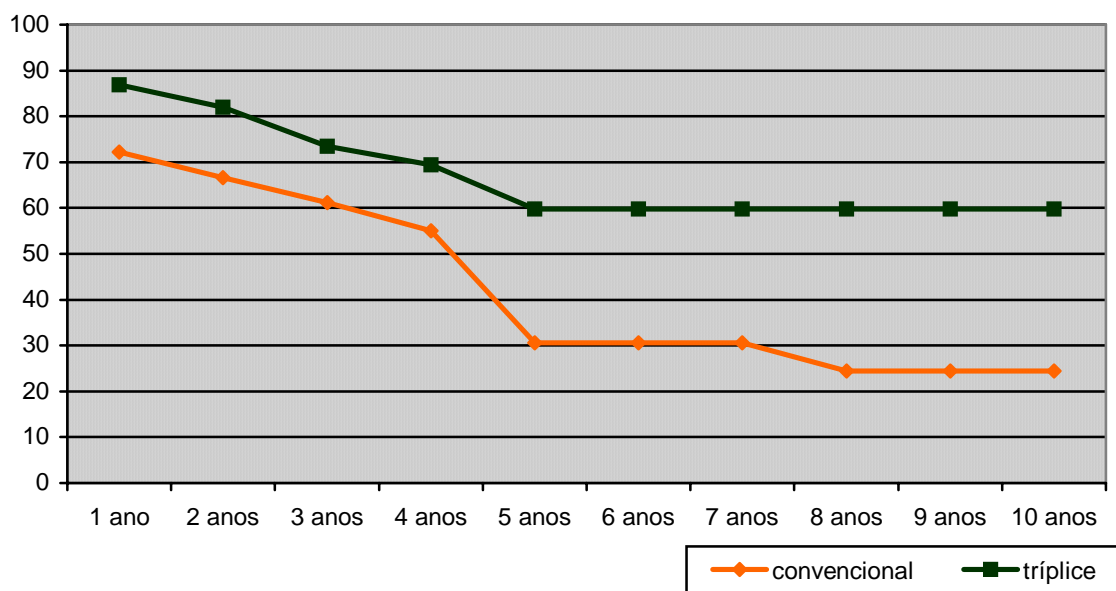
A sobrevida do enxerto foi significativamente diferente nos transplantes com doador vivo (87) e nos com doador cadáver (31) ( $\log rank = 11,13$ ;  $p < 0,001$ ). A sobrevida do enxerto em 1 ano nos transplantes com doador cadáver foi de 67,74% e nos com doador vivo, 90,65%. A curva de sobrevida atuarial do enxerto nos transplantes com doador vivo e cadáver é evidenciada na figura 5.





**Fig. 5** - Curva de sobrevida atuarial do enxerto nos 118 transplantes conforme o doador (vivo ou cadáver)

A imunossupressão utilizada também influenciou de modo significativo na sobrevida do enxerto ( $\log rank = 5,37$ ;  $p = 0,021$ ). Foi observado que a sobrevida do enxerto em 1 ano nos transplantes com imunossupressão tríplice foi de 86,84% e nos transplantes com imunossupressão convencional foi de 72,22%. A figura 6 evidencia a curva atuarial de sobrevida do enxerto nos transplantes renais com imunossupressão convencional ( $n = 18$ ) e nos com imunossupressão tríplice ( $n = 100$ ).



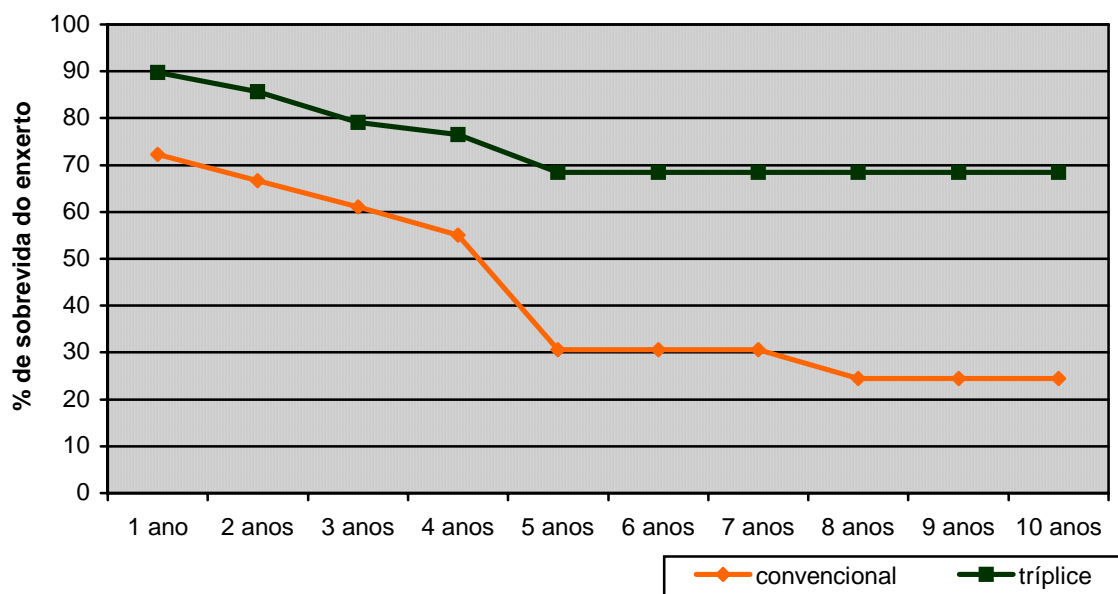
**Fig. 6** - Curva atuarial de sobrevida do enxerto nos 118 transplantes conforme imunossupressão

### *5.2.1 - No Primeiro Transplante Renal*

#### 5.2.1.a - Influência da Imunossupressão

Nos transplantes com imunossupressão convencional, isto é, transplantes realizados antes de 1986 (n = 18), foram observadas 13 perdas de enxerto (72,22%), enquanto que nos transplantes com imunossupressão tripla (n = 89) foram relatadas 20 perdas (22,4%). Nos pacientes com imunossupressão dupla que perderam o enxerto (n = 13), em 8 (61,5%), a perda do enxerto ocorreu após o primeiro ano do transplante e em 3 (23,1%), dentro dos primeiros dois meses do transplante. Os resultados foram similares nos pacientes com imunossupressão tripla: 11 (55,0%) perdas de enxerto renal ocorreram após o primeiro ano pós-transplante e 5 (25,0%), nos primeiros dois meses pós-transplante. A sobrevida do enxerto para pacientes que receberam imunossupressão dupla foi de 72,22%, 66,67% e 30,56% em 1 (n = 13), 2 (n = 12) e 5 anos (n = 6), respectivamente. Entretanto, nos pacientes com imunossupressão tripla, a sobrevida encontrada foi de 89,74%, 85,60% e 68,38%,

respectivamente, em 1 (n = 77), 2 (n = 59) e 5 anos (n = 20). Foi observada uma sobrevida do enxerto significativamente maior nos pacientes com imunossupressão tripla ( $\log rank = 9,03$ ;  $p = 0,003$ ). Na figura 7 está evidenciada a curva de sobrevida atuarial do enxerto em pacientes com imunossupressão convencional e tripla.

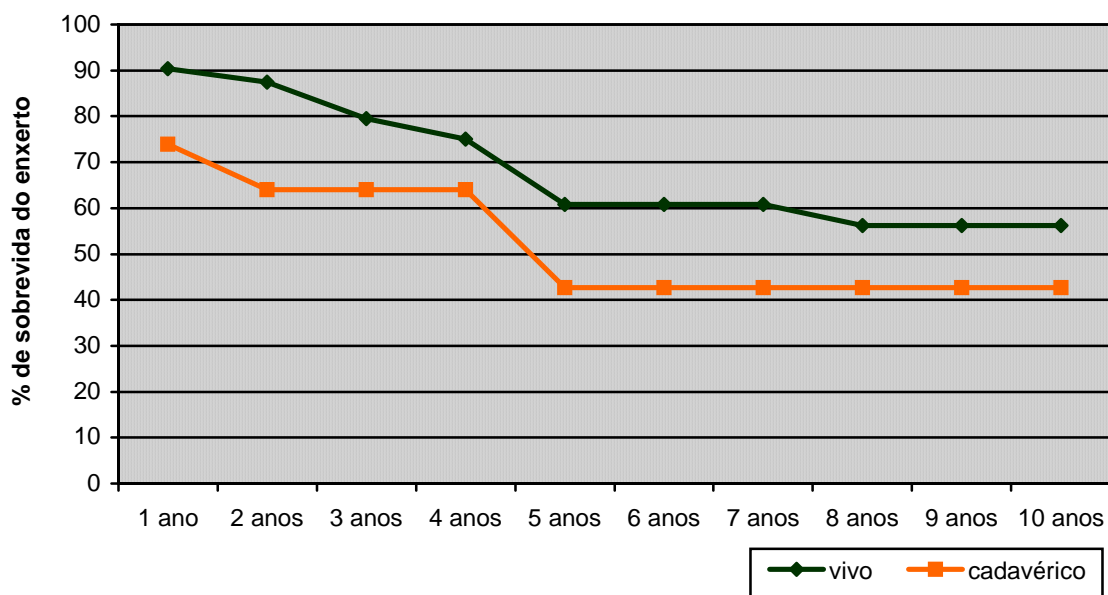


**Fig. 7 -** Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme a imunossupressão

### 5.2.1.b - Influência do Doador

Houve perda de enxerto em transplantes com doador cadavérico em 9 dos 23 transplantes realizados (39,13%) nos transplantes com doador vivo foram relatadas 24 perdas em 84 transplantes realizados (28,57%). Nos pacientes com doador cadavérico que perderam o enxerto (n = 9), 44,4% (n = 4) ocorreu nos

primeiros dois meses pós-transplante, ao passo que, nos pacientes com doador vivo, 66,7% (n = 16) das perdas de enxerto ocorreu após o primeiro ano pós-transplante. A sobrevida do enxerto (figura 8) em receptores de doador vivo foi, respectivamente, de 90,31%, 87,40% e 60,83% em 1 (n = 73), 2 (n = 59) e 5 anos (n = 24), respectivamente. A sobrevida encontrada em receptores de enxerto cadavérico (figura 8) foi de 73,91%, 63,6% e 42,64%, respectivamente, em 1 (n = 17), 2 (n = 12) e 5 anos (n = 2). Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto entre os transplantes com doador vivo e doador cadavérico ( $\log rank = 3,01$ ;  $p = 0,083$ ).

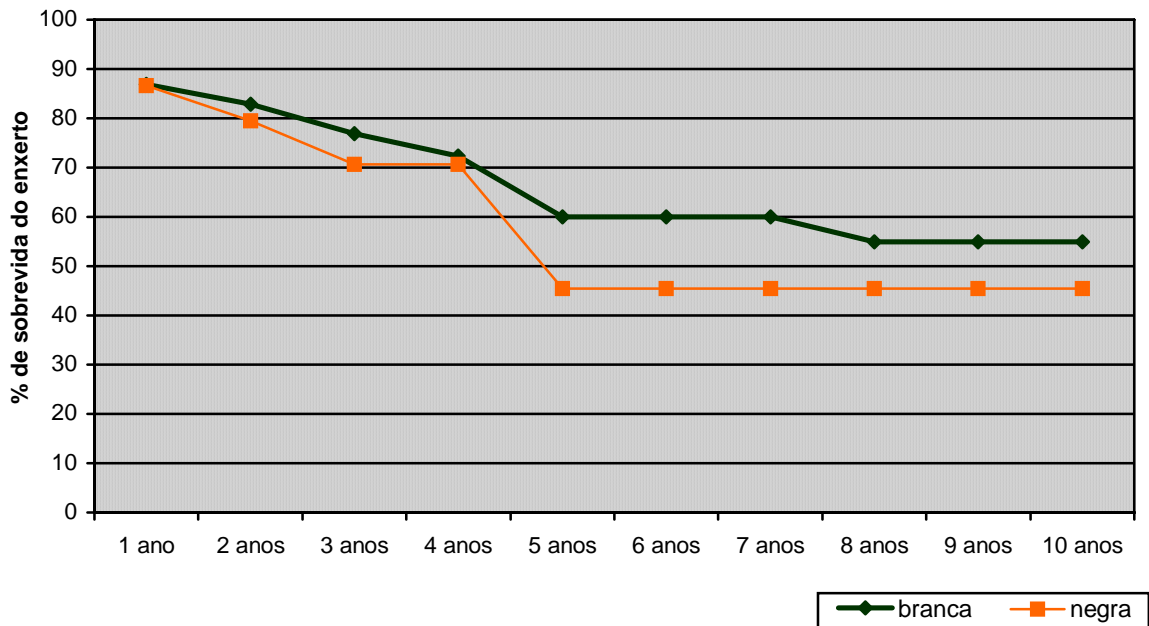


**Fig. 8** - Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme o doador

### 5.2.1.c - Influência da Raça

A sobrevida atuarial do enxerto (figura 9) em 1 (n = 77), 2 (n = 60) e 5 anos (n = 22) foi, respectivamente, de 86,82% , 82,86% e 59,95% para pacientes de raça branca. Nos pacientes de raça negra ou mista, a sobrevida (figura 9) em 1

(n = 13), 2 (n = 11) e 5 anos (n = 4) foi de 86,67%, 79,44% e 45,40%, respectivamente. Não houve significância estatística entre as curvas de sobrevida do enxerto nos 2 grupos (*log rank* = 0,34; p = 0,5600).

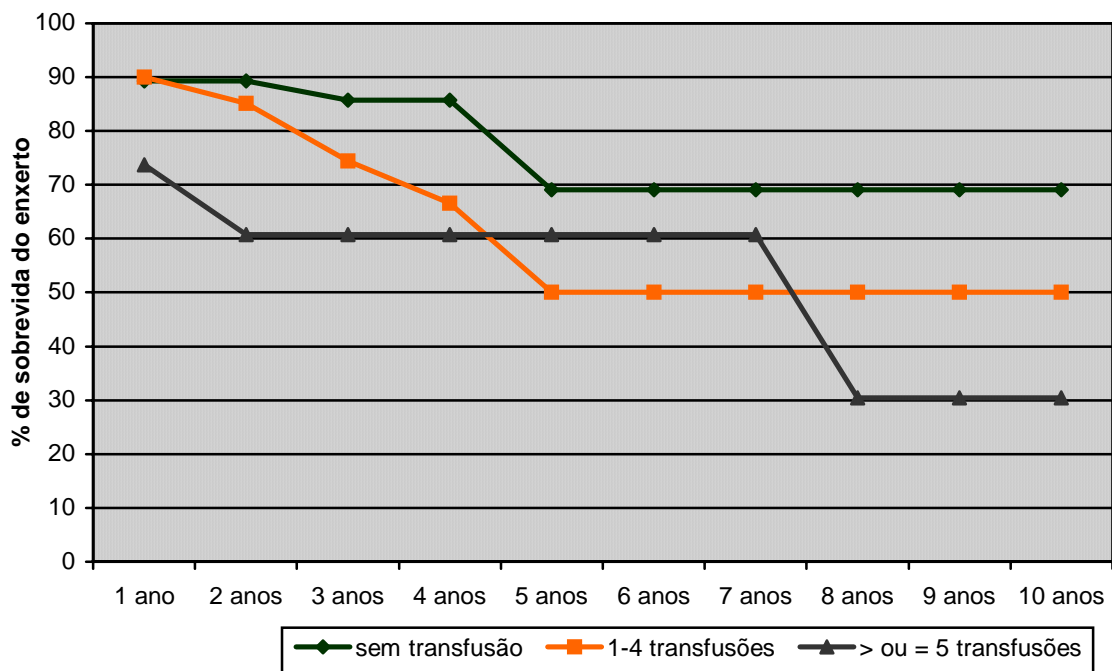


**Fig. 9** – Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme a raça

### 5.2.1.d - Influência do Número de Transfusões

A sobrevida atuarial do enxerto em 1 (n = 33), 2 (n = 28) e 5 anos (n = 11) foi, respectivamente, de 89,31% , 89,31% e 69,04% para os pacientes que não tinham recebido transfusões pré-transplante. Nos pacientes que tinham recebido menos de cinco transfusões pré-transplante, os resultados encontrados foram 89,96%, 85,09% e 50,05%, respectivamente, para 1 (n = 45), 2 (n = 34) e 5 anos (n = 12). Para os pacientes politransfundidos (cinco ou mais transfusões), a sobrevida em 1 (n = 12), 2 (n = 9) e 5 anos (n = 3) foi, respectivamente, de

73,68%, 60,79% e 60,79%. Não houve diferença estatisticamente significativa da sobrevida do enxerto (figura 10) entre os três grupos de pacientes (*log rank* = 4,76; *p* = 0,093).



**Fig. 10** - Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme o número prévio de transfusões

### 5.2.1.e - Influência da Idade do Paciente no Momento do Transplante

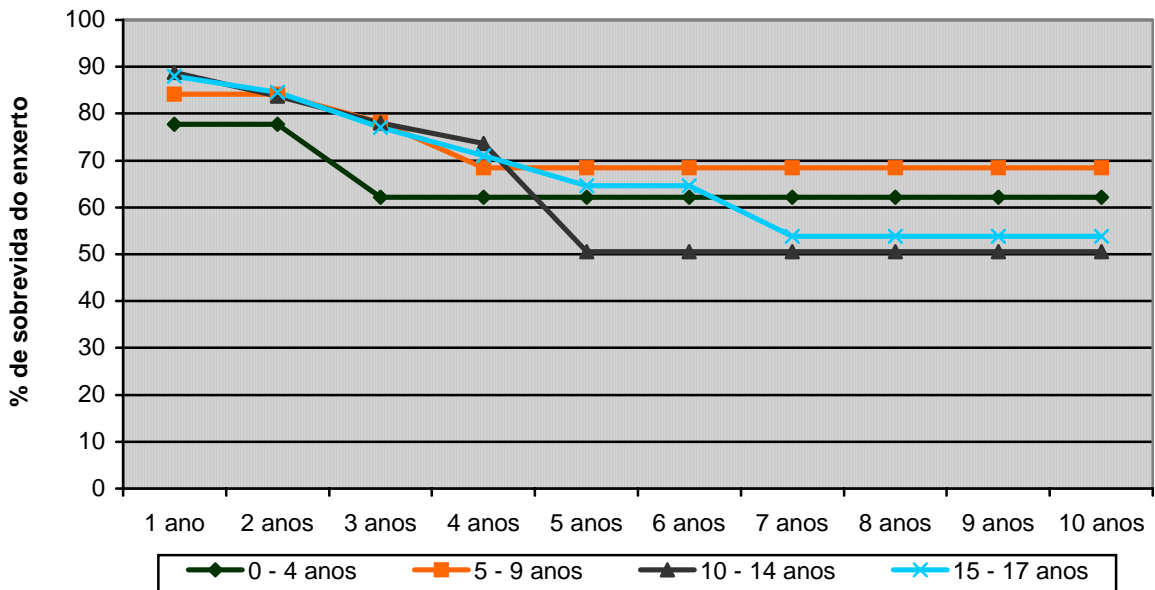
A idade no momento do transplante não alterou a sobrevida do enxerto nos diferentes períodos pós-transplante: 1, 2 e 5 anos (tabela 7).

**Tabela 7** - Influência da Idade na Duração do Enxerto no Primeiro Transplante Renal

Duração do enxerto	0 - 4 anos		5 - 9 anos		10 - 14 anos		15 - 17 anos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ a 1 mês	2	22,2	3	15,8	3	6,6	0		8	7,5
2 - 6 meses	0		1	5,3	2	4,4	3	8,8	6	5,6
7 - 12 meses	0		1	5,3	2	4,4	4	11,8	7	6,5
> de 1 ano	7	77,8	14	73,7	38	84,4	27	79,4	86	80,4
Total	9		19		45		34		107	

Nos pacientes com 0 - 4 anos, a sobrevida do enxerto em 1 (n = 7), 2 (n = 6) e 5 anos (n = 0) foi, respectivamente, de 77,78%, 77,78% e 62,22%. No grupo etário de 5 - 9 anos, ela foi de 84,21%, 78,20% e 68,42% para 1 (n = 14), 2 (n = 9) e 5 anos (n = 5). Já nos pacientes com idade entre 10 - 14 anos, a sobrevida do enxerto foi de 88,83%, 83,76% e 50,52%, respectivamente, em 1 (n = 40), 2 (n = 33) e 5 anos (n = 10). Na última faixa etária, a de 15 - 17 anos, ela foi de 88,03%, 84,51% e 64,60%, respectivamente, em 1 (n = 29), 2 (n = 23) e 5 anos (n = 11). Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida (figura 11) em 1, 2 e 5 anos entre os grupos etários (*log rank* = 0,68; *p* = 0,8782). Nos três pacientes com idade de 0 - 4 anos que perderam o enxerto, em dois ocorreu no primeiro mês pós-transplante. Nos pacientes com idade de 5 - 9 anos (n = 19), foram relatadas cinco perdas de enxerto, dos quais 60% ocorreram dentro do primeiro mês pós-

transplante. Ao contrário, nos pacientes com 10 - 14 anos de idade (n = 45), 66,7% das perdas ocorreram após o primeiro ano pós-transplante. Nos pacientes com 15 - 17 anos (n = 34), também foi observado que a maior parte dos enxertos foi perdida após o primeiro ano de transplante (60%).



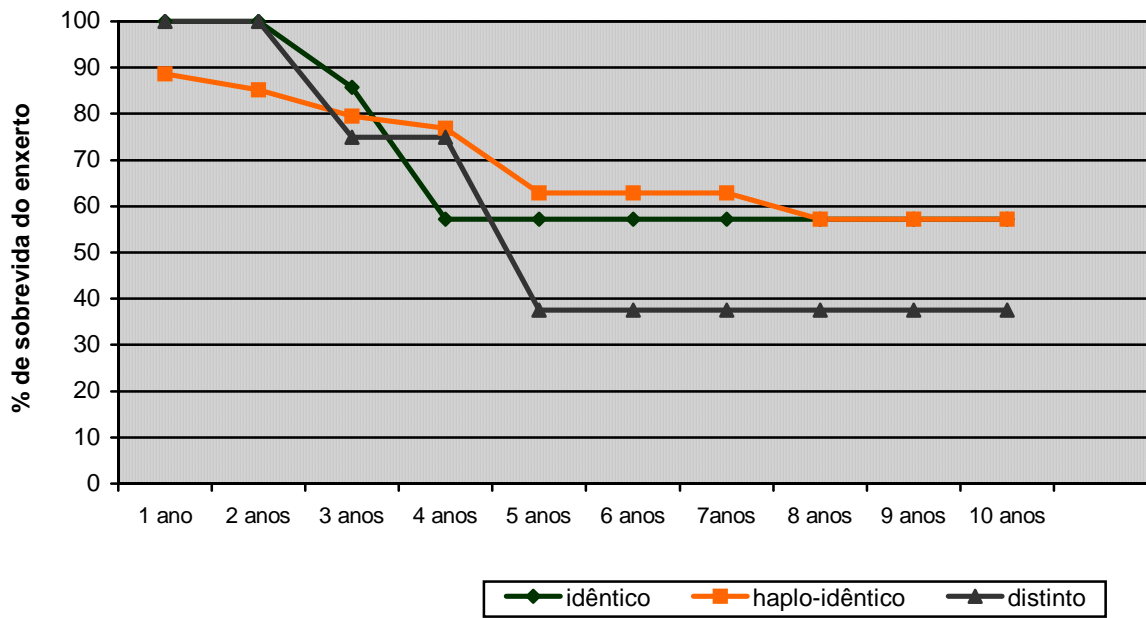
**Fig. 11** - Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme a faixa etária

### 5.2.1.f - Influência da Identidade HLA

Nos transplantes renais realizados com doador vivo, não ocorreu diferença significativa na sobrevida do enxerto (figura 12) entre aqueles com HLA idêntico, haplo-idêntico e distinto (*log rank* = 0,44; *p* = 0,803). No grupo HLA haplo-idêntico, a sobrevida do enxerto em 1 (n = 62), 2 (n = 48) e 5 anos (n = 21) foi de 88,71%, 85,23% e 62,90%, respectivamente. No grupo de pacientes com identidade completa do HLA, a sobrevida em 1 (n = 7), 2 (n = 7) e 5 anos (n = 2)



foi de 100%, 100% e 57,14%, respectivamente. Nos transplantes em que não havia identidade alguma no HLA, a sobrevida do enxerto em 1 (n = 4), 2 (n = 4) e 5 anos (n = 1) foi 100%, 100% e 37,50% respectivamente.

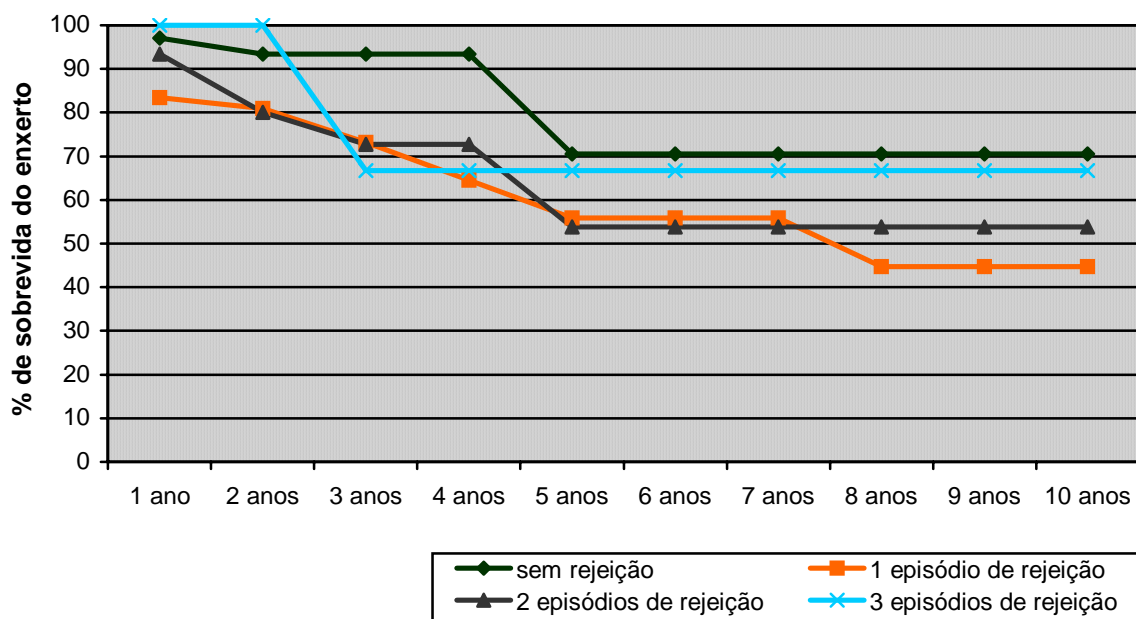


**Fig. 12** - Curva de sobrevida atuarial do enxerto conforme a identidade HLA no primeiro transplante renal com doador vivo

### 5.2.1.g - Influência do Número de Episódios de Rejeição Aguda

A sobrevida do enxerto em 1 (n = 32), 2 (n = 24) e 5 anos (n = 10) nos transplantes em que não houve episódio de rejeição aguda foi, respectivamente, de 97,06% , 93,33% e 70,48%. Nos 49 transplantes em que ocorreu um episódio de rejeição aguda, a sobrevida foi, respectivamente, de 83,46%, 80,93% e 55,90% para 1 (n = 38), 2 (n = 31) e 5 anos (n = 11). Nos transplantes com dois episódios de rejeição aguda, a sobrevida do enxerto foi: em 1 ano (n = 15),

93,33%; 2 anos (n = 12), 80%; e em 5 anos (n = 5), 53,87%. Nos cinco transplantes com três episódios de rejeição, a sobrevida em 1 (n = 5), 2 (n = 4) e 5 anos (n = 0) foi de 100%, 100% e 66,67%, respectivamente. Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto (figura 13) entre os transplantes com ou sem episódios de rejeição aguda ( $\log rank = 4,34$ ;  $p = 0,227$ ).



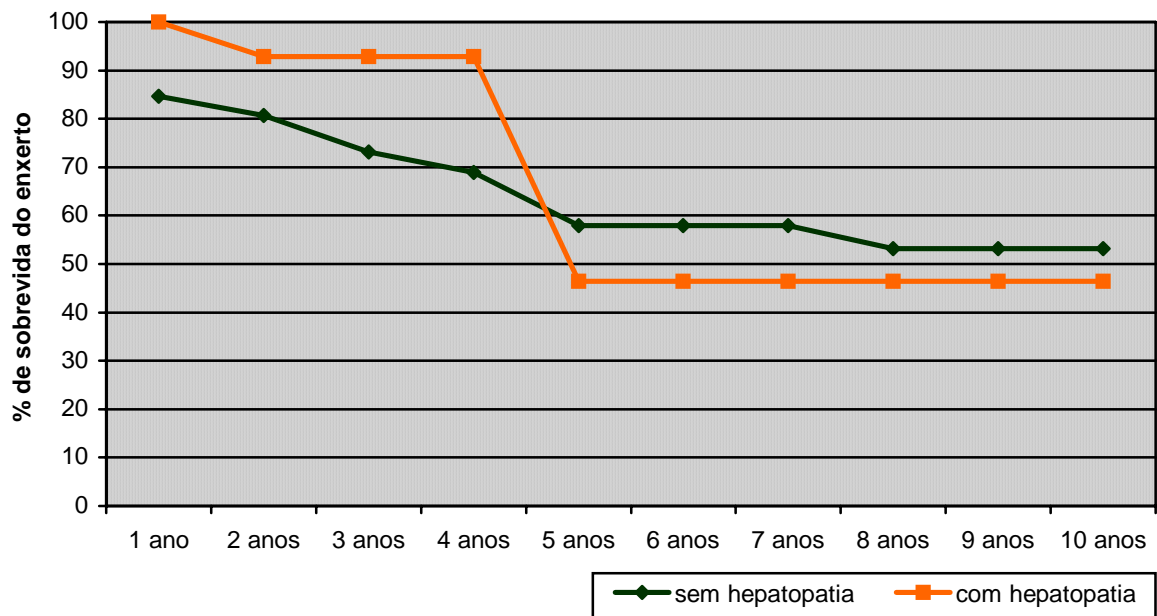
**Fig. 13** - Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal conforme o número de episódios de rejeição aguda

Foi observado que os pacientes que apresentavam resposta incompleta ou ausente à terapia anti-rejeição tinham sobrevida inferior do enxerto quando comparados aos pacientes que respondiam completamente ( $\log rank = 59,04$ ;  $p < 0,001$ ). Nestes pacientes com resposta completa ao corticóide a sobrevida do enxerto em 5 anos foi de 60,44% enquanto que nos pacientes que

respondiam de forma incompleta esta taxa foi de 41,67%.

### 5.2.1.h - Influência da Hepatopatia

A sobrevida do enxerto (figura 14) em 1 (n = 15), 2 (n = 13) e 5 anos (n = 3) nos pacientes com hepatopatia prévia ao transplante foi de 100%, 92,86% e 46,43%, respectivamente. Nos pacientes sem hepatopatia, os resultados encontrados foram de 84,64%, 80,66% e 57,94%, respectivamente, para 1 (n = 75), 2 (n = 58) e 5 anos (n = 23). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $\log \text{rank} = 0,98$ ;  $p = 0,323$ ).



**Fig. 14** - Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal de acordo com a presença de doença hepática

## 5.2.2 - Sobrevida do Enxerto em Retransplante

A sobrevida do enxerto (figura 15) nos retransplantes (n = 11), em 1, 2 e 5 anos, foi, respectivamente, de 63,64%, 53,03% e 10,61%. Esses resultados foram significativamente piores que os obtidos nos transplantes renais primários ( $\log rank = 13,31$ ;  $p < 0,001$ ). Dos 11 transplantes realizados, 9 pacientes perderam seus enxertos após uma média de tempo de 21,22 meses, com mediana de 20,00 e desvio padrão de 20,62 meses.

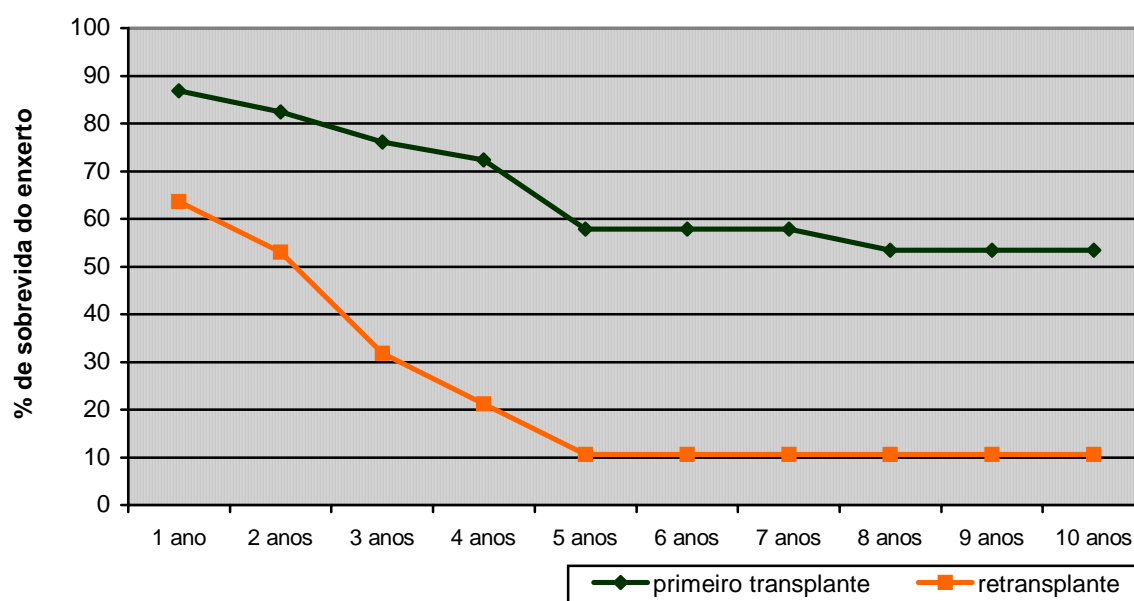


Fig. 15 - Curva de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro transplante renal e no retransplante

## 5.3 - Causas de Perda do Enxerto

### 5.3.1 - No Primeiro Transplante Renal

Um total de 33 perdas de enxerto (30,8%) ocorreram nos 107 transplantes realizados. O tempo médio de perda do enxerto renal foi de 24,48 meses, com desvio padrão de 23,69 meses e mediana de 21,00 meses. Em relação ao tempo de perda do enxerto, foi observado que 57,6% (19/33) dos pacientes perdiam o enxerto após o primeiro ano do transplante e 8 (24,2%), dentro do primeiro mês pós-transplante. A etiologia a perda do enxerto e o tempo de perda estão evidenciados na tabela 8.

**Tabela 8** - Causas de Perda do Enxerto x Período Pós-Transplante no Primeiro Transplante Renal

Duração do enxerto	≤ a 1 mês		2 - 6 meses		7 - 12 meses		> de 1 ano		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rejeição crônica isolada	0		1	25	1	50	9	47,4	11	33,3
<b>Rejeição crônica associada a não-adesão</b>	0		0		1	50	6	31,6	7	21,2
Trombose vascular	2	25	1	25	0		0		3	9,1

Não-função primária	2	25	0		0		0		2	6,1
Rejeição aguda	2	25	2	50	0		0		4	12,1
Rejeição hiperaguda/aguda acelerada	1	12,5	0		0		0		1	3,0
Recorrência da doença básica	0		0		0		1	5,3	1	3,0
Óbito com enxerto funcionante	1	12,5	0		0		3	15,8	4	12,1
<b>Total</b>		<b>8</b>		<b>4</b>		<b>2</b>		<b>19</b>		<b>33</b>

A etiologia da perda de enxerto foi similar nos pacientes submetidos a imunossupressão convencional e tripla (tabela 9); entretanto, observou-se uma maior porcentagem de não-função primária no grupo com imunossupressão convencional (15,4% das perdas de enxerto).

**Tabela 9** - Causas de Perda do Enxerto e Imunossupressão no Primeiro Transplante Renal

Causa da perda/					
	imunossupressão				
Rejeição crônica isolada					
Rejeição crônica associada à não-adesão					

Trombose vascular					
Não-função primária					
Rejeição aguda					
Rejeição hiperaguda/aguda acelerada					
Recorrência da doença básica					
Óbito com enxerto funcional antes					
Total					

Os transplantes realizados com enxerto cadavérico apresentaram maior incidência de rejeição aguda e não-função primária do enxerto como causa de perda de enxerto (33,3% e 22,2% das perdas de enxerto) do que os transplantes com doador vivo, nos quais elas foram causa de perda de enxerto de 4,2% e 0%. As causas de perda do enxerto (tabela 10) foram estatisticamente diferentes nos transplantes com doador vivo e doador cadavérico (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,006$ ).

**Tabela 10** - Causas de Perda do Enxerto e Doador no Primeiro Transplante Renal

Causa da perda/ doador	VIVO		Cadavérico		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Rejeição crônica isolada</b>	11	45,8	0	0,0	11	33,3
Rejeição crônica associada a não-adesão	6	25,0	1	11,0	7	21,2
Trombose vascular	3	12,5	0	0,0	3	9,1
Não-função primária	0	0,0	2	22,2	2	6,1
Rejeição aguda	1	4,2	3	33,3	4	12,1
Rejeição hiperaguda/aguda acelerada	1	4,2	0	0,0	1	3,0
Recorrência da doença básica	0	0,0	1	11,1	1	3,0
Óbito com enxerto funcionante	2	8,3	2	22,2	4	12,1
<b>Total</b>	<b>24</b>		<b>9</b>		<b>33</b>	

As causas de perda do enxerto também mostraram diferença significativa (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,023$ ) conforme a idade do paciente (tabela 11). A trombose vascular ocorreu, predominantemente, na faixa etária dos 0 - 4 anos (66,7% das perdas de enxerto nesta faixa etária). Os pacientes com idade entre 10 - 14 anos apresentavam maior prevalência de não-adesão à medicação imunossupressora (40% das perdas de enxerto nesta faixa etária). A trombose vascular permanece uma causa significativa de perda de enxerto, com 3 enxertos (9,1%) tendo sido perdidos secundariamente a esta complicação.



**Tabela 11 - Causas de Perda do Enxerto e Idade no Primeiro Transplante Renal**

Causa da perda/ idade	0-4 anos		5-9 anos		10-14 anos		15-17 anos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Rejeição crônica isolada</b>	1	33,3	2	40	4	26,7	5	50	11	33,3
Rejeição crônica associada à não-adesão	0		0		6	40	1	10	7	21,2
Trombose vascular	2	66,6	0		0		1	10	3	9,1
Não função primária	0		1	20	1	6,7	0		2	6,1
Rejeição aguda	0		2	40	0		2	20	4	12
Rejeição hiperaguda/aguda acelerada	0		0		1	6,7	0		1	3
Recorrência da doença básica	0		1	20	0		0		1	3
Óbito com enxerto funcionante	0		0		3	20	1	10	4	12
<b>Total</b>	3		5		15		10		33	

O tempo mínimo de seguimento para os pacientes com enxerto funcionante foi de 6 meses, a média de acompanhamento destes pacientes foi de 51,47 meses.

### 5.3.1.a - Rejeição Crônica Isolada

A rejeição crônica foi a causa mais comum de perda de enxerto, sendo responsável por 33,3% das falhas de enxerto. A prevalência de rejeição crônica foi similar nos transplantes realizados com imunossupressão dupla e tripla (38,5%

*versus* 30,0% das perdas de enxerto renal).

### 5.3.1.b - Rejeição Crônica Associada à Não-Adesão à Medicação Imunossupressora

A não-adesão à medicação imunossupressora foi responsável por 21,2% das perdas de enxerto. A prevalência de não-adesão foi igual nos dois sexos, com maior incidência no grupo de adolescentes (10 - 14 anos) e nos transplantes com doador vivo (25,0% *versus* 11,1% das perdas de enxerto renal). Esta diferença foi estatisticamente significativa (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,006$ ).

### 5.3.1.c - Recorrência da Doença Básica

Foi relatada recorrência da doença básica em 1 paciente com síndrome hemolítico-urêmica com forma atípica. A perda de enxerto ocorreu 15 meses após o transplante.

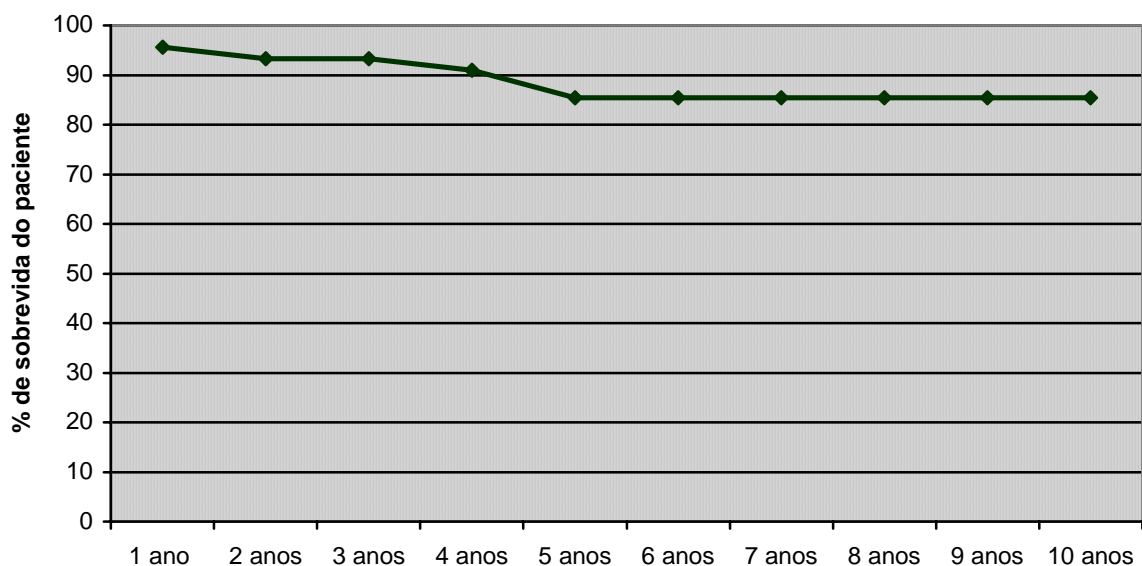
Nove pacientes apresentavam a glomeruloesclerose segmentar e focal como doença básica. Foi observada recorrência em três pacientes (33,3%), dos quais, dois perderam o enxerto: um deles secundário à rejeição crônica e outro à não-adesão à medicação imunossupressora. O outro paciente que recorreu apresentou disfunção do enxerto, entretanto sem evolução para doença renal em fase terminal.

### 5.3.2 - No Retransplante

Foram observadas 9 perdas de enxerto em 11 retransplantes (81,2%). As causas de perda do enxerto foram: rejeição crônica (n = 4; 44,4%), rejeição crônica associada à não-adesão (n = 1; 11,1%), trombose vascular (n = 1; 11,1%), não-função primária (n = 1; 11,1%), rejeição aguda (n = 1; 11,1%) e rejeição hiperaguda/aguda acelerada (n= 1; 11,1%).

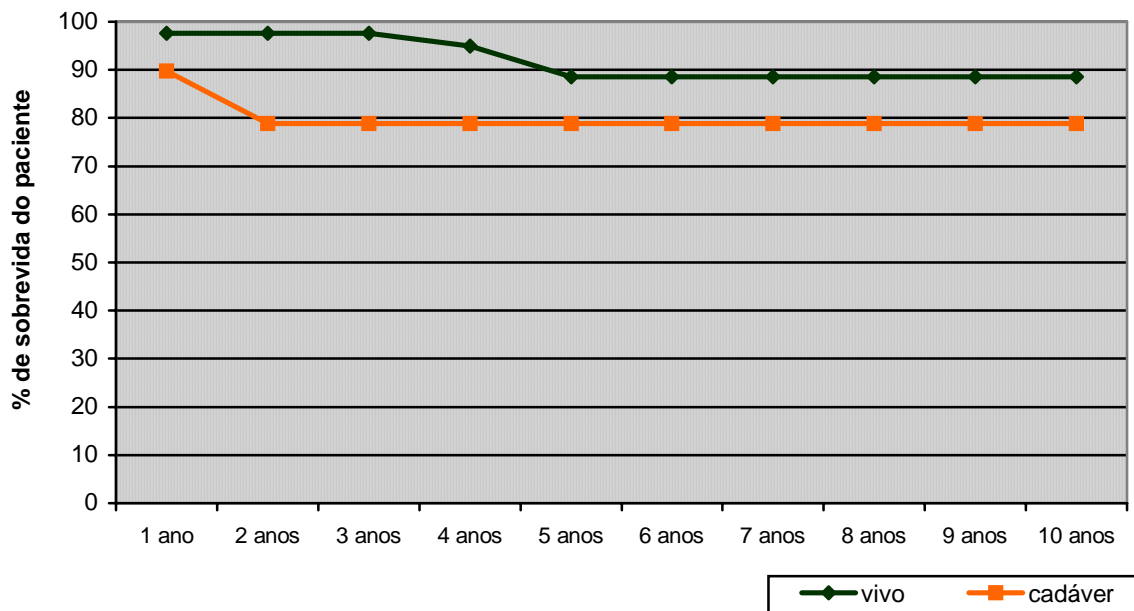
## 5.4 - Sobrevida do Paciente

A sobrevida do paciente nos 118 transplantes renais em 1, 2 e 5 anos foi, respectivamente, de: 95,64%, 93,23% e 85,39%. A figura 16 evidencia a curva atuarial de sobrevida do paciente nos 118 transplantes renais.



**Fig. 16** - Curva de sobrevida atuarial do paciente nos 118 transplantes renais

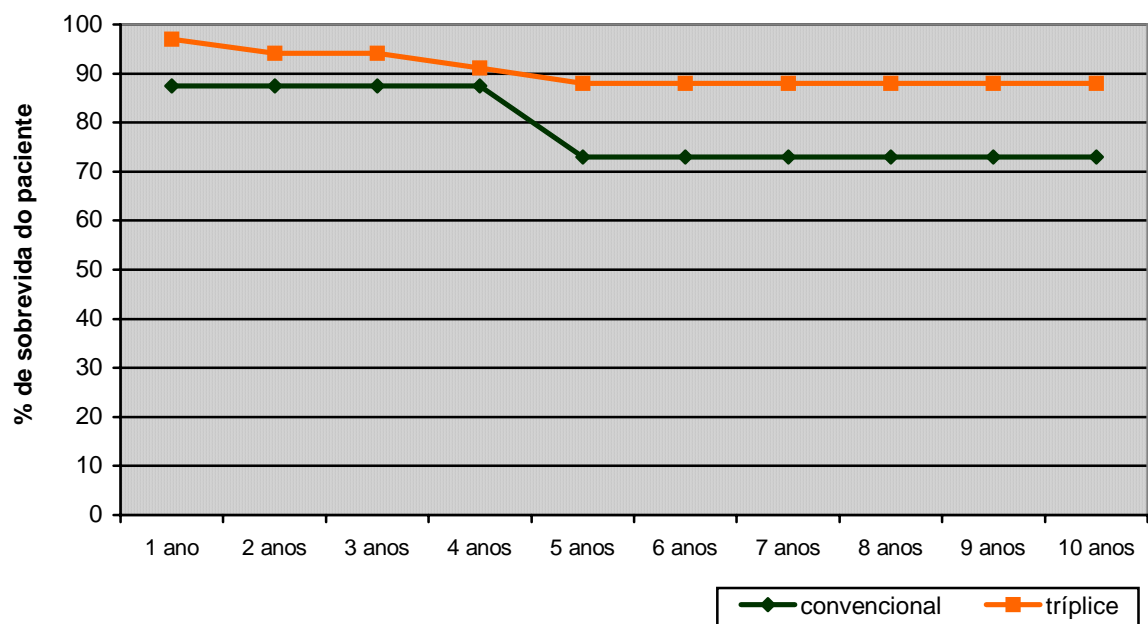
A sobrevida do paciente nos transplantes com doador vivo foi significativamente maior que nos com doador cadáver ( $\log rank = 6,26$ ;  $p = 0,012$ ). A sobrevida em 1 ano nos transplantes com doador vivo foi de 97,65% enquanto que nos transplantes com doador cadáver foi de 89,81%. A figura 17 mostra a curva de sobrevida nos pacientes submetidos a transplante com doador vivo e cadáver.



**Fig. 17** - Curva de sobrevida atuarial do paciente nos 118 transplantes renais conforme o doador

(vivo ou cadáver)

Não foi observada diferença estatisticamente significativa (figura 18) na sobrevida do paciente nos transplantes com imunossupressão convencional comparada aos pacientes com imunossupressão tríplice ( $\log rank = 1,17$ ;  $p = 0,279$ ).

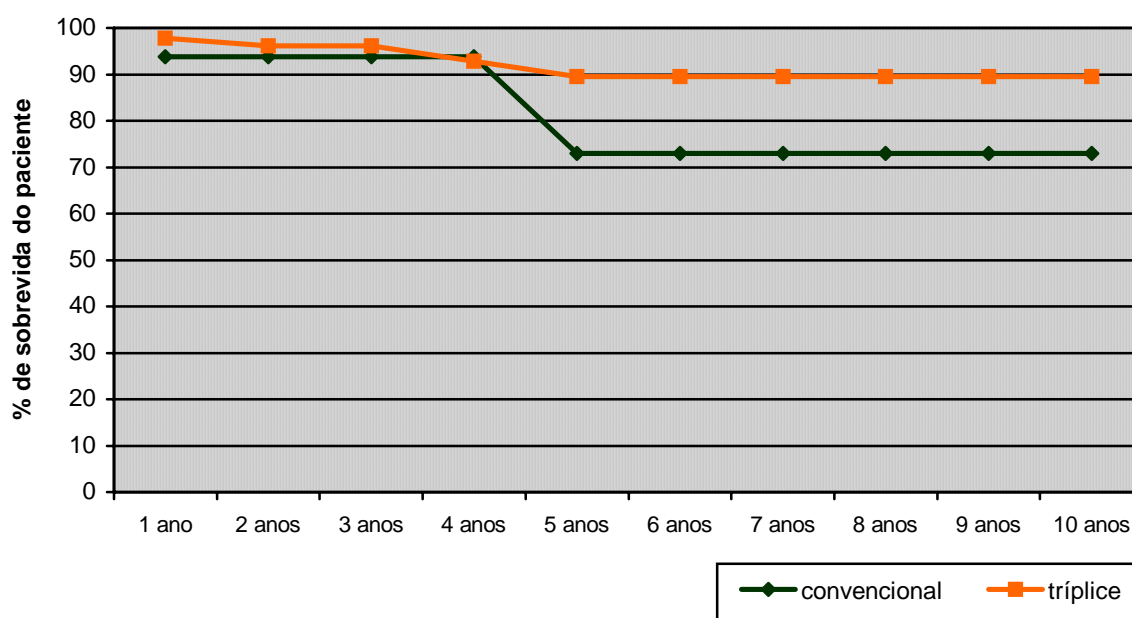


**Fig. 18** - Curva de sobrevida atuarial do paciente nos 118 transplantes renais conforme a imunossupressão

## 5.4.1 - No Primeiro Transplante Renal

### 5.4.1.a - Influência da Imunossupressão

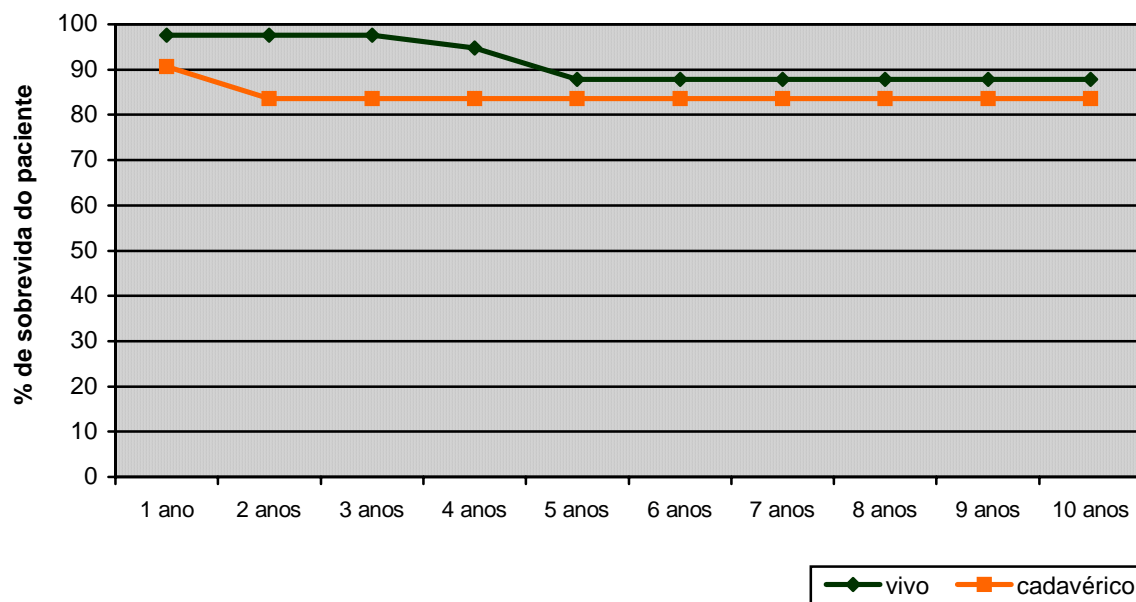
A imunossupressão convencional (prednisona + azatioprina) foi utilizada entre 1977-1985. A sobrevida do paciente submetido à imunossupressão convencional em 1 (n = 13), 2 (n = 12) e 5 (n = 6) anos foi de 87,50%, 87,50% e 72,92%, respectivamente. Após a introdução da ciclosporina (1986), as taxas foram de 97,73%, 96,10% e 89,45% em 1 (n = 77), 2 (n = 59) e 5 anos (n = 20), respectivamente. Entretanto, esta diferença (figura 19) não foi estatisticamente significativa ( $\log rank = 1,84$ ;  $p = 0,176$ ).



**Fig. 19** - Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme a imunossupressão

### 5.4.1.b - Influência do Tipo de Doador

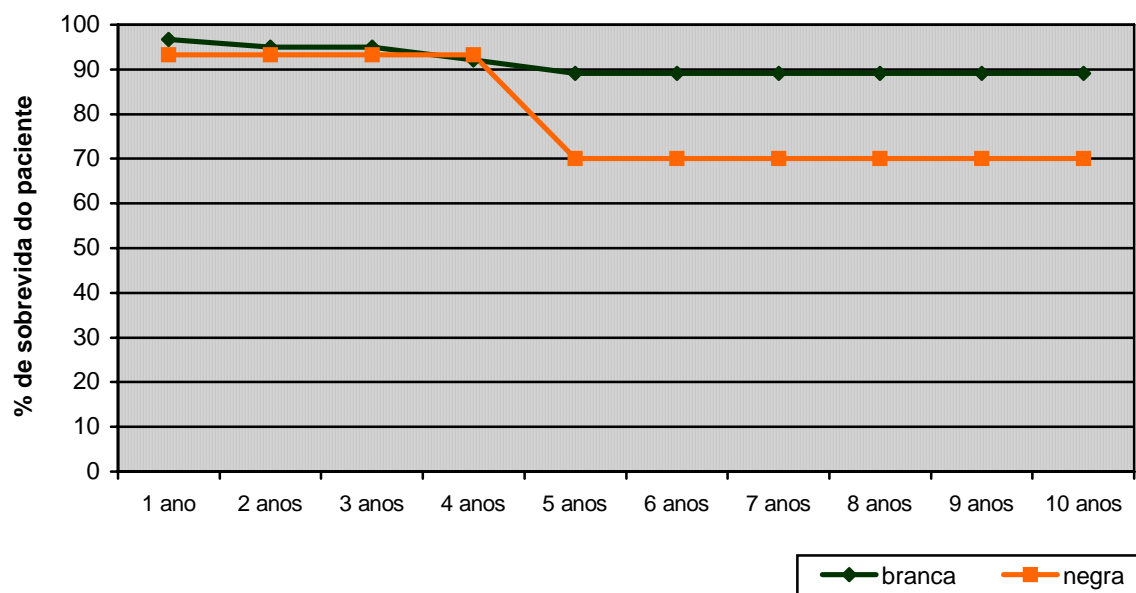
A taxa de sobrevida do paciente em 2 anos (figura 20) após o transplante para receptores de doador vivo e doador cadavérico foi de 97,56% (n = 59) e 83,65% (n = 12), respectivamente. Esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa ( $\log rank = 2,73$ ;  $p = 0,099$ ). A taxa de mortalidade de receptores cadavéricos (16,0%) foi significativamente maior que a de receptores de transplante com doador vivo que foi de 6,0% ( $p = 0,0164$ ).



**Fig. 20** - Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme o doador

### 5.4.1.c - Influência da Raça

A taxa de sobrevivência dos pacientes de raça negra submetidos a transplante renal em 1 (n = 13), 2 (n = 11) e 5 anos (n = 4) foi 93,33%, 93,33% e 70,0%, respectivamente. Nos pacientes de raça branca, a sobrevivência em 1 (n = 77), 2 (n = 60) e 5 anos (n = 22), foi, respectivamente, de 96,64%, 95,05% e 89,10%. Não houve diferença significativa nas taxas de sobrevivência (figura 21) entre pacientes de raça branca e negra ( $\log rank = 0,65$ ;  $p = 0,420$ ).

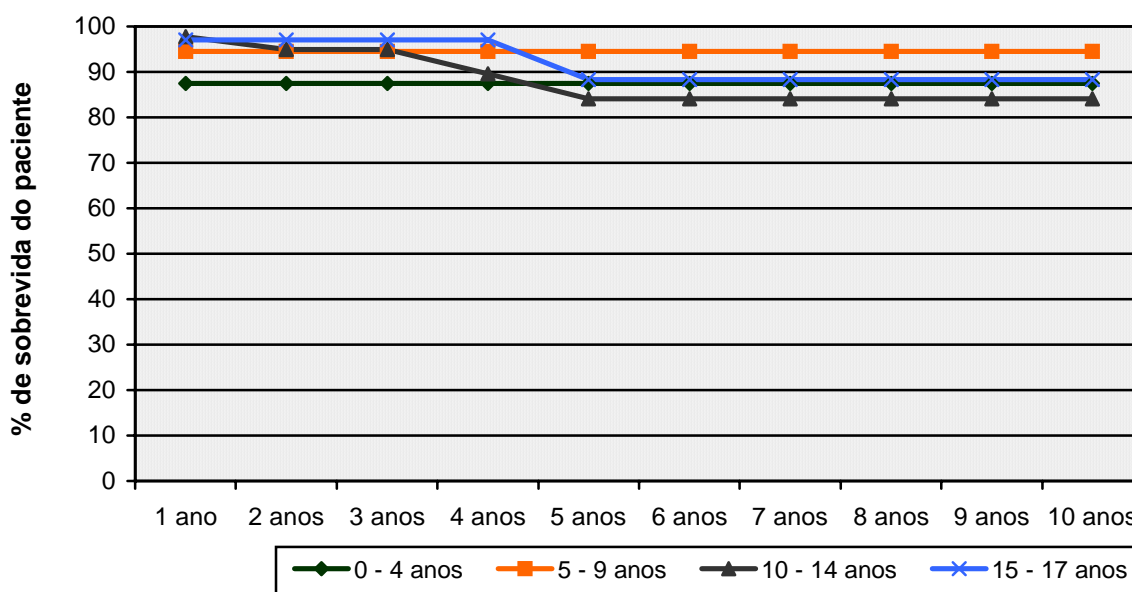


**Fig. 21** - Curva de sobrevivência atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme a raça



#### 5.4.1.d - Influência da Idade do Paciente no Momento do Transplante

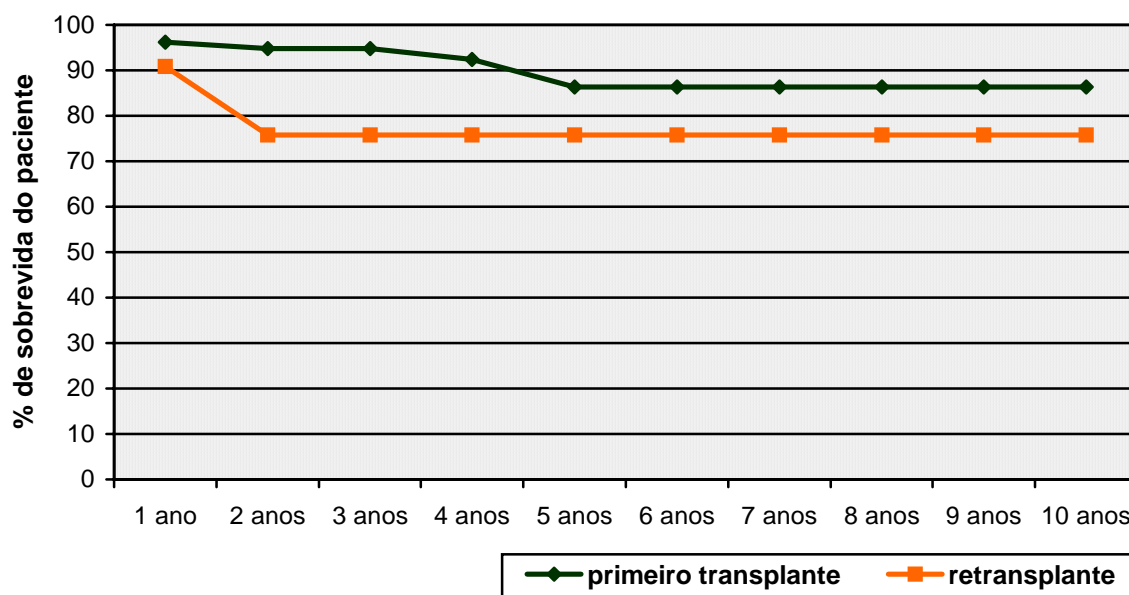
A sobrevida do paciente em 1 e 5 anos para os pacientes com idade de 0 - 4 anos no momento do transplante foi, respectivamente, de 87,50% (n = 7) e 87,50% (n = 0). Nos pacientes com idade entre 10 - 14 anos, a sobrevida em 1 e 5 anos foi, respectivamente, de 97,78% (n = 40) e 84,03% (n = 10). Já para os da faixa de 15 - 17 anos de idade, as taxas foram de 97,06% (n = 29) e 88,24% (n = 10), respectivamente, para 1 e 5 anos. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas várias faixas etárias na sobrevida do paciente ( $\log rank = 1,10$ ;  $p = 0,777$ ). A curva de sobrevida do paciente no primeiro transplante renal correlacionada com a idade do paciente está evidenciada na figura 22.



**Fig. 22** - Curva de sobrevida atuarial do paciente no primeiro transplante renal conforme a idade no momento do transplante

## 5.4.2 - No Retransplante

Nos pacientes que tinham história de transplante renal prévio, a sobrevida em 1 ano (n = 7) foi de 90,91% e a em 5 anos (n = 2) foi de 75,76%. Não foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparada ao primeiro transplante renal ( $\log rank = 2,31$ ;  $p = 0,129$ ). A figura 23 evidencia a curva de sobrevida do paciente no primeiro transplante renal e no retransplante.



## 5.5 - Causas de Óbito Pós-Transplante

### 5.5.1 - No Primeiro Transplante Renal

Um total de 8 óbitos relacionados ao transplante (menos de 3 meses da perda do enxerto) foi observado. A causa principal de óbito nesse grupo foi infecção (62,5%). Outras causas de morte incluíram hiperpotassemia, neoplasia e sangramento, todas com 1 paciente. Quatro pacientes morreram com o enxerto funcionando. As causas de óbito variaram conforme o doador (tabela 12), imunossupressão (tabela 13) e duração do enxerto (tabela 14).

**Tabela 12** - Causas de Óbito Relacionadas ao Transplante x Doador no Primeiro Transplante Renal

Causa de óbito/ doador	Vivo		Cadavérico		Total	
	n	%	n	%	n	%
Infecção	3	60	2	66,7	5	62,5
Sangramento	0		1	33,3	1	12,5
Neoplasia	1	20	0		1	12,5
Hiperpotassemia	1	20	0		1	12,5
Total	5		3		8	

**Tabela 13** - Causas de Óbito Relacionadas ao Transplante x Imunossupressão no Primeiro Transplante Renal

Causa de óbito/ imunossupressão	Convencional		Triplíce		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>INFECÇÃO</b>	2	66,7	3	60,0	5	62,5
Sangramento	0		1	20,0	1	12,5
Neoplasia	1	33,3	0		1	12,5
Hiperpotassemia	0		1	20,0	1	12,5
Total	3		5		8	

**Tabela 14** - Causas de Óbito Relacionadas ao Transplante x Tempo Pós-Transplante no Primeiro Transplante Renal

Causa de óbito/ tempo pós-transplante	≤ a 2 meses		2 - 12 meses		≥ a 1 ano		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Infecção	2	66,7	1	100	2	50	5	62,5
Sangramento	1	33,3	0		0		1	12,5
Neoplasia	0		0		1	25	1	12,5
Hiperpotassemia	0		0		1	25	1	12,5
Total	3	37,5	1	12,5	4	50	8	

### 5.5.2 - No Retransplante

Um total de 2 óbitos relacionados ao retransplante (menos de 3 meses da perda do enxerto) foi observado. As causas foram edema agudo de pulmão em 1 paciente, e hiperpotassemia em outro.

## 5.6 - Situação Atual dos Pacientes

### 5.6.1 - No Primeiro Transplante Renal

Dos 107 primeiros transplantes realizados no período de maio de 1977 a setembro de 1996, 74 (69,2%) permanecem funcionantes. O tempo médio de seguimento foi de 43,39 meses, com mediana de 36,0 meses e desvio padrão de 37,79. O período máximo de acompanhamento foi de 219 meses. Vinte e cinco

pacientes (23,3%) retornaram à diálise e 8 (7,5%) foram a óbito relacionado ao transplante.

Nos pacientes submetidos a imunossupressão dupla (n = 18), 5 (27,8%) mantêm enxerto funcionante, 10 (55,5%) retornaram à diálise e 3 (33,3%) evoluíram para óbito relacionado ao transplante. Já nos pacientes submetidos a imunossupressão tripla (n = 89), 69 (77,5%) estão com o enxerto funcionante, 15 (16,9%) retornaram à diálise e 5 (5,6%) evoluíram para óbito de causa relacionada ao transplante. Esta diferença foi estatisticamente significativa (teste do Qui-quadrado;  $p < 0,001$ ).

A porcentagem de pacientes que mantinham enxerto funcionante não foi estatisticamente diferente nos pacientes que eram submetidos a transplante com doador vivo e doador cadavérico (71,4% *versus* 60,9%; teste do Qui-quadrado;  $p = 0,450$ ). Nos transplantes com doador vivo (n = 84) 60 (71,4%) mantêm enxerto funcionante, 19 (22,6%) retornaram à diálise e 5 (6,0%) faleceram de causa relacionada ao transplante. Nos transplantes com doador cadavérico (n = 23), 14 (60,9%) mantinham o enxerto funcionante, 6 (26,1%) retornaram à diálise e 3 (13,0%) faleceram de causa relacionada ao transplante.

As tabelas 15 e 16 mostram dados referentes à condição atual dos pacientes submetidos ao transplante renal e sua relação com a idade.

**Tabela 15** - Condição Atual dos Pacientes Submetidos ao Primeiro Transplante Renal

Condição	n	%
----------	---	---

ENXERTO FUNCIONANT E	74	69,2
Retorno à diálise	25	23,3
Óbito relacionado ao transplante	8	7,5
Total	107	100

**Tabela 16** - Influência da Idade na Condição Atual do Paciente no Primeiro Transplante Renal

<i>Idade</i>			Retorno à diálise				Total
0-4 anos	6	66,7	2	22,2	1	11,1	9
5-9 anos	14	73,7	4	21,1	1	5,3	19

10-14 anos	30	66,7	11	24,4	4	8,9	45
15-17 anos	24	70,6	8	23,5	2	5,9	34
Total	74	69,2	25	23,3	8	7,8	107

### 5.6.2 - No Retransplante

No grupo de pacientes com história de transplante anterior (n = 11), somente 2 (18,2%) mantêm enxerto funcional. A tabela 17 mostra a condição atual dos pacientes submetidos a retransplante.

**Tabela 17 - Condição Atual dos Pacientes Submetidos a Retransplante**

Condição atual	n	%
ENXERTO FUNCIONANTE	2	18,2
Retorno à diálise	7	63,6
Óbito relacionado ao Transplante	2	18,2
Total	11	100

### 5.7 - Crescimento dos Pacientes

Foi avaliado o crescimento em 36 crianças submetidas a transplante renal com idade inferior a 15 anos. Foram excluídos da análise os pacientes que tinham

menos de 1 ano de tempo de função do enxerto e os portadores de deformidades significativas de membros inferiores que comprometessem uma avaliação correta da altura. A altura foi analisada no período pré-transplante imediato e após 12 (n = 36), 24 (n = 31) , 36 (n = 8), 48 (n = 5) e 60 (n = 6) meses. As crianças foram subdivididas de acordo com a doença básica em 2 grupos: displasia/hipoplasia/uropatia obstrutiva (n = 9) e outras (n = 27). Foi realizada correlação entre o escore z e a função renal (taxa de filtração glomerular calculada através da fórmula de Schwartz) e a dose de prednisona (mg/kg/dia) nos diferentes períodos estudados.

Observou-se que a média de escore z pré-transplante foi de  $-2,529 \pm 0,2389$ . A média desse escore, no primeiro ano, foi de  $-2,3785 \pm 0,2418$ ; no segundo ano,  $-2,7787 \pm 0,2513$ ; no terceiro ano,  $-3,5200 \pm 0,6000$ ; no quarto ano,  $-3,1140 \pm 0,9261$  e no quinto ano  $-2,7567 \pm 0,4375$ . Os pacientes com uropatia obstrutiva, rins displásicos/hipoplásicos, apresentavam maior déficit de crescimento basal do que os portadores de outras patologias (escore z  $-3,5478 \pm 0,4331$  versus  $-2,1893 \pm 0,4331$ , teste t de Student;  $p < 0,01$ ). Observou-se também que os pacientes com idade inferior a 6 anos no momento do transplante apresentavam uma melhor variação no escore z no período de 2 anos. Entretanto, esse dado não foi estatisticamente significativo (0 - 5anos:  $+ 0,58$ ; 6 - 12 anos:  $- 0,288$ ; 13 - 15 anos:  $- 1,2575$ ). Os pacientes que apresentavam déficit maior de altura pré-transplante (escore z  $< - 4$ ) tiveram uma recuperação maior da altura no fim do primeiro ano se comparados com os pacientes com escore z entre  $- 4$  e  $- 2$  e  $> - 2$ . Também não foi observada correlação significativa entre o escore z e a dose de prednisona utilizada, bem como da função renal nos períodos analisados.

A tabela 18 mostra o escore z basal e a variação do escore z 2 anos pós-transplante e sua variação conforme a idade do paciente no momento do trans-



plante.

**Tabela 18** - Correlação de Idade no Transplante e Crescimento Subseqüente

Idade do paciente (anos)	n	Escore z basal (média $\pm$ erro padrão)	Alteração no escore z após 2 anos (alteração média)
2 - 5	5	- 2,262 $\pm$ 0,793	+ 0,58
6 - 12	23	- 2,349 $\pm$ 0,274	- 0,288
13 - 15	8	- 3,2125	- 1,258
Total	36	- 2,529	- 0,250

A tabela 19 evidencia as principais características da população estudada quanto ao sexo, diálise prévia, origem do doador, doença básica e transplante prévio.

**Tabela 19** - Demografia dos Pacientes Estudados quanto ao Crescimento

Variáveis		Pacientes (n)
<b>Sexo</b>	Masculino	21
	Feminino	15
<b>Diálise prévia</b>	Sim	33
	Não	3
<b>Origem do doador</b>	Vivo	25

	Cadavérico	11
<b>Diagnóstico</b>	Rins hipoplásicos, uropatia obstrutiva	9
	Glomeruloesclerose segmentar e focal	5
	Outro	22
<b>Transplante prévio</b>	Sim	2
	Não	34

## 5.8 - Infecções

### 5.8.1 - Infecção e Tempo Pós-Transplante

#### 5.8.1.a - Infecção nos Primeiros Meses Pós-Transplante

As infecções nos primeiros 2 meses incompletos de transplante ocorreram em 34 transplantes (32,1%). Foram excluídos da análise 12 transplantes (5 com ausência de dados no prontuário relacionados à infecção e 7 com enxerto funcionando por menos de 1 mês). A infecção com maior prevalência foi a bacteriana: 25 casos (23,6%), e a com maior incidência foi a urinária: 19 casos (17,9%). As infecções virais não-CMV ocorreram em 8 pacientes (7,5% dos transplantes).

#### 5.8.1.b - Infecção no Período de 2 - 6 Meses Pós-Transplante

Dos 118 transplantes realizados, foram excluídos desta análise 15 pa-

cientes (5 sem dados no prontuário sobre infecção, 10 com enxerto com sobrevida inferior a 2 meses completos). No período de 2 - 7 meses incompletos, foi observada infecção em 41 transplantes (39,8%). Também houve predomínio da infecção urinária: 22 episódios (21,4% dos transplantes); entretanto, houve um aumento da doença viral não-CMV: 17 episódios (16,5% dos transplantes).

### 5.8.1.c - Infecção no Período de 7 - 12 Meses Pós-Transplante

Dos 118 transplantes realizados, foram excluídos 25 (5 sem dados no prontuário, 20 com sobrevida do enxerto ou seguimento inferior a 7 meses).

Nesse período, foram observados 33 episódios de infecção (35,5% dos transplantes). A infecção urinária ocorreu em 15 pacientes (16,1% dos transplantes).

### 5.8.1.d - Infecção Após o Primeiro Ano Pós-Transplante

A maior prevalência de infecção ocorreu após o primeiro ano de transplante (56,2% dos transplantes), fato provavelmente relacionado ao tempo maior de exposição (tempo máximo de seguimento de 19 anos). Nesse grupo, houve um aumento das infecções virais não-CMV: 27 episódios (30,3% dos transplantes). Dos 118 transplantes realizados, foram excluídos da análise 29 pacientes (5 com prontuário incompleto e 24 com sobrevida do enxerto ou tempo de seguimento inferior a

12 meses completos).

Na tabela 20 estão apresentados os dados referentes a infecções pós-transplante. Foram excluídos da análise os pacientes com tempo de seguimento insuficiente e dados incompletos sobre infecção.

**Tabela 20 - Infecções por Período Pós-Transplante**

Tipo de infecção	< de 2 meses (n = 106*)		2 - 6 meses (n = 103*)		7 - 12 meses (n = 93*)		> de 1 ano (n = 89*)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Bacteriana</i>	25	23,6	26	25,2	22	23,7	33	37,1
Protozoário	1	0,9	1	1,0	1	1,1	2	2,2
Fúngica	3	2,8	6	5,8	1	1,1	7	7,9
Infecção por Citomegalovírus	3	2,8	1	1,0	0	0	2	2,2
Viral não-CMV	8	7,5	17	16,5	13	14,0	27	30,3
<i>Infecção urinária</i>	19	17,9	22	21,4	15	16,1	21	23,6
Total	34	32,1	41	39,8	33	35,5	50	56,2

\* número de pacientes analisados

Nos pacientes com enxerto funcionante por período superior a 1 ano e com dados disponíveis a respeito da prevalência de infecção (89 pacientes), não foi observado episódio algum de infecção em 25 (28,1%), assim distribuídos: 3 pacientes (42,85%) do grupo etário de 0 - 4anos (n = 7); 2 pacientes (12,5%) da faixa

de 5 - 9 anos (n = 16); 8 pacientes (20,51%) do grupo etário de 10 - 14 anos (n = 39) e 12 pacientes (44,4%) no grupo 15-17 anos (n = 27) no momento do transplante.

### ***5.8.2 - Influência do Uso de Sulfametoxazol-Trimetoprim na Prevalência de Infecções***

O uso de sulfametoxazol-trimetoprim (STZ-TMP) foi iniciado em 1990 e mantido por 6 meses com a finalidade de prevenir a infecção por *Pneumocistis carinii*. Seu uso diminuiu significativamente as infecções bacterianas no primeiro mês de transplante (teste do Qui-quadrado;  $p < 0,001$ ). No grupo de 79 pacientes que usou STZ-TMP, apenas 11 (13,9%) apresentaram infecções bacterianas no primeiro mês de transplante. Entretanto, no grupo que não o usou (n = 27), a prevalência de infecções bacterianas foi bem maior: 14 (51,9%). O uso de STZ-TMP, contudo, não levou a uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de infecções bacterianas no período de 2 - 6 meses (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,073$ ) e de 7 - 12 meses pós-transplante (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,489$ ). Após o primeiro ano pós-transplante, novamente ele levou a diminuição significativa na prevalência de infecções bacterianas (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,014$ ). Nos 67 pacientes que o usaram, apenas 20 (29,9%) apresentavam infecções bacterianas; no grupo de 22 pacientes que não usou STZ-TMP, 13 (59,1%) apresentavam infecções bacterianas.

A prevalência de infecção urinária (ITU) também foi diminuída com o uso de STZ-TMP, particularmente no primeiro mês e após o primeiro ano de transplante. No grupo de 79 pacientes que usou STZ-TMP, somente 8 (10,1%) apresentavam ITU no primeiro mês de transplante; já nos 27 pacientes que não o usaram, 40,7% apresentavam ITU no primeiro mês de transplante. O uso de STZ-TMP levou a uma diminuição estatisticamente significativa na prevalência de ITU

tanto no primeiro mês pós-transplante (teste exato de Fisher bicaudal;  $p = 0,001$ ) quanto após o primeiro ano de transplante (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,003$ ). Entretanto, seu uso não alterou significativamente a prevalência de ITU nos demais períodos pós-transplante.

### *5.8.3 - Influência da Imunossupressão na Prevalência de Infecção*

O tipo de imunossupressão utilizada não influenciou de maneira significativa na prevalência de infecção em nenhum dos períodos pós-transplante (tabela 21). No primeiro mês pós-transplante, 29 (30,5%) pacientes com imunossupressão tripla ( $n = 95$ ) apresentavam infecção e nos com imunossupressão convencional ( $n = 11$ ), 5 (45,5%) apresentavam infecção (teste exato de Fisher bicaudal;  $p = 0,325$ ). No período de 2 - 6 meses pós-transplante, 6 pacientes (54,5%) com imunossupressão convencional ( $n = 11$ ) e 35 (38,0%) pacientes com imunossupressão tripla ( $n = 92$ ) apresentavam infecção (teste exato de Fisher bicaudal;  $p = 0,339$ ). No período de 7 - 12 meses pós-transplante, a infecção ocorreu em 5 (55,6%) pacientes com imunossupressão convencional ( $n = 9$ ) e em 28 pacientes (33,3%) com imunossupressão tripla (32,9%). Entretanto, também esta diferença não foi estatisticamente significativa (teste exato de Fisher bicaudal;  $p = 0,272$ ). Após o primeiro ano de transplante, 7 pacientes (77,8%) com imunossupressão convencional ( $n = 9$ ) apresentavam infecção e 43 pacientes (53,8%) com imunossupressão tripla ( $n = 80$ ), diferença não significativa estatisticamente (teste exato de

Fisher bicaudal;  $p = 0,289$ ).

**Tabela 21** - Infecções por Período Pós-Transplante e Imunossupressão

Período pós-transplante	Convencional		Tríplice	
	n	%	n	%
< de 2 meses	5	45,5	29	30,5
2 - 6 meses	6	54,5	35	38,0
7 - 12 meses	5	55,6	28	33,3
> de 1 ano	7	77,8	43	53,8
Total	9	81,8	62	66,0

#### 5.8.4 - *Influência da Presença de Hepatopatia na Prevalência de Infecção*

Os pacientes que apresentavam hepatopatia mostraram uma maior prevalência de infecções após o primeiro ano de transplante (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,015$ ). Nesse período, 12 pacientes (85,7%) com hepatopatia ( $n = 14$ ) apresentavam infecção, enquanto que, dentre os 75 pacientes sem história de hepatopatia, 38 (50,7%) apresentavam infecção. Nos demais períodos, não houve diferença significativa na prevalência de infecções no grupo que apresentava hepatopatia e o que não tinha tal alteração. A tabela 22 mostra a prevalência de infecção por período pós-transplante nos pacientes com e sem doença hepática.

**Tabela 22** - Infecções por Período Pós-Transplante e Doença Hepática

Período pós-transplante	Sem hepatopatia		Com hepatopatia	
	n	%	n	%
< de 2 meses	28	31,1	6	37,5
2 - 6 meses	33	37,9	8	50,0
7 - 12 meses	27	34,6	6	40,0
> de 1 ano	38	50,7	12	85,7
Total	58	65,2	13	81,3

### 5.8.5 - Papel da Uropatia Obstrutiva na Prevalência de Infecção Urinária

Analisando a prevalência de infecção urinária nos pacientes que apresentavam uropatia como doença básica, foi observado que, no primeiro mês, não houve diferença significativa entre eles e os que não apresentavam uropatia (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,092$ ). Foi verificado, entretanto, um aumento da prevalência de infecção urinária nos pacientes com uropatia no período de 2 - 6 meses pós-transplante (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,011$ ). Nesse período, 13 (35,1%) pacientes com uropatia ( $n = 37$ ) apresentavam infecção urinária, ao passo que, nos pacientes sem uropatia ( $n = 66$ ), apenas 9 (13,6%) apresentavam infecção urinária. No período de 7 - 12 meses também foi observada diferença significativa na prevalência de infecção urinária (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,015$ ). Nesse período, 10 (27,8%) pacientes com uropatia ( $n = 36$ ) apresentaram infecção urinária, ao passo que nos pacientes sem uropatia ( $n = 57$ ) 5 (8,8%) apresentaram infecção urinária. Após o primeiro ano, não houve



diferença significativa na prevalência de infecção urinária nos pacientes com e sem uropatia (teste do Qui-quadrado;  $p = 0,895$ ). Na Tabela 23 está evidenciada a prevalência de infecção urinária nos pacientes com e sem uropatia conforme o período pós-transplante.

**Tabela 23** - Prevalência de Infecção Urinária por Período Pós-Transplante e Doença Urológica

Período pós-transplante	Infecção urinária			
	Com uropatia		Sem uropatia	
	n	%	n	%
< de 2 meses	10	26,3	9	13,2
2 - 6 meses	13	35,1	9	13,6
7 - 12 meses	10	27,8	5	8,8
> de 1 ano	8	22,9	13	24,1
Total	21	55,3	25	36,8

### 5.8.6 - Influência da Idade no Momento do Transplante na Prevalência de Infecção

Nos pacientes com enxerto funcionante por período superior a 1 ano e com dados disponíveis a respeito da prevalência de infecção ( $n = 89$ ), não foi observado episódio algum de infecção em 25 pacientes (28,1%), assim distribuídos: no grupo etário de 0 - 4 anos ( $n = 7$ ), 3 pacientes (42,85%); na faixa de 5 - 9 anos ( $n = 16$ ), 2 pacientes (12,5%); no grupo etário de 10-14 anos ( $n = 39$ ), 8 pacientes (20,51%) e nos pacientes com idade de 15 - 17 anos no momento do transplante

(n = 27), 12 pacientes (44,4%).

A incidência de infecções (virais e/ou bacterianas) foi estatisticamente diferente nas diversas faixas etárias ( $p = 0,025$ ). O grupo etário de 10 - 14 anos apresentava as taxas mais elevadas de infecção (81,8%); o grupo etário de 15 - 17 anos apresentava taxas mais baixas (50%). Entretanto, não foi possível definir qual a infecção mais prevalente. Na tabela 24, está evidenciado a prevalência de infecção em cada período pós-transplante nas diversas faixas etárias.

**Tabela 24** - Prevalência de Infecção por Período Pós-Transplante e Faixa Etária

Período pós-transplante	0 - 4 anos		5 - 9 anos		10 - 14 anos		15 - 17 anos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< de 2 meses	2	22,2	5	29,4	16	38,1	7	23,3	30	30,6
2 - 6 meses	4	50,0	10	62,5	14	33,3	11	37,9	39	41,1
7 - 12 meses	2	25,0	10	71,4	13	34,2	6	23,1	31	36,0
> de 1 ano	3	37,5	8	57,1	24	64,9	13	54,2	48	57,8
Total	5	55,6	12	75,0	33	78,6	16	53,3	66	68,0

### 5.8.7 - Infecção por Agentes Específicos

#### 5.8.7.a - *Pneumocystis carinii*

Foram observados dois pacientes com infecção por *Pneumocystis carinii* com evolução para óbito em 1 deles.

### 5.8.7.b - Citomegalovírus

Houve infecção por citomegalovírus sintomática em 5 pacientes, uma incidência de 4,23%. Em 2 pacientes, tal infecção ocorreu no primeiro mês pós-transplante; em 2, após o primeiro ano de transplante e em outro paciente no período de 2 - 6 meses pós-transplante. Três pacientes receberam terapêutica com ganciclovir. Nenhum óbito ocorreu nos pacientes que apresentaram doença por citomegalovírus, assim como nenhuma perda de enxerto renal foi observada.

### 5.8.7.c - Varicela

Foram relatados seis casos de varicela (5,0%): três pacientes a desenvolveram um ano após o transplante, um no primeiro mês pós-transplante renal e dois entre o segundo e o décimo-segundo mês pós-transplante renal. Todos eles evoluíram satisfatoriamente e não tiveram perda de enxerto renal. Em um paciente, 1 verificados dois episódios de varicela.

---

## **6 - DISCUSSÃO**

---

---

## 6 - DISCUSSÃO

---

### 6.1 - Características dos Pacientes

#### 6.1.1 - Sexo

Warady e colaboradores (1997) observaram que 59,0% dos pacientes submetidos a transplante renal pediátrico nos Estados Unidos eram de sexo masculino. Na série estudada, também foi observado um número relativamente maior de pacientes de sexo masculino (53,3%), índice que está de acordo com a literatura. Tal predominância deve-se, provavelmente, à maior incidência de malformações urológicas nesses pacientes.

#### 6.1.2 - Raça

No estudo multicêntrico norte-americano de transplante renal pediátrico, foi observado que 65,1% dos pacientes eram de raça branca, ao lado de 15,0% de pacientes de raça negra. No estudo em questão, havia um terceiro grupo, o dos

hispânicos (14,5% dos pacientes), que foi considerado como de raça branca (Warady e colaboradores, 1997).

No Brasil, dos 64 transplantes realizados de janeiro a dezembro de 1993, 34 pacientes (53,12%) eram de raça branca, 2 (3,12%) de raça negra, 12 (18,75 %) de raça mista e em 15 pacientes (23,43%) não foi possível determinar a raça (V Registro de Diálise e Transplante, 1993). A população pediátrica (0 - 17 anos) do Rio Grande do Sul (RS), segundo o censo demográfico de 1991, consiste de 85,7% de raça branca, 13,97% de raça negra/mista e 0,43% de raça indígena, amarela ou não declarada (IBGE, 1996).

Os pacientes de raça branca constituíram, na série em estudo, 86,0% dos pacientes, sendo similar à distribuição racial da população pediátrica no RS. Assim, não foi observada diferença na prevalência de doença renal em fase terminal nos pacientes de raça branca e negra/mista.

### ***6.1.3 - Idade***

Na análise da distribuição etária dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal, observou-se que 73,9% deles (79/107) situavam-se entre 10 - 17 anos de idade, dados semelhantes aos do V Registro Brasileiro de Diálise e Transplante de 1993, onde 75% dos pacientes submetidos a transplante renal pediátrico situavam-se acima dos 10 anos de idade. Na série estudada por Machado, em São Paulo, foi observado que 52,1% dos pacientes tinham idade entre 14 e 17 anos no momento do transplante. Em outros grupos de transplante, como o da Universidade de Pittsburgh, a idade média dos pacientes foi de  $9,8 \pm 4,8$  anos (amplitude: 0,8 - 17,4 anos) (Scantlebury e colaboradores, 1994). Na série de 108 pacientes estudada por Salvatierra e colaboradores (1997), foi observada uma elevada porcentagem de

pacientes com idade inferior a 2 anos (12% do total de transplantes). Na série aqui estudada, a idade média dos pacientes submetidos a transplante renal foi de 11,79 anos, com mediana de 12,0 e desvio padrão de 4,01. Cabe destacar, entretanto que na série aqui estudada, não foi realizado transplante renal em crianças com menos de 2 anos de idade.

#### *6.1.4 - Doador*

Um maior predomínio de doador vivo relacionado (72%) foi observado na série de 108 pacientes estudados na Universidade de Stanford, por Salvatierra e colaboradores (1997). Estes dados são diferentes dos resultados publicados pelo NAPRTCS, onde 46,8% dos transplantes foram com doador vivo e 53%, com doador cadavérico (Warady e colaboradores, 1997). No estudo de Lehnert e colaboradores (1996), desenvolvido na França, 818 dos 915 transplantes pediátricos realizados no período de 1973 a dezembro de 1994 foram com doador cadavérico (89,3%). Outro estudo efetuado em Lyon também evidenciou uma alta prevalência de doador cadavérico (n = 87; 84,46%) (Mahmoud e colaboradores, 1997). Na Universidade de Pittsburgh, também foi observada uma elevada porcentagem de transplantes com doador vivo relacionado (n = 35; 56%); os com doador cadavérico representaram 44% dos transplantes (n = 28) (Scantlebury e colaboradores, 1994). Na série estudada por Kim e colaboradores (1996) na Coreia, a quase totalidade dos transplantes renais pediátricos foram realizados com doador vivo (136 com doador vivo relacionado e 43 com doador vivo não-relacionado), com somente 2 transplantes com doador cadavérico. Nos transplantes renais pediátricos realizados na Universidade de Minnesota, também houve predominância de doador vivo: a porcentagem de transplantes com doador vivo foi maior nos lactentes (88%) (Matas e colaboradores,

1996). Na série de 71 transplantes pediátricos realizados em São Paulo, 30 (42,3%) foram com doador vivo e 41 (57,7%) com doador cadáver (Machado, 1996). O V Registro de Diálise e Transplante de 1993 mostrou que 50% dos transplantes foram com doador cadavérico.

No Registro de Transplante Renal Brasileiro (1987-1993), dentre os 480 transplantes renais em pacientes com menos de 18 anos relatados, 312 (66,25%) foram realizados com doador vivo e 162 (33,75%) com doador cadavérico (Anção e colaboradores, 1996). Na série aqui estudada, 84 (78,5%) transplantes renais primários foram realizados com doador vivo e 23 (21,5%) com doador cadáver. O doador vivo relacionado tem sido o preferido para o transplante renal pediátrico: ele diminui o tempo de espera em diálise e apresenta melhores resultados por ser uma cirurgia eletiva e propiciar melhor compatibilidade imunológica (Garcia e colaboradores, 1997).

### *6.1.5 - Tempo em Diálise*

No estudo multicêntrico norte-americano, foi demonstrado que a média de tempo em diálise nos pacientes submetidos a transplante renal foi de 17 meses (Warady, 1997). Na série aqui estudada, o tempo médio de espera para o transplante nos pacientes em diálise foi de 12,29 meses, com mediana de 8 meses. O tempo médio de espera em diálise nos transplantes com doador cadáver foi significativamente maior que nos transplantes com doador vivo (18,45 meses *versus* 10,63 meses,  $p = 0,008$ ). Nos transplantes com doador vivo, 53,7% esperaram em diálise menos de 12 meses: nos transplantes com doador cadáver, foram 36,4% nesse período. Os dados do V Registro de Diálise e Transplante mostram que 56,25% dos transplantes com doador vivo apresentavam menos de 12 meses em diálise, en-



quanto que, nos pacientes com doador cadáver esse índice foi de 43,75%.

O V Registro Brasileiro de Diálise e Transplante mostrou somente 3/64 (4,69%) de transplantes sem diálise prévia. No estudo multicêntrico norte-americano, 24,4% dos transplantes primários realizados ocorreram sem diálise prévia (Warady, 1997). Neste estudo também foi observado uma maior porcentagem de ausência de diálise prévia entre os pacientes transplantados com doador vivo (35,7% *versus* 16,1%), crianças do sexo masculino (29,6% *versus* 21,1%) e pacientes de raça branca (30,1% *versus* 14%). Mahmoud e colaboradores (1997), ao analisarem os 103 transplantes renais pediátricos realizados em Lyon entre abril de 1987 e dezembro de 1994, observaram uma elevada porcentagem de transplantes sem diálise prévia (n = 40; 39%). O número de transplantes renais sem diálise prévia também foi elevado (30% dos transplantes) na Universidade de Minnesota (Matas e colaboradores, 1996).

Transplante sem diálise prévia, na série aqui estudada, foi observado em 10,6% dos transplantes renais, sendo todos realizados com doador vivo. Se nos adultos o transplante sem diálise prévia está associado com um risco aumentado de não-adesão, nas crianças tal ausência não constituiu fator de risco para não-adesão (Fine e colaboradores, 1994; Katz e colaboradores, 1991).

Salvatierra e colaboradores (1997) têm recomendado transplante renal antes do início da diálise pelos melhores resultados obtidos na sobrevida do enxerto tanto para transplantes com doador vivo quanto cadavérico. A única exceção seriam os lactentes, nos quais um período de diálise peritoneal, nutrição intensa e manejo da doença óssea seria benéfico antes do transplante.

### **6.1.6 - Doença Básica**

De acordo com o V Registro de Diálise e Transplante de 1993, a principal causa de IRC nos pacientes até 17 anos de idade submetidos a transplante renal foi GNC (44%), seguindo-se anomalias urológicas, com 31% dos casos, e patologias hereditárias, com 9% dos casos. Em 7,5% dos pacientes não foi identificada a etiologia da IRC. Na série estudada na Escola Paulista de Medicina por Machado (1996), as glomerulopatias foram responsáveis por 53,5% dos casos; as patologias urológicas, como válvula de uretra posterior, refluxo vesico-ureteral, bem como malformações de trato urinário, foram causa de IRC em 25,3% dos casos; as patologias hereditárias foram responsáveis por 9,8%. Na mesma série, não houve significância entre os 3 grupos etários (3 - 8; 9 - 14 e 15 - 17 anos) na etiologia da IRC, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes no grupo de faixa etária menor.

Rigden e colaboradores (1994) analisou as crianças transplantadas no Guy's Hospital de Londres e observou que a distribuição proporcional da doença renal básica tem sido modificada com o tempo principalmente como resultado do número aumentado de crianças mais jovens que estão sendo tratadas. Nesse mesmo estudo foi observado que 75% das crianças que foram transplantadas no período de 1983-87 tinham uma causa pré-natal.

A tabela 25 sumariza as causas de IRC de dois estudos multicêntricos (EDTA e NAPRTCS) e uma série da Suécia comparando com os dados estudados na ISCMPA. Na série aqui estudada, as patologias urológicas, incluindo válvula de uretra posterior, refluxo vesico-ureteral, bexiga neurogênica, estenose de junção uretero-vesical e estenose de uretra, foram causa de IRC em 37,3% dos casos. Considerando que o refluxo vésico-ureteral e a uropatia obstrutiva são anormalidades congênitas, foi observado, similar a literatura, que

aproximadamente 52,2% das crianças que necessitam terapia de substituição da função renal apresentam uma causa pré-natal, a qual têm implicações para aconselhamento genético, diagnóstico antenatal e pesquisa futura. Comparada à literatura apresentamos uma menor incidência de doenças familiares/hereditárias.

**Tabela 25 - Causas Mais Comuns de Doença Renal em Fase Terminal**

<b>Doenças</b>	<b>NAPRTCS (Warady, 1997)</b>	<b>EDTA (Brunner, 1988)</b>	<b>SUÉCIA (ESBJORNER, 1990)</b>	<b>SANTA CASA DE PORTO ALEGRE</b>
Glomerulonefrites	21,7	25,8	9,6	25,1
GESF	11,6	6,8	4,1	8,4
Outras glomerulonefrites	10,1	19,0	5,5	16,7
Pielonefrite/nefrite tubulo intersticial	24,5	24,2	24,9	42,9
Uropatia obstrutiva	16,5	10,8	17,8	14,9
Refluxo vesico-ureteral	5,7	7,8	5,0	22,4
Outras causas	2,3	5,6	2,1	5,6
<b>Nefropatia familiar/hereditária</b>	<b>13,4</b>	<b>15,6</b>	<b>27,5</b>	<b>9,3</b>
Doença renal policística	2,7	1,6	7,5	-
Nefronoftise	2,6	6,3	11,0	1,9
Nefrite hereditária com surdez	-	1,6	0,7	5,6
Outras nefrites hereditárias	2,0	0,6	3,4	-
Cistinose	2,5	3,2	1,4	0,9
Oxalose primária	0,8	0,9	-	-
Síndrome Nefrótica Congênita	2,8	-	1,4	0,9
Outras causas	-	1,4	2,1	-
<b>HIPOPLASIA/DISPLASIA</b>	<b>19,4</b>	<b>13,5</b>	<b>23,1</b>	<b>5,6</b>
Aplasia/displasia/Hipoplasia	16,4	10,9	21,0	5,6
Síndrome de Prune-Belly	3,0	0,8	2,1	-
Outras causas	-	1,8	-	-
<b>DOENÇAS MULTISSISTÊMICAS</b>	<b>7,6</b>	<b>10,2</b>	<b>8,3</b>	<b>6,5</b>
Lupús eritematoso sistêmico	-	0,8	2,1	-
Púrpura de Henoch-Schönlein	-	2,4	2,1	0,9

Síndrome hemolítico-urêmica	2,7	4,8	2,7	5,6
Doenças imunológicas sistêmicas	4,7	-	-	-
Outras	0,2	2,2	1,4	-
<b>DOENÇAS VASCULARES RENAIIS</b>	2,0	1,6	3,5	-
<b>MISCELÂNEA</b>	6,6	3,5	2,8	0,9
Tumor renal	0,6	0,7	0,7	0,9
Síndrome de Drash	0,5	-	1,4	-
Outros	5,5	2,8	0,7	-
<b>CAUSA DESCONHECIDA</b>	4,4	3,3	0,7	7,5

### 6.1.7 - Transfusões Prévias ao Transplante

Mahmoud e colaboradores (1997) evidenciaram uma elevada porcentagem de transfusões nos pacientes submetidos a transplante: nos pacientes sem história de diálise prévia, 78% haviam sido transfundidos antes do transplante; já nos com diálise prévia, o índice foi de 92,5% ( $p < 0,05$ ). Machado (1996) também encontrou um número pequeno de pacientes que nunca haviam sido transfundidos antes do transplante (4/71; 5,6%). As transfusões sangüíneas pré-transplante, utilizadas na década passada com a finalidade de imunomodular o receptor, resultaram em menor incidência e severidade de episódios de rejeição e perdas de enxerto (Black e colaboradores, 1991). Entretanto, com a introdução da ciclosporina em 1985, as transfusões deixaram de ser utilizadas de rotina em vista dos resultados melhores obtidos com o uso dessa substância como imunossupressor e da associação da transfusão aos riscos de sensibilização e transmissão de infecção (hepatite e AIDS ) (Black e colaboradores, 1991).

A idade parece ser um dos fatores que aumentam o risco de sensibilização do paciente: em comparação com os adultos, as crianças apresentam 4 a 5 vezes mais risco de produzir anticorpos anti-HLA em resposta a transfusões de sangue (Scornik e colaboradores, 1994). Segundo esse autor, tal observação pode ser explicada por uma maior reatividade imunológica observada em crianças.

Com o emprego de eritropoietina recombinante humana, disponível desde 1990 para uso rotineiro, foi possível diminuir significativamente a necessidade de transfusões sanguíneas nesse grupo de pacientes, diminuindo, dessa forma, o número de pacientes hipersensibilizados (Mourad e colaboradores, 1992).

Na série aqui estudada, 35% dos pacientes nunca receberam transfusão, 46,7% receberam menos de 5 e 17,8 % haviam feito 5 ou mais transfusões.

### *6.1.8 - Hepatopatia Prévia ao Transplante*

A hepatite pelo vírus C é a principal causa de doença hepática no paciente em diálise e transplante. A prevalência de anti-HCV e HCV RNA em receptores de enxerto renal é de 10-40%. A soropositividade para anti-HCV correlaciona-se positivamente com o número de transfusões e o tempo em diálise (Jonas e colaboradores, 1992). Geralmente, ocorre pobre correlação entre os níveis séricos de transaminases e o estado de replicação viral ou extensão de injúria histológica (Roth, 1996). O uso de rotina, nos pacientes com IRC, de vacina anti-hepatite B parece diminuir o risco dessa hepatite. Entretanto, é conhecido que os pacientes com IRC, por apresentarem uma resposta imunológica diminuída com uma menor produção de anticorpos, necessitam de dose mais elevada. Apesar do uso da vacina, ainda permanece uma prevalência elevada de hepatite B nos pacientes com doença renal em fase terminal. O estado de carreador crônico de HbsAg foi observado em 52 dos 141 (37%) receptores de transplante renal (idade de 4,5 - 20 anos) na França (Gregorio e colaboradores, 1994). Há poucos dados sobre marcadores virais para hepatite B e C na população pediátrica. Na Polônia, a prevalência de hepatite B e C em pacientes transplantados renais é elevada (26% e 55%, respectivamente) (Lao e

colaboradores).

Na presente série, foi observada a presença de marcadores positivos para hepatite B e/ou C em 15 pacientes (14,0%). Nenhum dos pacientes estudados evoluiu para insuficiência hepática até o momento. Foi observado que 5/15 pacientes apresentavam sorologia positiva para hepatite B e 6/15 sorologia para hepatite C.

### **6.1.9 - Imunossupressão**

Na grande maioria dos centros de transplante, a imunossupressão utilizada até 1985 constava de prednisona e azatioprina. Em Minneapolis, a globulina natilinfocítica era associada à prednisona e à azatioprina (Mattas e colaboradores, 1996). Alguns autores, como Salvatierra e colaboradores (1997) têm utilizado a imunossupressão tríplice (prednisona, azatioprina e ciclosporina), reservando o uso de imunossupressão seqüencial para pacientes sensibilizados ou para aqueles submetidos a retransplante. Nesse grupo, 60% dos pacientes transplantados haviam recebido terapia com indução com anticorpos. No grupo de pacientes estudados por Johnson e colaboradores (1996), a imunossupressão consistiu de monoterapia com ciclosporina, tendo a terapia tríplice sido reservada para os pacientes que tinham função retardada do enxerto, intolerância à ciclosporina ou dificuldade de manter níveis adequados de ciclosporina devido a uma absorção prejudicada. O protocolo utilizado em Lyon por Mahmoud e colaboradores (1997) incluiu globulina antitimócito derivada de coelho, azatioprina, prednisona e uso tardio de ciclosporina. Na Universidade de Pittsburgh, a imunossupressão principal era feita com a ciclosporina em 52% dos pacientes ou o FK 506, utilizado nos 48% restantes (Scantlebury, 1994). Em alguns casos isolados de hepatopatia secundária à azatioprina, tem sido usado o mofetil micofenolato com bons resultados. A maior parte dos serviços de trans-

plante nos Estados Unidos e Canadá têm utilizado a imunossupressão seqüencial (Warady, 1997).

Os 18 pacientes (16,8 % do total de pacientes) transplantados antes de 1986 fizeram uso de imunossupressão convencional (prednisona e azatioprina). A ciclosporina começou a ser utilizada apenas a partir de 1986 (n = 89). Na presente série, devido ao custo elevado, o OKT3 foi reservado para tratamento de rejeição corticorresistente. A imunossupressão seqüencial não tem sido utilizada em nosso meio em vista do custo e risco elevado de doença por citomegalovírus.

#### *6.1.10 - Presença de Hipertensão*

No relato do NAPRTCS, foi observado que a prevalência de hipertensão prévia ao transplante foi de 46 e 50%, respectivamente, para doador vivo relacionado e cadáver. Os pacientes submetidos a transplante com doador cadáver necessitaram de uso de medicação anti-hipertensiva após o transplante em maior proporção que os pacientes submetidos a transplante com doador vivo relacionado. No primeiro mês pós-transplante, 70% dos pacientes necessitavam medicações anti-hipertensivas, 28% recebiam uma única medicação e o restante, uma combinação de drogas. Nesse mesmo estudo (Baluarte e colaboradores, 1994), não foi observada diferença significativa na pressão arterial conforme a terapia imunossupressora utilizada.

Na série estudada, foi observado que 55,6% dos pacientes submetidos ao primeiro transplante renal apresentavam hipertensão. Entretanto, 20,8% dos pacientes tornaram-se normotensos após o transplante e 21,4% dos pacientes que eram normotensos previamente ao transplante ficaram hipertensos.

#### *6.1.11 - Ocorrência de Rejeição Aguda*

As crianças são mais vulneráveis a episódios de rejeição aguda que os adultos. A incidência de rejeição aguda no transplante renal, segundo a literatura, varia de 14 - 68%. Em alguns estudos (Machado, 1996; Salvatierra e colaboradores, 1997; Scantlebury e colaboradores, 1994; Warady e colaboradores, 1997; Matas e colaboradores, 1996), têm sido observadas taxas mais elevadas de rejeição aguda para os transplantes realizados com doador cadáver.

Na série de 108 transplantes relatados por Salvatierra e colaboradores (1997), foi observada uma taxa extremamente baixa de episódios de rejeição aguda: 14% e 19% dos transplantes com doador vivo relacionado tiveram pelo menos um episódio de rejeição aguda em 1 e 2 anos respectivamente. Já nos pacientes com doador cadavérico, a incidência de rejeição, nesses mesmos períodos, foi de 32% e 44%.

Machado (1996) evidenciou taxas de rejeição aguda de 70,7% *versus* 53,3%, respectivamente, para doador cadáver e vivo. A incidência de rejeição nos pacientes transplantados na Universidade de Pittsburgh foi de 46%: os pacientes com doador cadavérico apresentavam taxas mais elevadas de rejeição (64%) que os pacientes submetidos a transplante renal com doador vivo relacionado (31%) ( $p = 0,01$ ) (Scantlebury e colaboradores, 1994). Segundo o relato do NAPRTCS, o risco cumulativo para o primeiro episódio de rejeição é similar para doador vivo e cadavérico nas primeiras semanas pós-transplante. Após o primeiro mês, contudo, tal risco parece ser maior para receptor de doador cadavérico. A rejeição aguda apresentou uma incidência de 68% ( $n = 148$ ) nos pacientes pediátricos transplantados na Universidade de Minnesota (Matas e colaboradores, 1996). Nesse grupo, a rejeição foi mais comum nos transplantes com doador cadavérico



(82%) que nos receptores de doador vivo (62%) ( $p = 0,0002$ ).

A rejeição aguda, na série em estudo, foi definida clinicamente (aumento de creatinina, febre, dor no local do enxerto). Na presente série, 67% das crianças que se submeteram ao primeiro transplante renal apresentaram algum episódio de rejeição aguda. Nos transplantes renais com doador cadáver, em concordância com a literatura, foi observada uma taxa mais elevada de rejeição quando comparada aos transplantes com doador vivo (75% *versus* 65%).

A incidência maior de rejeição aguda no grupo de crianças mais jovens pode ser explicada por uma maior resposta imune (Evans e colaboradores, 1994; Ettenger e colaboradores, 1987), pela dificuldade de diagnosticar rejeição aguda (Bunchman e colaboradores, 1990) e, finalmente, por uma absorção prejudicada e/ou um metabolismo acelerado de drogas imunossupressoras, principalmente a ciclosporina (Ettenger e colaboradores, 1996). No entanto, no estudo multicêntrico norte-americano foi observado que os lactentes não apresentam, na verdade, uma maior taxa de rejeição, mas um retardo no diagnóstico de rejeição, visto que até mesmo um pequeno aumento da creatinina nessa população já pode representar um estágio avançado e até mesmo irreversível de rejeição (Tejani e colaboradores, 1995).

Segundo Warady e colaboradores (1997), pacientes mais jovens têm resultados piores tanto com doador vivo quanto com doador cadavérico. Os pacientes que têm maior risco de rejeição tardia, isto é, após o primeiro ano de transplante, são pacientes não-brancos e com mais de 6 anos. Uma ou mais compatibilidades de antígeno HLA - DR entre o doador e o receptor podem diminuir o risco dessa rejeição. O sexo do receptor, origem do doador e dose de ciclosporina não influenciam no risco de rejeição tardia. Warady não observou aumento significativo na taxa de rejeição na população de faixa etária

inferior. Ao contrário, no grupo etário de 0 - 4 anos, foi observada uma incidência mais elevada de ausência de rejeição.

A resposta ao tratamento da rejeição os transplantes renais com doador vivo e cadáver foi similar conforme relatado pelo último estudo multicêntrico norte- -americano de transplante renal pediátrico. Os episódios de rejeição, segundo Warady e colaboradores (1997), foram completamente revertidos em 52% dos receptores de doador vivo, parcialmente revertidos em 40% e resultaram em perda do enxerto ou óbito em 4% dos casos. Os resultados foram um pouco piores para receptores de enxerto cadavérico, que registraram reversão completa em 49%, reversão parcial em 45% e perda do enxerto ou óbito em 6%.

Na série relatada por Machado (1996), 25% dos pacientes submetidos a transplante renal com doador vivo que apresentavam episódios de rejeição aguda perdiam o enxerto por rejeição aguda celular; os pacientes submetidos a transplante com doador cadáver apresentavam resultados similares, com 20% de perdas de enxerto nos pacientes que apresentavam rejeição aguda.

Na série em estudo, foi observado que nos transplantes realizados com doador vivo que apresentavam rejeição aguda, observou-se resposta completa (retorno ao nível basal de creatinina) ao corticóide endovenoso em 81,8%, resposta parcial (melhora na função do enxerto, mas sem retorno ao nível basal de creatinina) em 12,7% e perda de enxerto em 5,5% dos casos. Já nos pacientes com doador cadavérico, os resultados foram piores: resposta completa ao corticóide em 66,7%, parcial em 13,3% e perda do enxerto em 20% dos casos.

## 6.2 - Sobrevida do Enxerto

### 6.2.1 - *Influência da Imunossupressão*

A introdução da ciclosporina em 1978 e seu uso rotineiro a partir de 1985 permitiram uma melhor sobrevida do enxerto. Há poucos estudos comparando os efeitos da ciclosporina e azatioprina na população pediátrica. Os dados do registro europeu do EDTA (Broyer e colaboradores, 1993) mostram uma melhora em 15% na sobrevida do enxerto em 5 anos quando se comparam os transplantes realizados antes e após primeiro de janeiro de 1985 (início de uso de ciclosporina). Essa melhora tem sido verificada tanto para transplantes com doador vivo como cadáver. Apesar da nefrotoxicidade da ciclosporina, a função do enxerto a longo prazo medida pelo clearance do iotalamato não foi significativamente diminuída nos pacientes que receberam imunossupressão tríplice (azatioprina, prednisona e ciclosporina) em comparação ao grupo que usou somente azatioprina e prednisona (Williams e colaboradores, 1994).

A sobrevida do enxerto em 5 anos, em crianças coreanas (Kim e colaboradores, 1996) submetidas a transplante renal tratadas com prednisolona e azatioprina (51%), foi relativamente menor nas pacientes tratadas com prednisolona e ciclosporina (72,7%) e com prednisolona, azatioprina e ciclosporina (60,9%).

Tejani e colaboradores (1995) observaram que a sobrevida do enxerto em 2 anos para transplantes de doador vivo e cadavérico aumentou de 65%, em 1987, para 82% em 1992. Os fatores que podem estar associados com esta melhora são o uso mais freqüente de terapia de indução com anticorpos anti-células T, o uso

aumentado de ciclosporina pós-transplante, a elevação da dose de manutenção de ciclosporina, uso diminuído de transfusões de rotina antes do transplante e diminuição do uso de doadores cadavéricos jovens.

Na série aqui estudada, os pacientes submetidos à imunossupressão convencional (prednisona e azatioprina) apresentaram sobrevida do enxerto significativamente menor em comparação aos tratados com imunossupressão tríplice. A sobrevida do enxerto em 1 ano após a introdução da ciclosporina melhorou, passando de 72,22% para 89,74%. Os pacientes submetidos à imunossupressão convencional apresentaram também uma maior porcentagem de perdas do enxerto (72,22%) quando comparados aos submetidos à imunossupressão tríplice (22,4%). Cabe salientar, que os pacientes com imunossupressão convencional apresentavam maior tempo de acompanhamento (mais de 10 anos de seguimento). Apesar de esses transplantes apresentarem um número proporcionalmente maior de perdas do enxerto, a maior parte foi perdida após o primeiro ano de transplante, tanto para os transplantes com imunossupressão convencional como os com a tríplice (61,5% *versus* 55,0%).

### ***6.2.2 - Influência do Doador***

No último estudo multicêntrico norte-americano (Warady e colaboradores, 1997), foi demonstrado que a sobrevida do enxerto para doador vivo foi de 90,5%, 86,5% e 75,5% em 1, 2 e 5 anos, respectivamente. As sobrevidas comparáveis para doador cadavérico foram de 78,2%, 72,2% e 59,1% nos mesmos períodos. Apesar da melhora da imunossupressão, a sobrevida do enxerto continua a ser mais eleva-

da em transplantes com doador vivo. Nesse último estudo multicêntrico norte-americano, foram observados vários fatores de risco associados com falha de enxerto. Para transplantes com doador vivo, os fatores de risco seriam: idade do receptor menor que 2 anos, raça negra e mais que 5 transfusões prévias. Para transplantes com doador cadavérico, os fatores de risco seriam: idade do receptor menor que 2 anos, idade do doador menor que 6 anos, ausência de uso de ALG/ATG/OKT3 no momento do transplante e mais que 5 transfusões prévias. Nos transplantes com doador cadáver, a raça do receptor, tempo de isquemia fria e diálise anterior não foram considerados fatores de risco para perda de enxerto (Warady e colaboradores, 1997).

Em um estudo colaborativo organizado pela Sociedade Francesa de Nefrologia Pediátrica, foi observado que a sobrevida do enxerto em 1 e 3 anos foi superior nos transplantes com doador vivo (88%) comparada aos com doador cadáver (83% e 74%) (Guyot, 1994).

Na série aqui estudada, observou-se que os transplantes realizados com doador cadavérico apresentaram uma proporção maior de perdas de enxerto (39,13% *versus* 28,57%). Além disso, as perdas havidas nos transplantes com doador cadavérico foram mais precoces: 44,4% delas ocorreram nos primeiros 2 meses pós-transplante. Já nos pacientes submetidos a transplante com doador vivo, 66,7% das perdas ocorreram após o primeiro ano pós-transplante. As taxas de sobrevida do enxerto foram, para receptores de enxerto de doador vivo, 90,31%, 87,40% e 60,83%, respectivamente, para 1, 2 e 5 anos; para os transplantes com doador cadavérico, elas foram, nesses mesmos períodos, de 73,91%, 63,6% e 42,64%. Em concordância com a literatura, também foi observado que a sobrevida do enxerto foi maior nos transplantes com doador vivo, apesar de não ter havido significância estatística ( $p = 0,0825$ ). O tamanho restrito da amostra explicaria a ausência de significância. Devido ao

número reduzido de transplantes não foi possível determinar os fatores de risco para perda de enxerto nos transplantes com doador vivo e cadáver.

### *6.2.3 - Influência da Raça*

No estudo multicêntrico norte-americano (Warady e colaboradores, 1997), foi observado que os pacientes de raça negra apresentaram pior sobrevida do enxerto que os demais nos transplantes com doador vivo relacionado (88% *versus* 79%), o que não ocorreu nos transplantes com doador cadavérico (79% *versus* 74%). Assim, a raça negra constituiu um fator de risco para perda de enxerto nos transplantes com doador vivo (risco relativo: 1.9;  $p < 0,001$ ).

Schulman e colaboradores (1992) analisaram o efeito da raça em 160 transplantes realizados no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1989, dos quais 111 eram brancos (69%) e 49 não-brancos (39 africano-americano, 7 latino-americanos, 1 indiano, 1 cambodiano, 1 jordaniano). Nesse estudo, a sobrevida do enxerto foi significativamente pior nos não-brancos em comparação à dos brancos ( $p < 0,05$ ). Enquanto nenhuma diferença foi encontrada entre brancos e

não-brancos nos transplantes cadavéricos realizados antes de 1985, a partir desse ano os não-brancos passaram a ter sobrevida do enxerto significativamente pior a partir de 1985: 72% *versus* 59% para 1 ano e 61% *versus* 24% para 3 anos em brancos e não-brancos, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Os autores concluem que os maus resultados da sobrevida do enxerto na população de não-brancos seriam decorrentes de uma menor compatibilidade de HLA nesses pacientes.

Outros autores, como Schurman e colaboradores (1997), também mostraram resultados piores com o transplante em pacientes da raça negra. No estudo, que envolveu 30 transplantes realizados em pacientes de cor negra (80% doador cadavérico), a sobrevida do enxerto em 1 ano foi de 48%, e nenhum transplante sobreviveu mais que 5 anos.

Koyama e colaboradores (1994) observaram o efeito da raça em 20.199 transplantes (14.917 brancos e 5.282 negros) realizados nos Estados Unidos no período 1987-1991. Eles constataram que, mesmo com boa compatibilidade HLA, esses pacientes apresentavam meia-vida do enxerto significativamente pior que os pacientes da raça

branca. Tais efeitos foram mais pronunciados no grupo etário de 16 - 30 anos.

Na série aqui estudada, não se evidenciou diferença na sobrevida do enxerto entre os receptores de raça branca e negra ( $p > 0,05$ ). A sobrevida do enxerto em 1 e 5 anos para pacientes de raça branca foi, respectivamente, de 86,82% e 59,95%, enquanto que, nos pacientes de raça negra, ela foi, respectivamente, de 86,67% e 45,40%. A falha em demonstrar uma sobrevida do enxerto melhor em pacientes de raça branca provavelmente se deve ao número reduzido de pacientes estudados.

#### *6.2.4 - Influência do Número de Transfusões*

O estudo multicêntrico norte-americano (Warady e colaboradores, 1997) demonstrou que mais de 5 transfusões prévias ao transplante constituíram um fator de risco para perda de enxerto renal tanto para transplantes com doador vivo (risco relativo: 1,7;  $p < 0,001$ ) quanto para doador cadavérico (risco relativo: 1,37;  $p < 0,001$ ).



Já Machado (1996) não encontrou diferença estatisticamente significativa na sobrevivência do enxerto entre os pacientes submetidos a 5 ou menos transfusões e aqueles com mais de 5 ( $p = 0,49$ ).

Na série aqui estudada, a sobrevivência do enxerto nos pacientes que não haviam sido transfundidos antes do transplante foi de 89,31% e 69,04%, respectivamente, em 1 e 5 anos. Nos pacientes com história prévia de transfusões, os resultados foram piores: sobrevivência em 5 anos de 50,05% e 60,79%, respectivamente, para pacientes com 1 - 4 transfusões e cinco ou mais. Entretanto, essa diferença constatada não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0925$ ); o que, provavelmente, se deve ao número reduzido de pacientes em cada subgrupo.

### *6.2.5 - Influência da Idade do Paciente*

A influência da idade do doador e do receptor na evolução do enxerto é controversa. No último relatório do EDTA (Broyer e colaboradores, 1993), a sobrevivência do enxerto cadavérico foi significativamente pior nos receptores com idade inferior a 5 anos. Essa diferença não ocorreu para

os enxertos com doador vivo; entretanto, o número de pacientes com idade inferior a 5 anos foi muito pequeno para permitir uma comparação válida. Um relato multicêntrico recente (Warady e colaboradores, 1997) concluiu que receptor com menos de 2 anos era um fator de risco independente para os resultados do transplante renal: doador vivo (risco relativo: 1,4;  $p = 0,08$ ) e doador cadavérico (risco relativo: 2,03;  $p = 0,001$ ). Já Salvatierra e colaboradores (1997) mostraram resultados excelentes com transplante renal em pacientes com menos de 2 anos de idade, com nenhum relato de trombose vascular e necrose tubular aguda.

Briscoe e colaboradores (1992) analisaram os resultados do transplante renal em 22 pacientes com menos de 2 anos de idade. Observaram diferença significativa na sobrevida do enxerto em 1 ano para os pacientes com doador cadavérico (38% *versus* 73%) quando comparada aos com idade de 2 - 18 anos. Entretanto, nos pacientes com doador vivo relacionado, não foi constatada diferença significativa nessas duas faixas etárias. No estudo desses autores, também se constatou que os pacientes com menos de 2 anos de idade perdem mais rapidamente o enxerto

renal (menos de 7 meses).

Em estudo realizado em Hannover com 52 crianças de menos de 6 anos no momento do transplante, a sobrevida do enxerto em 1 e 5 anos foi, respectivamente, de 82% e 78% (Neipp e colaboradores, 1995). Mas Matas e colaboradores (1996), ao analisar a sobrevida do enxerto nos pacientes submetidos a transplante renal na Universidade de Minnesota, não evidenciou diferença significativa relacionada à idade.

Na série aqui estudada, a sobrevida do enxerto em 1 ano foi de 77,78% para pacientes de 0 - 4 anos; de 84,21% para os de 5 - 9 anos; de 88,83% para os de 10 - 14 anos; e de 88,03% para os de 15 - 17 anos. Apesar de as taxas de sobrevida do enxerto terem sido superiores no grupo etário com mais de 5 anos, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,8782$ ), fato motivado, provavelmente, pelo número restrito de pacientes em cada subgrupo. Cabe destacar, contudo, que nos pacientes com idade de 0 - 4 anos e de 5 - 9 anos, as perdas de enxerto ocorriam mais precocemente (60% dentro do primeiro mês pós-transplante) que nos demais.

### *6.2.6 - Influência da Identidade HLA*

O efeito da compatibilidade para antígenos HLA na sobrevida do enxerto tem sido bem documentado em vários estudos. O grupo europeu de transplante (eurotransplante) tem

mostrado diferença de 12% na sobrevida do enxerto nos pacientes de acordo com as compatibilidades HLA-DR, as quais teriam maior impacto na sobrevida do enxerto no primeiro ano pós-transplante (Thorogood e colaboradores, 1992). Em uma revisão retrospectiva de transplante renal pediátrico realizada por Barocci e colaboradores (1996), observou-se que compatibilidade completa no loco HLA-DR está associada a uma sobrevida do enxerto de 100%; com uma única incompatibilidade, a sobrevida do enxerto diminui para 79% e, com duas, ela cai para 59% (Barnett e colaboradores, 1997). Outros antígenos leucocitários, como o HLA-B, têm importância na sobrevida do enxerto a longo prazo (3 ou mais anos) (Thorogood e colaboradores, 1992). Já no estudo de Kim e colaboradores (1996) realizado com crianças coreanas submetidas a transplante renal, não foi observada diferença significativa na sobrevida do enxerto conforme o grau de compatibilidade HLA.

No presente estudo, não foi observada diferença significativa na sobrevida do enxerto entre os transplantes com doador vivo HLA- idêntico, haplo-idêntico e distinto ( $p = 0,8030$ ). A falha em demonstrar uma melhor sobrevida do

enxerto nos pacientes HLA-idênticos deve-se ao número reduzido de pacientes HLA-idênticos. Cabe, no entanto, salientar que a maioria (80,9%) dos transplantes renais com doador vivo feitos no Serviço de Transplante Renal Pediátrico da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre foram realizados com o pai ou mãe, portanto, doadores háplo-idênticos.

### *6.2.7 - Influência do Número de Episódios de Rejeição Aguda*

Um estudo multicêntrico realizado por Tejani e colaboradores (1996) evidenciou que rejeição aguda (risco relativo = 3,1;  $p < 0,001$ ) e mais que dois episódios de rejeição aguda (risco relativo = 4,3;  $p < 0,001$ ) constituíram os fatores mais comuns correlacionados com rejeição crônica e perda de enxerto.

Outros estudos, como o realizado por Birck e colaboradores (1997), demonstraram que a sobrevida do enxerto em 1, 2 e 5 anos foi significativamente melhor nos pacientes que não apresentaram episódios de rejeição (100%, 100% e 100%), em comparação aos com mais de um

desses episódios, que apresentaram sobrevida do enxerto significativamente pior: 79%, 60% e 34%, respectivamente, nos mesmos períodos.

Na presente série, foi observado que, nos pacientes que não tinham apresentado episódio de rejeição aguda, a sobrevida do enxerto em 1, 2 e 5 anos foi, respectivamente, de 97,06%, 93,33% e 70,48%; nos pacientes que haviam apresentado um desses episódios, ela foi, respectivamente, de 83,46%, 80,93% e 55,90%. A sobrevida do enxerto não foi estatisticamente diferente nos pacientes com ou sem episódio de rejeição ( $p = 0,2273$ ). Além disso, não foi observada uma correlação entre o número de episódios de rejeição e a sobrevida do enxerto. Entretanto, observou-se que os pacientes que apresentavam uma resposta parcial a terapia anti-rejeição tinham sobrevida significativamente menor do enxerto quando comparado aos pacientes que normalizaram a creatinina com a terapia anti-rejeição ( $p < 0,05$ ).

### *6.2.8 - Influência da Hepatopatia*

Sengar e colaboradores (1989)

documentaram que os pacientes transplantados renais com hepatite viral crônica apresentaram taxa de sobrevida do enxerto significativamente melhor que os pacientes controle. Visto que o vírus da hepatite também infecta células mononucleares do sangue periférico, é aceitável que ele suprima a resposta imune e contribua para a melhora da sobrevida do enxerto; entretanto, o vírus aumenta o risco de óbito por infecção. Um estudo polonês (Durlík e colaboradores, 1996) não mostrou diferença significativa nos pacientes com e sem marcadores positivos para hepatite B ou C, mas o período de seguimento foi curto.

Na série aqui estudada, a presença de hepatopatia não influenciou de maneira significativa na sobrevida do enxerto. A sobrevida do enxerto em 1, 2 e 5 anos foi similar nos pacientes com e sem hepatopatia (100%, 92,86%, 46,43% *versus* 84,64%, 80,66%, 57,94%).

### *6.2.9 - Sobrevida do Enxerto em Retransplante*

Certos autores, como Schurman e colaboradores (1997), observaram que a sobrevida

do enxerto a curto prazo (1 ano) nos retransplantes foi similar à dos transplantes primários; entretanto, a sobrevida a longo prazo (meia-vida do enxerto) para transplantes primários foi significativamente maior: 17,8 anos *versus* 5,0 anos ( $p < 0,001$ ). Tejani e colaboradores (1996), ao analisar os fatores envolvidos na sobrevida do segundo transplante renal em crianças, observaram que a sobrevida do enxerto em 6, 12, 24, 36 e 60 meses para retransplante com doador cadavérico foi, respectivamente, de 79%, 74%, 68%, 60% e 47%; no primeiro transplante, os índices respectivos foram de 83%, 79%, 74%, 69% e 62% ( $p < 0,01$ ). Essa diferença não foi estatisticamente significativa para transplantes com doador vivo relacionado. O fator preditivo de falha de enxerto no retransplante seria, segundo os autores, doador com menos de 6 anos de idade. No registro europeu (EDTA) não foi demonstrada diferença na sobrevida do enxerto em 5 anos entre o primeiro e o segundo transplante (Broyer e colaboradores, 1993).

Na série aqui estudada, foi observado que os pacientes com transplante anterior ( $n = 11$ ) apresentaram sobrevida do enxerto significativamente menor que os submetidos ao primeiro transplante. A sobrevida do enxerto no



segundo transplante, em 1, 2 e 5 anos, foi, respectivamente, de 63,64%, 53,03% e 10,61%. Devido ao número reduzido de pacientes para realizar comparações, não foi possível demonstrar se somente os pacientes com retransplante submetidos a transplante renal com doador cadavérico tinham pior evolução.

### **6.3 - Causas de Perda do Enxerto**

Nos 30 transplantes com doador vivo analisados por Machado (1996), a rejeição crônica foi a causa principal de perda de enxerto (7/17). O maior número de perdas deveu-se ao elevado número de pacientes com imunossupressão convencional presentes no grupo. Ao contrário, nos 41 transplantes renais com doador cadavérico, a causa principal de perda de enxerto foi rejeição aguda (6/13), seguida por rejeição crônica e óbito, ambas com 2 casos. No mesmo estudo, não houve diferença em relação às causas de perda de enxerto para os dois grupos.

No estudo multicêntrico norte-americano, ocorreram 985 perdas de enxerto (24,67%) em 3.993 transplantes realizados entre 1987 e 1995. A rejeição crônica constituiu a causa mais comum da perda, sendo responsável por 27,1% de todas as falhas do enxerto; rejeição aguda foi responsável por 18,6% das perdas do rim transplantado. Trombose vascular e recorrência da doença básica também foram causas significativas de perda do enxerto (Warady e colaboradores, 1997).

No registro do EDTA foi demonstrado que as principais causas de perda

de enxerto, tanto para doador vivo relacionado como para doador cadavérico, foram rejeição aguda ou crônica. Entre outras causas, a recorrência da doença básica alcançou 7% em enxertos cadavéricos, e a trombose vascular não relacionada ao problema cirúrgico atingiu valores de 8% do total de perdas em transplantes realizados após 1985 (Broyer e colaboradores, 1993).

Na série de 108 pacientes estudadas por Salvatierra e colaboradores (1997), foram observadas 7 perdas de enxerto. Dessas, 3 foram relacionadas a não-adesão à medicação imunossupressora, 3 a óbito e 1 foi secundária à recorrência da doença básica (GESF).

Na série de 103 pacientes submetidos a transplante renal em Lyon no período de 1987 a 1994, foram observadas 22 perdas de enxerto. A causa principal foi rejeição crônica, com 12 casos (54,45%); a recorrência da doença básica foi observada em 5 pacientes (22,27%) (Mahmoud e colaboradores, 1997). Entretanto, Johnson e colaboradores (1996) observaram que a causa principal de perda de enxerto foi rejeição aguda (23/ 45).

Em crianças coreanas submetidas a transplante renal (n = 181) no período de julho de 1973 a agosto de 1994, foram observadas 37 perdas de enxerto (20,4%). Dessas, 22 (59,5%) eram secundárias a rejeição crônica. Outras causas incluíam óbito com enxerto funcionante (21,6%), não-adesão (8,1%), rejeição aguda (8,1%) e recorrência da doença básica (2,7%) (Kim e colaboradores, 1996).

Salvatierra e colaboradores (1997) realizaram um número importante de transplantes em crianças abaixo de 2 anos de idade. Mesmo assim, não observou episódio algum de trombose vascular causando perda do enxerto. Os autores atribuem esses bons resultados a um manejo hídrico transoperatório e pós-operatório agressivos.

Na série de 107 pacientes submetidos ao primeiro transplante renal no período de maio de 1977 a setembro de 1996 aqui estudados, foram observadas 33 perdas de enxerto. As principais causas de perda de enxerto nos transplantes com doador vivo foram rejeição crônica e não-adesão à medicação imunossupressora. Quando foram excluídos os 14 pacientes submetidos a transplante antes da introdução da ciclosporina no esquema imunossupressor e analisados os 70 restantes, a rejeição crônica passou a ser responsável por 40,0% das perdas, seguida de não-adesão, com 33,3%. Entre os 23 transplantes com doador cadavérico realizados, ocorreram 9 perdas de enxerto (39,13%), sendo a principal causa a rejeição aguda (33,3%), seguida por não-função primária e óbito com enxerto funcionando, com 22,2% cada. Excluindo os 4 transplantes realizados antes do início do uso da ciclosporina e analisando os 19 restantes, a rejeição aguda e o óbito com enxerto funcionando permanecem como responsáveis, cada um, por 40% das perdas de enxerto.

As causas de perda do enxerto mostraram diferença significativa relacionada à idade do paciente. A trombose vascular ocorreu predominantemente na faixa etária dos 2 - 5 anos (66,7 % das perdas de enxerto). Os pacientes com idade entre 10 - 14 anos apresentaram uma maior prevalência de não-adesão à medicação imunossupressora (40% das perdas de enxerto nesta faixa etária).

### ***6.3.1 - Rejeição Crônica Isolada***

No estudo colaborativo francês, a rejeição crônica foi responsável por 35% das perdas do enxerto renal (Guyot e colaboradores, 1996). Uma taxa comparável, 27,1%, foi encontrada pelo Estudo Cooperativo de Transplante Renal Pediátrico da América do Norte (Warady e colaboradores, 1997). No estudo realizado por Mahmoud e colaboradores (1997), a rejeição crônica foi responsável por 54,45% das

perdas de enxerto renal. O estudo de Kim e colaboradores (1996), realizado na Coréia, também mostrou a rejeição crônica como responsável por 59,5% das perdas de enxerto renal.

A rejeição crônica constituiu a principal causa de disfunção tardia do enxerto, sendo responsável, na série aqui estudada, por 33,3% das perdas de enxerto.

### ***6.3.2 - Rejeição Crônica Associada à Não-Adesão à Medicação Imunossupressora***

Bittar e colaboradores (1992) analisaram as causas de perda de enxerto em 310 transplantes renais realizados de 1977 a 1991 na Santa Casa de Porto Alegre. Nesse estudo, 11,3% (35/310) dos transplantes foram realizados em pacientes com idade inferior a 16 anos. A não-adesão foi observada em 11 transplantes, sendo que, em 5/11, a idade do paciente era inferior a 16 anos. Os fatores relacionados a um risco maior de não-adesão à medicação foram idade, raça não-branca e comportamento prévio de não-adesão ao tratamento dialítico.

No centro de transplante de UCLA, a não-adesão foi responsável por 33% das perdas de enxerto. Os critérios de alerta que sugeriam não-adesão incluíam: disfunção do enxerto, alteração no peso, diminuição da aparência cushingóide e baixos níveis de ciclosporina. Dos 52 pacientes, somente 36 admitiam que não estavam tomando a medicação imunossupressora. O risco de repetir a não-adesão é significativamente maior num segundo transplante (Korsch e colaboradores, 1993).

Já um estudo realizado na África do Sul envolvendo pacientes transplantados, a não-adesão foi encontrada em 17 pacientes de um total de 77 transplantes realizados (22,0%). No grupo de adolescentes (11 - 15 anos), ela não foi estatística-

mente significativa quando comparada ao grupo inteiro. O fator mais importante envolvido na incidência de não-adesão foi a classe social baixa (Meyers e colaboradores, 1995). No relato da NAPRTCS, a não-adesão foi responsável por somente 2% das perdas de enxerto renal (Warady e colaboradores, 1997). Salvatierra e colaboradores (1997) observou que, nos 7 pacientes que haviam perdido o enxerto, em 3 (42,8%) a causa foi não-adesão à medicação imunossupressora. No grupo coreano, a não-adesão foi responsável por 8,1% das perdas de enxerto renal (Kim e colaboradores, 1996).

A rejeição crônica causada por não-adesão foi, na série em estudo, a segunda causa, em frequência de perda do enxerto (21,2% das perdas de enxerto), com igual incidência nos dois sexos, mas maior incidência na faixa etária dos 10 - 14 anos (40% das perdas de enxerto nessa faixa etária).

### *6.3.3 - Recorrência da Doença Básica*

Em crianças, a recorrência da doença primária após o transplante pode ser responsável por 5 a 10% das perdas de enxertos (Warady e colaboradores, 1997; Broyer e colaboradores, 1992, Müller e colaboradores). Segundo a literatura (Müller e colaboradores), as principais doenças que podem recorrer no rim transplantado e levar à perda de enxerto são a síndrome hemolítico-urêmica e GESF.

A recorrência da doença básica foi responsável por 22,72% das perdas de enxerto renal nos pacientes analisados por Mahmoud e colaboradores (1997). No estudo coreano (Kim e colaboradores, 1996), a taxa de perda de enxerto por recorrência da doença básica foi de 2,7%, portanto, muito mais baixa. Dentre os pacientes de Salvatierra e colaboradores (1997) apenas 1 paciente perdeu o enxerto

secundário à recorrência da doença básica (GESF). Johnson e colaboradores (1996), entretanto, não observaram perda alguma de enxerto secundária à recorrência da doença básica.

No presente estudo, a recorrência foi observada em 4 pacientes (3,74% dos transplantes). Nos 4 pacientes em que ocorreu, 3 perderam o enxerto e 1 apresentou alteração da função renal mas sem evolução para diálise. Entretanto, em somente 1 paciente a perda do enxerto foi atribuída à recorrência da doença básica.

Em vista das semelhanças nos achados histológicos e hematológicos da recorrência da síndrome hemolítico-urêmica e da rejeição vascular, existe grande variabilidade na incidência de recorrência de síndrome hemolítico-urêmica (2% - 41%) (Broyer e colaboradores, 1992; Cameron e colaboradores, 1994; Eijenraam e colaboradores, 1990; Hébert e colaboradores, 1991). Müller e colaboradores evidenciaram recorrência da síndrome hemolítico-urêmica em 16,6% (4/24 transplantes) com perda rápida do enxerto em todos os casos de recorrência (Müller e colaboradores, 1997).

No presente estudo, a síndrome hemolítico-urêmica ocorreu em 7 pacientes, com recorrência em 1 (14,3%) paciente, que perdeu o enxerto após 15 meses do transplante. Em concordância com a literatura, o paciente com síndrome hemolítico-urêmica que recorreu, apresentava a forma atípica.

Quanto à recorrência de GESF, Müller e colaboradores (1997) observaram taxas de 19,4%, com perda do enxerto em 5 (83,3%) após um tempo médio de 2,2 ( 0,36 - 10,5 ) anos. Esses autores não identificaram os fatores de risco para o desenvolvimento de recorrência. Outros autores mostraram taxas similares de recorrência, com perda do enxerto em 10% (Broyer e colaboradores, 1992; Cameron e colaboradores, 1994; Habib e colaboradores, 1987; Ramos e colaboradores, 1991; Senggutuvan e colaboradores, 1990; Tejani and Stablein e colaboradores, 1992).

Na série aqui estudada, a glomeruloesclerose segmentar e focal ocorreu em 3/9 pacientes (33,3%). Desses, 2 perderam o enxerto e 1 apresentou alteração da função renal, mas sem evoluir para doença renal em fase terminal. Nos pacientes que recorreram, dois perderam o enxerto: por não-adesão em 1, e rejeição crônica em outro.

## **6.4 - Sobrevida do Paciente**

### *6.4.1 - Influência da Imunossupressão*

A maioria dos estudos tem demonstrado melhora na sobrevida do paciente com a imunossupressão tríplice. O prognóstico para receptores de transplante renal pediátrico tem melhorado dramaticamente durante a última década, principalmente pela melhora de cuidados pré-transplante, mas também pela adição de ciclosporina ao regime imunossupressor. No Registro Europeu de Diálise e Transplante (EDTA), foi verificada uma melhora da sobrevida do paciente em 5 anos nos transplantes realizados antes e após 1985: nos transplantes com doador cadavérico realizados antes de 1980 (sem ciclosporina), a sobrevida do paciente em 5 anos, que era de 74% aumentou para 91% nos transplantes realizados após 1985 (com ciclosporina). Os pacientes submetidos a transplante renal com doador vivo relacionado mostraram melhora de igual magnitude na sobrevida do paciente: 76% nos transplantes realizados antes de 1980 e 94% nos após 1985 (Broyer e colaboradores, 1993).

No presente estudo, nos transplantes com imunossupressão convencional, a sobrevida do paciente em 1, 2 e 5 anos foi, respectivamente, de 87,50%, 87,50% e 72,92%; nos submetidos à imunossupressão tríplice, foi de

97,73%, 96,10% e 89,45% nos mesmos períodos. Não foi observada, porém, diferença significativa na sobrevida do paciente com o início da imunossupressão tríplice ( $p = 0,1755$ ). A sobrevida do paciente foi melhor nos pacientes com imunossupressão tríplice mas não estatisticamente significativa, explicada, provavelmente, pelo número pequeno de pacientes.

#### ***6.4.2 - Influência do Tipo de Doador***

No estudo multicêntrico norte-americano, foi demonstrado que a sobrevida do paciente em 2 anos foi mais elevada para transplantes com doador vivo ( $96,1 \pm 0,5\%$  versus  $94,1\% \pm 0,6$ ). Essa diferença é mais significativa nos transplantes realizados com doador cadavérico em pacientes com idade entre 0 a 4 anos. Nesse grupo, a sobrevida do paciente foi 10% menor que a encontrada em adultos jovens (USDRS 1994).

A sobrevida do paciente, no presente estudo, não foi estatisticamente diferente nos pacientes submetidos a transplante renal com doador vivo e doador cadavérico, apesar de ter sido observada uma taxa de óbitos superior nos transplantes com doador cadavérico ( $16,0\%$  versus  $6,0\%$ ), explicados pelo tamanho reduzido da amostra.

#### ***6.4.3 - Influência da Raça***

A raça não-branca (negros e hispânicos) foi considerada um fator de risco para óbito do paciente em um estudo multicêntrico realizado por Tejani e cola-



boradores (1994) em 2.457 pacientes. No presente estudo, não se encontrou diferença significativa na sobrevida de paciente de raça branca e negra ( $p = 0,4202$ ): nos pacientes da raça branca, ela foi, para 1, 2 e 5 anos, respectivamente, de 96,64%, 95,05 e 89,10%, ao passo que, em crianças de raça negra, a sobrevida foi de 93,33%, 93,33% e 60%, respectivamente, nos mesmos períodos.

#### ***6.4.4 - Influência da Idade no Momento do Transplante***

No estudo colaborativo do NAPRTCS (Warady e colaboradores, 1997), os pacientes com menos de 2 anos de idade no momento do transplante apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade (14%) que os demais.

Já no estudo realizado por Briscoe em pacientes com essa idade a sobrevida foi similar à de pacientes com 2 - 18 anos, para transplantes com doador vivo relacionado e doador cadavérico (Briscoe e colaboradores, 1992). Salvatierra e colaboradores (1997) também não demonstraram menor sobrevida do paciente nas crianças com menos de 2 anos.

No estudo multicêntrico norte-americano, as taxas de mortalidade diferiram significativamente por grupo etário ( $p < 0,001$ ): eram de 17,5% (27/154) para receptores entre 0 - 1 ano; de 8,0% (33/413) para receptores entre 2 - 5 anos; de 3,6% (33/ 926) para receptores entre 6 - 12 anos; e de 4,5% (43/964) para receptores entre 13 - 17 anos (Tejani e colaboradores, 1994).

Broyer e colaboradores (1993) também evidenciaram que os pacientes com idade inferior a 5 anos apresentavam taxas de sobrevida em 5 anos inferiores às demais faixas etárias: 84% *versus* 89% (5 - 9 anos); 84% *versus* 94% (10 - 15

anos).

Num estudo realizado em Hannover com crianças abaixo de 6 anos, a sobrevida do paciente em 1 e 5 anos foi, respectivamente, de 94% e 90% (Neipp e colaboradores, 1995). Outro estudo (n = 7), realizado em Melbourne (Austrália), mostrou bons resultados com transplante renal em crianças abaixo de 5 anos, em que se registrou somente 1 perda de enxerto envolvendo um doador cadavérico pediátrico (Burren e colaboradores, 1995). A sobrevida do paciente não variou em função da idade do paciente, segundo Matas e colaboradores (1996).

Na presente série estudada, foi observado que nos pacientes de 0 a 4 anos no momento do transplante, a sobrevida do paciente em 5 anos foi de 87,50%. Nas demais faixas etárias, no mesmo período, ela foi de 94,44% (5 a 9 anos), 84,03% (10 a 14 anos) e 88,24% (15 a 17 anos). Não foi observada diferença estatisticamente significativa na sobrevida do paciente nas quatro faixas etárias, provavelmente secundário ao número reduzido de pacientes em cada faixa etária.

## **6.5 - Causas de Óbito Pós-Transplante**

Kim e colaboradores (1991) observaram que 71% dos óbitos pós-transplante ocorreram dentro dos primeiros seis meses. No último relato do NAPRTCS (Warady e colaboradores, 1997) foram demonstradas taxas mais elevadas de óbito para receptores de doador cadavérico (7,1%) que para doador vivo (4,5%). Os lactentes apresentaram taxas elevadas de óbito (14%). A infecção foi responsável por 34,6% dos óbitos.

Tejani e colaboradores também mostraram que os transplantes com doador cadavérico apresentavam maior taxa de mortalidade (6,7% *versus* 4,0%). A

infecção foi responsável por 50% dos óbitos (Kim e colaboradores, 1991; Tejani e colaboradores, 1994).

No último relato do EDTA, as infecções bacterianas ainda permanecem como a causa mais freqüente de óbito (19%), seguidas por causas cardíacas (12%). Entretanto, a morte por doenças virais duplicou após 1985 (10% *versus* 5%) (Broyer e colaboradores, 1993).

Na série de 108 pacientes estudada por Salvatierra e colaboradores (1997), foram observados 3 óbitos: 1 secundário à hipercalemia, outros 2 secundários a infecção (pneumonia e sépsis pelo vírus de Epstein-Baar).

No relato anual de 1997, que envolveu crianças transplantadas nos Estados Unidos e em Porto Rico, foi observado que a causa principal de óbito foi infecção (24%), seguida por parada cardíaca (13%), outras causas cardíacas (12%) e neoplasia (7%) (USRDS 1997 – *Annual Data Report*, 1997). O estudo realizado na Coréia por Kim e colaboradores (1996) também revelou que a infecção foi a principal causa de óbito (4/8). Nesse grupo, a taxa de óbito foi de 4,4% (n = 8) durante o período de julho de 1973 a agosto de 1994.

Tejani e colaboradores (1994) também evidenciaram que a infecção foi a principal causa de óbito (40%), seguida por doenças cardiovasculares (21%), hemorragia (12%) e neoplasia (7%). No estudo multicêntrico realizado pelos autores, foi observada distribuição diferente das causas de óbito pela idade do paciente (tabela 26).

**Tabela 26** - Distribuição das Causas de Óbito por Idade do Receptor (Tejani, 1994)

Causa de óbito	0 - 1 ano		2 - 5 anos		6 - 12 anos		13 - 17 anos	
	n	%	n	%	n	%	n	%

INFEÇÃO VIRAL	5	18,5	1	3,0	6	18,2	8	18,6
Infecção Bacteriana	3	11,1	6	18,1	5	15,2	6	14,0
OUTRA INFEÇÃO	4	14,8	5	15,2	3	9,1	3	7,0
NEOPLASIA	1	3,7	2	6,1	2	6,1	4	9,3
CARDIOPULMONAR	5	18,5	7	21,2	10	30,3	6	14,0
HEMORRAGIA	3	11,1	4	12,1	3	9,1	6	14,0
Recorrência da doença básica	1	3,7	1	3,0	0	0,0	1	2,3
Complicações Relacionadas à Diálise	1	3,7	0	0,0	0	0,0	3	7,0
OUTRA	4	14,8	5	15,2	3	9,1	5	11,6
DESCONHECIDA	0	0,0	2	6,1	1	3,0	1	2,3
TOTAL	27	100,0	33	100,0	33	100,0	43	100,0

Machado (1996) observou um total de 6 óbitos em 71 transplantes realizados, todos eles nos primeiros seis meses de transplante. A causa principal de óbito nesse estudo foi septicemia (83,3%).

Na presente série, no primeiro transplante renal, foi observado um total de 8 óbitos relacionados ao transplante (7,47%). A taxa de mortalidade para doador cadavérico foi de 13,0% e, para transplante com doador vivo, de 5,9%. No estudo, 50% dos óbitos ocorreram após o primeiro ano de transplante. As causas principais de óbito foram: infecção (62,5%), sangramento (12,5%), neoplasia (12,5%) e hiperpotassemia (12,5%). Nos pacientes submetidos a retransplante, ocorreram 2 óbitos

relacionados ao transplante (18,18%). Os resultados são semelhantes aos da literatura, com maior mortalidade nos transplantes com doador cadáver e com a infecção sendo a principal causa de óbito.

## 6.6 - Crescimento

Tejani e colaboradores (1993) analisaram os fatores que predizem um crescimento sustentado após o transplante. No estudo, os pacientes de 0 - 1 ano, a população com o déficit máximo antes do transplante, apresentavam maior alteração do escore z: + 1DP após o transplante. Os pacientes com idade de 2 - 5 anos apresentavam um aumento do escore de 0,5 DP. Ao contrário, os pacientes com mais de 6 anos não apresentaram alteração no escore z. Os autores também observaram uma correlação negativa entre a concentração sérica de creatinina e o escore z. Não foi demonstrado, nesse mesmo estudo, correlação entre a dose de prednisona por quilo de peso corporal e o crescimento. Os pacientes com transplante prévio e os com doenças urológicas e/ou hipoplasia renal apresentavam maior déficit basal de altura.

O estudo multicêntrico norte-americano (Warady e colaboradores, 1997) mostra um escore z com valor mais elevado que o da presente série: o escore z para todos os pacientes era - 2,16. Foi observado também que o déficit de altura era maior para meninos (- 2,27) que para meninas (- 2,01), provavelmente devido a uma maior incidência de uropatia obstrutiva em meninos. Após o transplante, as crianças com menos de 2 anos de idade no momento do transplante registraram um aumento maior de altura em relação às das outras faixas etárias. Porém, os pa-

cientes com idade maior ou igual a 6 anos no momento do transplante não apresentaram melhora no seu escore z.

Na série aqui estudada, também se observou que os pacientes com idade inferior a 6 anos (n = 5) tiveram uma recuperação ligeiramente maior no crescimento do que os das demais faixas etárias (n = 31), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. A falha em demonstrar tais achados é provavelmente explicada pelo tamanho reduzido da amostra. Similarmente aos dados de literatura, os pacientes com uropatia obstrutiva, rins displásicos/hipoplásicos, apresentaram maior déficit de crescimento basal do que os portadores de outras patologias (escore  $z - 3,61 \pm 1,32$  versus  $- 2,09 \pm 1,39$ ;  $p < 0,01$ ).

## 6.7 - Infecções

As infecções que ocorrem após o transplante renal são uma causa importante de morbidade e mortalidade. A imunossupressão, a cirurgia e os procedimentos invasivos predispõem à infecção (Deen e colaboradores, 1993). Os fatores de risco que, em geral, afetam a incidência e a severidade destas infecções incluem: transmissão de agentes infecciosos pelo enxerto, história de imunidade do receptor antes do transplante, tipo e quantidade de imunossupressor, incluindo tratamento para rejeição aguda, e disponibilidade de tratamento específico para a infecção. As crianças apresentam um risco aumentado de contrair infecções, pela ausência de exposição prévia a certos patógenos (Harmon, 1991). Entretanto, em pacientes pediátricos transplantados, a taxa de complicações infecciosas tem diminuído. Os fatores responsáveis por esta alteração incluem: uso de antimicrobianos profiláticos,

screening do sangue e seus derivados, enxerto transplantado mais compatível e uso de imunossuppressores menos tóxicos e mais seletivos (Deen e colaboradores, 1993).

O relato anual do estudo Cooperativo Norte-Americano de Transplante Renal Pediátrico de 1989 demonstrou que aproximadamente 28% dos pacientes foram readmitidos por complicações infecciosas 1 - 5 meses após o transplante, 13% em 6 - 11 meses e 14% em 12 - 17 meses após o transplante. As infecções foram responsáveis, nesse estudo, por 46% dos óbitos (Deen, 1993). À semelhança da literatura, na série aqui estudada, elas foram a principal causa de óbito nos pacientes transplantados, tendo sido responsáveis por 62,5% dos óbitos.

### *6.7.1 - Infecção e Tempo Pós-Transplante*

A incidência e as causas das infecções após o transplante renal se alteram com a duração do período pós-transplante (Gray e colaboradores, 1992). Mais da metade dos receptores de transplante renal apresentam uma ou mais infecções durante o primeiro ano de transplante, as quais constituem uma causa significativa para a morbidade do transplante e a mortalidade (Rubin, 1993). No primeiro mês pós-transplante, 95% das infecções são causadas por bactérias ou infecções da ferida por cândida, pneumonia pós-operatória e infecções relacionadas com cateteres urinários e endovenosos. As infecções oportunistas não estão presentes no primeiro mês de transplante, período em que a dose de imunossupressão é mais alta, mas dependem da duração da imunossupressão, sendo mais freqüentes entre o primeiro e o sexto mês pós-transplante (Gray e colaboradores, 1992, Rubin, 1993).

Granger e colaboradores (1994) analisaram a incidência de infecção nos

pacientes transplantados em uso de ciclosporina. No estudo, que envolveu um período de 6 anos de acompanhamento, foi observado que 24% dos receptores permaneciam livres de infecção. As infecções bacterianas foram as mais prevalentes (67,8%), seguidas por infecções virais não-CMV (22%). A doença por CMV ocorreu em 10,5% das crianças transplantadas e foi o maior patógeno no período de 1 a 3 meses pós-transplante.

No presente estudo, foi observado diferença na prevalência de infecção de acordo com o tempo decorrido após o transplante. No primeiro mês pós-transplante, 32,1% dos pacientes apresentavam algum episódio de infecção, com predominância de infecções bacterianas, sendo mais freqüente a infecção urinária. No período de 2 - 6 meses, 39,8% dos pacientes apresentavam episódio infeccioso, também com maior prevalência de infecção urinária e com uma taxa crescente de infecções virais não-CMV. No período de 7 - 12 meses, 33 pacientes (35,5%) apresentaram algum episódio infeccioso, sendo a infecção urinária a mais prevalente, mas com aumento das infecções virais não-CMV. Após o primeiro ano de transplante, 56,2% dos pacientes apresentavam algum episódio de infecção. Essa taxa mais elevada é explicada por um maior tempo de acompanhamento. Nesse último período, as infecções mais prevalentes foram as infecções virais não-CMV. Os dados obtidos e descritos são similares aos da literatura, que mostra uma taxa elevada de infecções bacterianas nos primeiros meses pós-transplante.

### ***6.7.2 - Influência do Uso de Sulfametoxazol-Trimetoprim (STZ + TMP) na Prevalência de Infecção***

Um estudo duplo cego realizado em 1990 por Fox e colaboradores



(Fox, 1990) revelou que os pacientes que recebiam STZ + TMP apresentavam, em relação a outros pacientes menos episódios de infecção bacteriana (0,76 *versus* 1,88;  $p < 0,001$ ), menos episódios de infecção urinária (42 *versus* 54;  $p < 0,005$ ) e menos infecções por bacilos gram-negativos entéricos (4 *versus* 46;  $p < 0,001$ ), enterococo (6 *versus* 22;  $p < 0,006$ ) ou estafilococo áureo (1 *versus* 9;  $p = 0,01$ ). Além disso, tais pacientes tornavam-se menos colonizados por cândida. Numa etapa posterior, o mesmo grupo analisou os efeitos colaterais induzidos por essa medicação: não foi observado toxicidade hematológica, renal ou hepática e nem aumento da nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina ou de risco de rejeição (Maki e colaboradores, 1992).

Na série aqui estudada, o STZ + TMP foi iniciado em 1990 com a finalidade de prevenir infecção por *Pneumocystis carinii*. Seu uso diminuiu significativamente a prevalência de infecções bacterianas no primeiro mês e após o primeiro ano pós-transplante ( $p = 0,00006$  e  $p = 0,014$ , respectivamente). Além disso, prevalência de infecção urinária foi significativamente diminuída nos mesmos períodos ( $p = 0,00089$  e  $p = 0,001$ , respectivamente).

### 6.7.3 - *Influência da Imunossupressão na Prevalência de Infecção*

Na Universidade de Minnesota foi realizado estudo para analisar a incidência e o tempo de ocorrência das infecções em receptores pediátricos que recebiam ciclosporina. No estudo, que envolveu 171 pacientes submetidos à imunossupressão seqüencial (globulina antilinfocítica, ciclosporina, azatioprina e prednisona), somente em 2 a causa da morte foi infecção. Durante o período de seguimento, 24% dos receptores não apresentavam complicações infecciosas.

Não foi encontrada diferença significativa entre transplantes de doador cadavérico e doador vivo relacionado. As infecções bacterianas tiveram maior prevalência durante o primeiro mês pós-transplante e o CMV, entre o primeiro e o terceiro mês (Granger e colaboradores, 1994).

Em outro estudo (Williams e colaboradores, 1994), foi verificado que as infecções bacterianas foram mais freqüentemente vistas no grupo de pacientes que usou a ciclosporina (50,0% *versus* 9,1%); já as infecções oportunistas predominaram no grupo submetido à imunossupressão convencional (azatioprina mais prednisona).

No presente estudo, nos pacientes submetidos à imunossupressão convencional, a prevalência de infecção no primeiro mês, em 2 - 6 meses, em 7 - 12 meses e após o primeiro ano foi, respectivamente, 45,5%, 54,5%, 55,6% e 77,8%, percentuais que, nos pacientes submetidos à imunossupressão tríplice, foram, respectivamente, 30,5%, 38,0%, 33,3% e 53,8%. Apesar desses valores, a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), provavelmente em função do tamanho restrito da amostra.

#### ***6.7.4 - Influência da Hepatopatia na Prevalência de Infecção***

O vírus da hepatite suprime ainda mais a imunidade. O estudo realizado por Rao e colaboradores (1996) na Universidade de Mineápolis para avaliar a incidência de rejeição aguda e a freqüência de infecções em 86 pacientes infectados com o vírus da hepatite B e C e com evidência clínica de doença hepática crônica revelou não ter havido, durante o período de seguimento (média de  $5,3 \pm 5,2$  anos), diferença significativa nos pacientes com e sem hepatopatia, na porcentagem de

rejeição (62% *versus* 54%) e no número médio de episódios de rejeição ( $1,3 \pm 0,14$  *versus*  $1,03 \pm 0,03$ ;  $p = \text{NS}$ ). Os pacientes com hepatite apresentavam, contudo, maior porcentagem de complicações infecciosas (84% *versus* 75%;  $p = 0,05$ ) e um número médio de infecções/paciente maior (5,7 *versus* 3,9;  $p = 0,002$ ). Em relação aos sítios em que ocorreu a infecção, os pacientes com hepatite apresentavam um aumento significativo de infecções pulmonares ( $0,60 \pm 0,09$  *versus*  $0,38 \pm 0,03$ ;  $p = 0,03$ ), do SNC ( $0,08 \pm 0,03$  *versus*  $0,02 \pm 0,004$ ;  $p = 0,05$ ) e septicemia ( $0,48 \pm 0,08$  *versus*  $0,25 \pm 0,02$ ;  $p = 0,003$ ). Foi constatado também um aumento significativo de infecções bacterianas por gram-negativos (74% *versus* 61%;  $p = 0,04$ ). Nesses pacientes, é recomendado reduzir com cuidado a imunossupressão, com a finalidade de reduzir a taxa de óbitos por infecção e a insuficiência hepática progressiva.

Na série aqui estudada, em concordância com a literatura, também se observou que os pacientes com doença hepática apresentaram uma maior prevalência de infecções após o primeiro ano pós-transplante ( $p = 0,015$ ), sendo 85,7% nos pacientes com hepatopatia e 50,7% nos que não a apresentavam. Nos demais períodos pós-transplante, essa diferença não foi significativa: no período de 7 - 12 meses pós-transplante (40,0% *versus* 34,6%), de 2 - 6 meses (50,0% *versus* 37,9%); e no primeiro mês pós-transplante (31,1% *versus* 37,5%).

#### 6.7.5 - *Prevalência de Infecção Urinária em Pacientes com Uropatia Obstrutiva*

Um estudo recente (Salomon e colaboradores, 1997) analisou as complicações a longo prazo de pacientes com válvula de uretra posterior e outras uropatias (refluxo vesico-ureteral, megaureter, estenose de junção uretero-pélvica). O período de acompanhamento nos pacientes com válvula de uretra posterior foi de  $8,2 \pm 4,4$  anos; nos pacientes com outras doenças urológicas, foi de  $8,7 \pm 4,6$  anos. No estudo, a infecção urinária ocorreu em 17,5% dos pacientes com válvula de uretra posterior e em 28,5% dos que tinham outras uropatias.

No presente estudo, observou-se que os pacientes que apresentavam uropatia como doença básica apresentavam maior incidência de infecção urinária no período de 2 - 6 meses pós-transplante ( $p = 0,011$ ) e, também, 7 - 12 meses pós-transplante ( $p = 0,015$ ). Nos demais períodos, essa diferença não alcançou significância estatística.

### 6.7.6 - *Influência da Idade do Paciente no Momento do Transplante na Prevalência de Infecção*

No estudo de Chavers e colaboradores (1997), realizado na Universidade de Minnesota, foi observado que os pacientes mais jovens apresentavam taxas mais elevadas de infecção bacteriana ( $p = 0,0001$ ). Quanto menor a idade do paciente, mais elevados foram os índices: < 2 anos, 87%; 2 - 5 anos, 72%; 6 - 12 anos, 51%; 13 - 17 anos, 40%. A infecção bacteriana mais comum nos pacientes com idade igual ou inferior a 5 anos foi a diarreia associada ao *Clostridium difficile*; na população com mais de 5 anos, foi infecção de trato urinário.

Na presente série, observou-se que os pacientes mais jovens (0 - 4 anos) e os com idade entre 15 - 17 anos apresentavam menor incidência de infecção, entretanto sem significância estatística ( $p > 0,05$ ).

### 6.7.7 - *Infecção por Agentes Específicos*

#### 6.7.7.a - *Pneumocistis carinii*

A literatura tem mostrado uma incidência de 5 a 10% de pneumonia por *Pneumocistis carinii* em transplantados. Geralmente, ele se manifesta entre o primeiro e o sexto mês pós-transplante (Rubin, 1993).

Na série estudada, foram observados 2 pacientes (1,7%) com tal infecção. Ao contrário do descrito na literatura, 1 paciente desenvolveu a doença após o quarto ano pós-transplante e um outro entre 7 - 12 meses pós-transplante, sendo que 1 paciente evoluiu para óbito.

### 6.8.7.b - Citomegalovírus

Na Universidade de Minnesota (Burd e colaboradores, 1994), a taxa de infecção sintomática por CMV foi de 11,3%. Os fatores de risco associados com o desenvolvimento da doença foram idade superior ou igual a 13 anos ( $p = 0,02$ ), transplante hepático concomitante ( $p = 0,01$ ) e tratamento de rejeição aguda ( $p = 0,04$ ). Além disso, os pacientes que eram CMV negativos pré-transplante e recebiam enxerto de um doador CMV positivo ( $p = 0,04$ ) ou aqueles que eram CMV positivos pré-transplante e recebiam enxerto de doador CMV negativo ( $p = 0,02$ ) eram mais propensos a apresentarem doença por CMV. Como ocorreu também na série aqui estudada, a doença por CMV não foi associada com aumento de perda de enxerto nem com aumento da mortalidade.

Lehnert e colaboradores (1996) observaram uma prevalência de doença por CMV de 14,4% em crianças transplantadas de 1973 a 1994. A profilaxia com aciclovir foi efetiva nos pacientes soropositivos, mas não nos soronegativos. O tratamento precoce com ganciclovir permitiu o controle da doença com um limitado número de perdas de enxerto. A sobrevida do enxerto não foi diferente nos pacientes com e sem infecção por CMV.

Na série estudada, a incidência de infecção sintomática por CMV foi de 5,1%. Dos 6 casos diagnosticados, 50% ocorreram nos primeiros 2 meses pós-transplante. Todos os pacientes tiveram uma evolução satisfatória. Três receberam ganciclovir. Nenhum óbito ou perda de enxerto foi observado.

Acredita-se que a incidência de doença por CMV deva ser mais elevada: em vista das dificuldades para diagnosticá-la, o número de infecções tende a ser subestimado. A partir de 1993 foi possível um diagnóstico mais preciso da doença por

CMV através da antigenemia para CMV. Na série estudada não foi feito profilaxia.

### 6.7.7.c - Varicela

De acordo com a literatura, nem a profilaxia com gamaglobulina imune zoster nem o tratamento com aciclovir endovenoso em altas doses oferecem proteção completa contra a varicela. Na Universidade de Massachussetts (Lynfield e colaboradores, 1992), de 8 crianças que haviam adquirido a varicela após o transplante renal, 50% apresentavam manifestações viscerais e 2 evoluíram para o óbito. Três crianças haviam recebido gamaglobulina imune zoster no momento da exposição, sendo que 1 delas evoluiu para o óbito.

Dos 6 casos de varicela registrados na série aqui estudada, nenhum perdeu o enxerto. Em 3 pacientes, a varicela ocorreu após o primeiro ano de transplante. Todos os pacientes receberam aciclovir e apresentaram boa evolução, até mesmo 1 paciente que apresentou varicela durante o primeiro mês pós-transplante. Em 1 paciente, foram observados dois episódios de varicela.

A vacina contra a varicela tem sido considerada eficaz em diminuir a incidência (45% *versus* 12%) e a severidade da doença (Broyer, 1997). Em nosso serviço, os pacientes transplantados em contato com varicela recebiam aciclovir via oral e não se utilizava profilaxia com a vacina, somente disponível a partir de 1997.

---

## 7 - SUMÁRIO DE RESULTADOS

---

---

## 7 - SUMÁRIO DE RESULTADOS

---

Os resultados da análise dos 118 transplantes renais pediátricos realizados na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de maio de 1977 a setembro de 1996 levaram às conclusões que seguem:

- A incidência de rejeição aguda não foi alterada pela idade do receptor, imunossupressão utilizada e tipo de doador.
- A sobrevida do enxerto, nos 118 transplantes renais (primeiro e re-transplante) foi de: 84,62%; 79,58% e 52,28% em 1, 2 e 5 anos, respectivamente.
- A sobrevida do enxerto, no primeiro transplante renal, em 1, 2 e 5 anos não foi influenciada pela presença de hepatopatia, número de episódios de rejeição aguda, identidade HLA, idade do receptor, número de transfusões prévias, raça e tipo de doador.
- A sobrevida do enxerto, no primeiro transplante renal, em 1, 2 e 5 anos foi maior no grupo que usou ciclosporina (89,74%, 85,60% e 68,38%) quando comparado à imunossupressão convencional (72,22%, 66,67% e 30,56%).
- A sobrevida do enxerto em 1, 2 e 5 anos foi menor no retransplante (63,64%, 53,03% e 10,61%) quando comparado ao primeiro transplante (86,61%, 82,35% e 57,80%).



- A principal causa de perda do enxerto para o primeiro transplante renal com doador vivo relacionado foi rejeição crônica isolada (45,8%); e nos transplantes com doador cadavérico, foi rejeição aguda (33,3%).
- A principal causa de perda do enxerto para o primeiro transplante renal realizado com imunossupressão convencional foi rejeição crônica isolada (38,5%), seguida de não-função primária, rejeição crônica associada à não-adesão e rejeição aguda (15,4% cada); para os transplantes com imunossupressão tripla, a principal causa de perda de enxerto foi rejeição crônica isolada (30% das perdas), seguida por rejeição crônica associada à não-adesão (25%) e óbito com enxerto funcional (15%).
- A sobrevida do paciente nos 118 transplantes renais foi de: 95,64; 93,23 e 85,39% em 1, 2 e 5 anos, respectivamente.
- A sobrevida do paciente no primeiro transplante renal em 1, 2 e 5 anos não foi influenciada pelo tipo de doador (vivo relacionado e cadavérico), imunossupressão (convencional e tripla), raça (branca e negra) e idade do receptor.
- A principal causa de óbito foi infecção (62,5%).
- Os pacientes com uropatia obstrutiva ou com rins displásicos/hipoplásicos apresentavam maior déficit de crescimento basal do que os portadores de outras patologias (escore z –  $3,61 \pm 1,32$  versus –  $2,09 \pm 1,39$ ;  $p < 0,01$ ).
- Os pacientes com idade inferior ou igual a 5 anos apresentaram um melhor crescimento no pós-transplante.
- O uso de sulfametoxazol-trimetoprim levou a diminuição significativa na prevalência de infecções bacterianas e, principalmente as infecções do trato urinário no primeiro mês e após o primeiro ano pós-transplante.
- O tipo de imunossupressão utilizada não influenciou significativamente na prevalência de infecção em todos os períodos pós-transplante.

- Os pacientes portadores de hepatopatia apresentavam uma significativa maior prevalência de infecção após o primeiro ano de transplante (85,7% *versus* 50,7%;  $p = 0,015$ ).
- Os pacientes portadores de uropatia apresentavam uma prevalência aumentada de infecção do trato urinário no período de 2 - 6 meses pós-transplante (35,1% *versus* 13,6%;  $p = 0,011$ ) e, também, 7 - 12 meses pós-transplante (27,8% *versus* 8,8% ;  $p = 0,015$ ).
- A incidência de varicela e doença por citomegalovírus foi de 5,1% e 4,23%, respectivamente.

---

## **8 - CONCLUSÕES**

---

---

## 8 - CONCLUSÕES

---

O transplante renal pode ser considerado a terapia de escolha para as crianças com doença renal em fase terminal com base nos bons resultados encontrados em termos de sobrevida do enxerto e do paciente e sua reabilitação.

Na análise dos transplantes renais pediátricos realizados na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, podemos concluir que os resultados com relação a sobrevida do enxerto e do paciente foram semelhantes aos encontrados em outros centros. A sobrevida do enxerto não foi influenciada pela presença de hepatopatia, número de episódios de rejeição aguda, identidade HLA, idade do receptor, número de transfusões prévias, raça e tipo de doador. Importante foi verificar que a não adesão a medicação foi a segunda causa de perda do enxerto.

Com relação a reabilitação, o crescimento foi melhor naqueles com idade inferior

ou igual a 5 anos no momento do transplante.

---

## **9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Abitbol C, Foreman JW, Strife F, Mcenery PT. Quantitation of growth deficits in children with renal diseases. *Semin Nephrol* 1989;9:31-6.
2. Alexander SR, Peritoneal dialysis In: Holliday MA, Barratt TM and Avner ED, editors. *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins; 1994. p. 1339-53.
3. Allison A, Eugui E, Sollinger H. Mycophenolato mofetil (RS-61443): mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993;7: 129-39.
4. Almond PS, Matas A, Gillingham KJ, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55:752-7.
5. Al-Uzri A, Conley SB, Orlandi P, So S, Salvatierra O Jr. Aggressive early cyclosporine therapy is desirable in pediatric renal transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:88-90.
6. Amante AJ, Kahan BD. Abbreviated AUC Strategy for Monitoring Cyclosporine Microemulsion Therapy in the Immediate Posttransplant Period *Transplant Proc* 1996;28:2162-3.
7. Anção MS, Sesso R, Draibe S, Sigulen D. A microcomputer-based transplantation registry. *MD Comput* 1996;13:140-6.

8. Balfe JW, Irwin MA. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in pediatrics. In: Legain M, editor. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980.
9. Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation - a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 1994; 8:570-3.
10. Baqi N, Tejani AH. Maintenance immunosuppression regimens. In: Tejani AH, Fine RN, editors. *Pediatric renal transplantation*. New York: Wiley-Liss; 1994. p. 201-10.
11. Barnett CC, Partrick DA, May DJ, Karer FM, Koyle MA. Update in pediatric transplantation. *Curr Opin Urol* 1997;7:103-6.
12. Barocci S, Valente R, Gusmano R, Torre F, Basile G, Fontana I, et al. HLA matching in pediatric recipients of a first kidney graft. *Transplantation* 1996;61: 151-4.
13. Bartosh SM, Aronsor AJ, Swanson-Pervih EE, Thistlethwaite JR. OKT3 induction in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1993;7:45-9.
14. Basadona GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne D, Dunn DL, Sutherland DER, et al. Early versus late renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993;55:993-5.
15. Baumgartner R, Roche A, Himes J. Incremental growth tables: supplementary to previously published charts. *Am J Clin Nutr* 1986;43:711-22.
16. Belitsky P, Gulanikar A, He G, Gupta R. The effect of immunosuppression on chronic rejection in the rat aortic allograft model. *Transplant Proc* 1993;25:935-6.
17. Benfield MR, Parker K, Waldo FB, Overstreet SL, Kohaut EC. Growth Hormone



in the treatment of growth failure in children after renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):S62-4.

18. Benfield MR, Vail A, Waldo FB, Kohaut E. Effects of recombinant human hormone on the immunosuppression induced by oral prednisone [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:650.
19. Berger J. Recurrence of IgA Nephropathy in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 1988;12:371-2.
20. Birck PE, Matas AJ, Gillingham KJ, Mauer SM, Najarian JS, Chavers BM. Risk factors for chronic rejection in pediatric renal transplant recipients - a single - center experience. *Pediatr Nephrol* 1997;11:395-8.
21. Bittar AE, Keitel E, Garcia CD, Bruno RM, Silveira AE, Messias A, et al. Patient noncompliance as a cause of late kidney graft failure. *Transplant Proc* 1992;24: 2720-1.
22. Black RM, Poppel DM, Khauli RB. Blood transfusions and renal transplantation - Are pretransplant blood transfusions still needed in the cyclosporine era? *Urology* 1991;385:397-401.
23. Bökenkamp A, Offner G, Hoyer PF, Vester U, Wonigeit K, Brodehl J. Improved absorption of cyclosporin A from a new microemulsion formulation: implications for dosage and monitoring. *Pediatr Nephrol* 1995;9:196-8.
24. Borel JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976;31:631-41.
25. Briscoe DM, Kim MS, Lilehei C, Eraklis AJ, Levey RH, Harmon WE. Outcome of renal transplantation in children less than two year of age. *Kidney Int* 1992; 42:657-62.
26. Brodehl J, Offner G, Hoyer PF. Cyclosporine in pediatric kidney transplantation. *Adv Nephrol* 1987;16:335-350.

27. Broyer M, Ehrich J, Jones E, Selwood N. Five year survival of kidney transplantation in children: Data from the European (EDTA - ERA) Registry. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):S22-5.
28. Broyer M, Gagnadoux MF, Guest G. Kidney transplantation in children: results of 383 grafts performed at Enfants Malades Hospital from 1974-1984, *Adv Nephrol* 1987;16:307-33.
29. Broyer M, Selwood N, Brunner F. Recurrence of primary renal disease on kidney graft: A European Pediatric Experience. *J Am Soc Nephrol* 1992;2: S255-7.
30. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99:35-9.
31. Brunner FP, Broyer M, Brynger H, Dykes SR, Fassbinder W, Geerlings W, et al. Demography of Dialysis and Transplantation in children in Europe, 1985. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:235-43.
32. Bunchman TE, Fryd DS, Sibley RK, Mauer M. Manifestations of renal allograft rejection in small children receiving adult kidney. *Pediatr Nephrol* 1990;4:255-8.
33. Buoncristiani U, Cozarri M, Carobi C, Quintaliani G, Barbarossa D, Di Paolo N. Semicontinuous semiambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1990;17:328-32, 1980.
34. Burd R, Gillingham KJ, Farber MS, Statz CL, Kramer MS, Najarian JS, et al. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus disease in pediatric renal transplant. *J Pediatr Surg* 1994;29:1049-54.
35. Burke JF, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Vanburen HV, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1994;11:358-63.

36. Burren CP, Francis DMA, Powell HR, Walker RG. Renal Transplantation in Infants and Very Small Children: 3-Year Experience in Patients Treated With Triple Immunosuppression Including Cyclosporine. *Transplant Proc* 1995;27: 2145-6.
37. Calne RY. The European Multicentre Trial Group: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: 5 year follow-up of a multicentre trial [letter]. *Lancet* 1987; 2:506-7.
38. Calne RY. The rejection of renal homografts; inhibition in dogs by 6-mercaptopurin. *Lancet* 1960;1:417.
39. Cameron JS. Recurrent disease in renal allografts. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):S91-4.
40. Cameron JS. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation. In: Tejani AH, Fine RN, editors. *Pediatric renal transplantation*. New York: Willey-Liss; 1994. p. 503-23.
41. Cameron JS. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991;5:412-21.
42. Canadian Organ Replacement Register 1989. Annual Report Don Myles Ontario Hospital. Medical Records Institute, 1991.
43. Chantler C, Carter JE, Bewick M, Counahan R, Cameron JS, Ogg CS, et al. 10 year's experience with regular hemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Child* 1980;55:435-45.
44. Chavers BM, Gillingham KJ, Matas AJ. Complications by age in primary pediatric renal transplant recipients *Pediatr Nephrol* 1997;11:399-403.
45. Chavers BM, Matas AJ, Nevins TE, Mauer SM, Sutherland DER, Payne W, et al. Results of pediatric kidney transplantation at the University of Minnesota. In:

- Terasaki PI, editor. Clinical transplants. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1989. p. 253-66.
46. Churchill BM, Jayanthi RV, McLorie GA, Khoury AE. Pediatric renal transplantation into the abnormal urinary tract. *Pediatr Nephrol* 1996;10:113-20.
  47. Churchill BM, Sheldon CA, McLorie GA, Arbus GS. Factors influencing patient and graft survival in 300 cadaveric pediatric renal transplants. *J Urol* 1988;140: 1129-33.
  48. Churchill BM, Steckler RE, McKenna PH, McLorie GA, Shoskes D. Renal transplantation on the abnormal urinary tract. *Transplant Rev* 1993;7:21.
  49. Cochat P, Castelo F, Glastre C, Martin X, Stamm D, Long D, et al. Outcome of cadaver kidney transplantation in small children. *Acta Pediatr* 1994;83:78-83.
  50. Cochat P, Kassir A, Colon S, Glastre C, Tourniaire B, Parchoux B, Martin X, David L. Recurrent Nephrotic Syndrome after transplantation - Early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 1993;7:50-4.
  51. Colon EA, Popkin MK, Matas AJ, Callies AL. Overview of non-compliance in renal transplantation. *Transplant Rev* 1991;5:175-80.
  52. Dantal J, Baatard R, Hourmant M, Cantarovich D, Buzelin F, Soullilou JP. Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis. A one center study of plasma exchange effects. *Transplantation* 1990;52:827-31.
  53. David-Neto E, Vilares S, Nicolau W. Conversion from azathioprine/ prednisone to azathioprine/cyclosporin promotes catch-up growth in pediatric renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1990;4:229-34.
  54. De Shazo CV, Simmons RL, Berstein DM, De Shazo M, Willmert J, Kjellstrand CM, et al. Results of renal transplantation in 100 children. *Surgery* 1974;76: 461-8.

55. Deen JL, Blumberg DA. Infectious disease considerations in pediatric organ transplantation. *Semin Pediatr Surg* 1993;2:218-34.
56. Diaz-Buxo JA, Walker PJ, Farmer CD, Chandler JT, Holt KL, Cox P. Continuous cyclic peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27:51-4.
57. Diego JM, Roth D. Hepatitis C in dialysis and transplantation *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:497-503.
58. Drachman R, Scheesinger M, Shapira H, Druckher A. The immune status of uremic children/ adolescents with chronic renal failure and renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 1989;3:305-8.
59. Durlik M, Gaciong Z, Soluch D, Rowinska D, Kozłowska-Boszkó B, Rowinski W, et al. Results of Kidney Transplantation in HbsAg and Anti-HCV Seropositive Renal Allograft Recipients *Transplant Proc* 1996;28:3459-60.
60. Ehrich JHH, Loirat C, Brunner FP, Geerlings W, Landais P, Mallick NP, et al. Report on the management of renal failure in children in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:36-48.
61. Ehrlich RM, Fine RN. Technical factors contributing to successful kidney transplantation in small children. *J Urol* 1990;144:116-9.
62. Eijenraam FJ, Donckerwolcke RA, Monnens LAH, Proesmans W, Wolff ED Van Damme B. Renal transplantation in 20 children with hemolytic-uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1990;33:87-93.
63. Elli A, Rivolta R, Palazzi P, Mascaretti L, Puglisi G, Parenti M, et al. Deflazacort versus 6-methyl prednisolone in renal transplantation: immunosuppressive activity and side effects. *Transplant Proc* 1990;22:1689-90.
64. Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Gilboa N, Hopp L, et al. Comparison of FK-506 and cyclosporine regimens in pediatric renal

- transplantation. *Pediatr Nephrol* 1994;8:193-200.
65. Ellis D. Clinical use of tacrolimus (FK-506) in infants and children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1995;9:487-94.
  66. Esbjorner E, Aronson S, Berg U, Jodal U, Linne T. Children with chronic renal failure in Sweden 1978-1985. *Pediatr Nephrol* 1990;4:249-52.
  67. Ettenger R, Cohen A, Nast C, Moulton Marik J, Gales B. Mycophenolate Mofetil as maintenance immunosuppression in Pediatric Renal Transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:340-1.
  68. Ettenger RB, Blifeld C, Prince H, Gradus DB, Chos S, Sekiya N, et al. The pediatric nephrologists dilemma: growth after renal transplantation and its interaction with age as a possible immunologic variable. *J Pediatr* 1987;111:1022-5.
  69. Ettenger RB, Rosenthal JT, Marik J, Malekzadeh MH, Forsythe SB, Kamil ES, et al. Improved cadaveric renal transplant outcome in children. *Pediatr Nephrol* 1991;5:137-42.
  70. Ettenger RB. Children are different: the challenges of pediatric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1992;20:668-72.
  71. Ettenger RE, Smith HT, Kaiser B, Cooney GF, Summerauer J, Alexander S, et al. Use of Neoral Cyclosporin in Pediatric Renal Transplantation. *Transplant Proc* 1996;28:2257-8.
  72. Evans E, Ettenger RB. Immune response in pediatric renal transplantation. In: Tejani AH, Fine RN, editors. *Pediatric renal transplantation*. New York: Willey-Liss; 1994. p 17.
  73. Fennel RS, Moles M, Iravani A, Walker RD, Pfaff W, Howard RJ, et al. Growth in children following kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 1990;4:335-9.
  74. Ferraris JR, Day PF, Gutman RG, Granillo E, Ramirez J, Ruiz S, et al. Effect of

- therapy with a new glucocorticoid, deflazacort, on linear growth and growth hormone secretion after renal transplantation. *J Pediatr* 1992;121:809-13.
75. Ferraris JR, Pennisi P, Pasqualini T, Jasper H. Effects of deflazacort immunosuppression on long-term growth and growth factors after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997;11:322-4.
76. Fine RN, Ettenger R. Renal transplantation in children. In: Morris PJ, editor. *Kidney transplantation: principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p. 418.
77. Fine RN, Korsch BM, Stiles Q, Riddell H, Edelbrock HH, Brennan P, et al. Renal homotransplantation in children. *J Pediatr* 1970;76:347-57.
78. Fine RN, Stablein DM, Tejani A. Do children exhibit catch-up growth post-transplant: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1995;9:S66-8.
79. Fine RN, Tejani A, Sullivan EK. Pre-emptive renal transplantation in children: Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Clin Transplant* 1994;8:474-8.
80. Fine RN. Corticosteroids and growth. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):59-61.
81. First MR, Schroeder TJ. Solid-organ transplantation in the pediatric population. *Clin Transplant* 1991;5:132-6.
82. First MR. Living-related donor transplants should be performed with caution in patients with focal glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:S40-2.
83. Foulkes LM, Boggs SR, Fennell RS, Skibinski K. Social report, family variables and compliance in renal transplant children. *Pediatr Nephrol* 1993;7:185-8.
84. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective randomized double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255-74.

85. Gagnadoux MF, Habib R, Broyer M. Outcome of renal transplantation in 34 cases of childhood hemolytic - uremic and the role of cyclosporine. *Transplant Proc* 1994;26:269-70.
86. Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M. Non-immunological risk factors in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1993;7:89-95.
87. Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG, Chesney R. Course of nephropathic cystinosis after 10 years. *J Pediatr* 1986;109:605-8.
88. Gahl WA. Cystinosis coming of age. *Adv Pediatr* 1986;33:95-126.
89. Gansevoort RT, Wapstra FH, Weening JJ, De Jong PE, de Zeeuw D. Sodium depletion enhances the antiproteinuric effect of ACE inhibition in established experience. *Nephron* 1992;60:246-7.
90. Garcia C, Goldani JC, Garcia V. Paediatric dialysis and renal transplantation in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Pediatr Nephrol* 1992;6:74-7.
  
91. Garcia CD, Garcia VD. Peculiaridades do transplante renal em crianças. In: Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD, editores. *Transplante de órgãos e tecidos*. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 177-92.
92. Garcia V, Goldani JC, Bittar A, Keitel E, Garcia C, Bender D, et al. Transplante renal na Santa Casa de Porto Alegre: uma análise de 520 casos em 17 anos. *Rev AMRIGS Porto Alegre* 1996;40:198-207.
93. Granger DK, Burd RS, Schmidt WJ, Dunn DL, Matas AJ. Incidence and timing of infections in pediatric renal transplant recipients in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 1994;26:64.
94. Gray JR, Kasiske BL. Patient and renal allograft survival in the late post-transplant period. *Semin Nephrol* 1992;12:343-52.



95. Gregorio GV, Mowat AP. Viral hepatitis in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1994;8:610-9.
96. Groenewegen A, Sukhaiu R, Nauta J, Scholtmeyer R, Nijman R. Results of renal transplantation in boys treated for posterior urethral valves. *J Urol* 1993; 149:1517-20.
97. Groth CG. Landmarks in clinical renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:323-8.
98. Guest G, Broyer M. Growth after renal transplantation: correlation with immunosuppressive therapy. *Pediatr Nephrol* 1991;5:143-6.
99. Gusmano R, Perfumo F. Worldwide demographics aspects of chronic renal failure in children. *Kidney Int* 1993;43(Suppl 43):S31-35.
100. Guyot C, Nguyen JM, Cochat P, Foulard M, Bouissou F, Vandamme-Lombaerts R, et al. Risk factors for chronic rejection in pediatric allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 1996;10:723-7.
101. Guyot C. Renal transplantation in children: A Report of the French Society of Pediatric Nephrology *Transplant Proc* 1994;26:22.
102. Habib R, Antignac C, Hinglais N, Gagnadoux MF, Broyer M. Glomerular lesions in the transplanted kidney in children. *Am J Kidney Dis* 1987;10:198-207.
103. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Auvert J, Dormont J. Résultats de quatorze transplantations rénales chez l'homme. *Bull Soc Med Hop Paris* 1963;114:225.
104. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Tubiana M, Lalanne CM, Antoine B, et al. Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes après irradiation du receveur. *Presse Med* 1959;67:1771.
105. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:607-29.

106. Harmon WE, Sullivan EK. Cyclosporine dosing and its relationship to outcome in pediatric renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):S50-5.
107. Harmon WE. Opportunistic infections in children following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991;5:118-25.
108. Hasegawa A, Kawamura T, Ito H, Hasegawa O, Ogawa O, Honda M, et al. Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *Transplant Proc* 1989;21:2130-3.
109. Haut EC, Tejani A. The 1994 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1996;10:422-34.
110. Hébert D, Kim EM, Sibley RK, Mauer MS. Post-transplantation outcome of patients with hemolytic-uremic syndrome: update. *Pediatr Nephrol* 1991;5:162-7.
111. Hopewell J, Calne RY, Beswick I. Three clinical cases of renal transplantation. *Br Med J* 1964;1:411.
112. Hoyer PF, Boekenkamp A, Vester U, Offner G, Brodehl J. Conversion From Sandimmune to Neoral and Induction Therapy With Neoral in Pediatric Transplant Recipients. *Transplant Proc* 1996;28:2259-61.
113. Hoyer PF, Brodehl J, Ehrich JHH, Offner G. Practical aspects in the use of cyclosporin in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1991;5:630-8.
114. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human; report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34:327.
115. Hutchings RH, Hickman R, Scribner BH. Chronic hemodialysis in a pre-adolescent. *Pediatrics* 1966;37:68-73.
116. Ianhez LE. Peculiaridades do transplante renal nos países em

- desenvolvimento. In: Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD, editores. Transplante de órgãos e tecidos. São Paulo: Sarvier; 1997. p. 193-9.
117. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 1991: características gerais da população e instrução, resultados da amostra no Rio Grande do Sul. Rio de Janeiro, 1996. p. 52-4.
118. Ingulli E, Sharma V, Singh A, Suthanthiran M, Tejani A. Steroid withdrawal, rejection and the mixed lymphocyte reaction in children after renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):S36-9.
119. Ingulli E, Singh A, Moazani S, Tejani A. Prednisone inhibits the efficacy of recombinant human growth hormone in pediatric renal transplant recipients. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):565-70.
120. Ingulli E, Tejani A. Incidence, treatment and outcome of recurrent focal, segmental glomerulosclerosis post - transplantation in 42 allografts in children - A single center experience. *Transplantation* 1991;51:401-5.
121. Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. *Lyon Med* 1906;107:575.
122. Jabs K, Vandop C, Harmon WE. Growth Hormone treatment of growth failure among children with renal transplants. *Kidney Int* 1993;44(Suppl 43):571-5.
123. Johnson RWG, Webb NJA, Lewis MA, Postlethwaite RJ, Dyer PA, Connolly JK. Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: a 10 year study. *Kidney Int* 1996;49(Suppl 53):72-6.
124. Jonas MM, Zileruelo GE, Larue SI, Abitbol C, Strauss J, Lu Y. Hepatitis C infection in a pediatric dialysis population. *Pediatrics* 1992;89:707-9.
125. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Buren C, Wombolt D, Pollak R, et al. Reduced inter and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal

- transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 1995;59:505-11.
126. Kahan BD, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988;46:631-44.
127. Katz SM, Kermann RH, GOLDEN D, et al. Pre-emptive transplantation - a analysis of benefits and hazards in 85 cases. *Transplantation* 1991;51:351-5.
128. Kelley KW. The role of growth hormone in modulation of the immune response. *Ann N Y Acad Sci* 1990;594:95-103.
129. Kelly WD, Lillehei RC, Aust JB, Varco RL, Leonard AS, Griffin, WO, et al. Kidney transplantation: Experiences at the University of Minnesota Hospitals. *Surgery* 1967;62:704-20.
130. Keown PA. Complications of cyclosporine. In: Tejani AH, Fine RN, editors. *Pediatric renal transplantation*. New York: Willey-Liss; 1994. p. 315-36.
131. Kim MS, Jabs K, Harmon WE. Long-term patient survival in a pediatric renal transplantation program. *Transplantation* 1991;51:413-7.
132. Kim PK, Kwon MJ. Renal Transplantation in Korean Children. *Transplant Proc* 1996;28:1172-3.
133. Kohaut EC, Tejani A. The 1994 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1996;10:422-34.
134. Korsch BM, Fine RN, Negrete VF. Noncompliance in children with renal transplants. *Pediatrics* 1978;61:872-6.
135. Korsch BM, Negrete VF, Fine R. Clinical implication of non-compliance in children and adolescents with end-stage renal disease. In: Strauss J, editor. *Pediatric Nephrology Seminar*. Florida: University of Miami Press; 1993. p. 159-85.
136. Koyama H, Cecka JM, Terasaki PI. Kidney transplants in black recipients

- Transplantation 1994;57:1064-8.
137. Küss R, Legrain M, Camey M, Désarmenien J, Mathé G, Nedey R, et al. Homotransplantation rénale chez l'homme: à propos de 3 cas. Mem Acad Chir 1961;87:183.
  138. Küss R, Legrain M, Mathé G, Nedey R, Camey M. Homologous human kidney transplantation; experience with six patients. Postgrad Med J 1962;38:528.
  139. Laine J, Holmberg C, Häjry P. Chronic rejection and late renal allograft dysfunction. Pediatr Nephrol 1996;10:221-9.
  140. Laine J, Holmberg C, Salmela K, Jalanko H, Sairanen H, Peltola K, et al. Renal transplantation in children with emphasis on young children. Pediatr Nephrol 1994;8:313-9.
  141. Lao M, Rowinski W, Walaszewski J, Szmidt J. Renal Transplantation in Warsaw: A Registry Report. Transplant Proc 1996;28:3497-503.
  142. Laplante MP, Kaufman JJ, Goldman R, Gonick HC, Martin DC, Goodwin WE. Kidney transplantation in children. Pediatrics 1970;46:665-77.
  143. Laufer J, Ettenger RB, Ho WG, Cohen AH, Marik JL, Fine RN. Plasma exchange for recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. Transplantation 1988;46:540-2.
  144. Lawler RH, West JW, McNulty PH, Clancy EJ, Murphy RP. Homotransplantation of the kidney in the human. JAMA 1950;144:844.
  145. Lee HM. Surgical techniques of renal transplantation. In: Morris PJ, editor. Kidney transplantation: principles and practice. Philadelphia: Saunders; 1988. p. 215.
  146. Lehnert A, Niaudet P, Broyer M. CMV Infection after kidney transplantation in

- children Transplant Proc 1996;128:2805.
147. Lynfield R, Herrin JT, Rubin RH. Varicella in Pediatric Renal Transplant recipients. Pediatrics 1992;90:216-20.
  148. Machado PGP. Estudo retrospectivo de 71 transplantes renais realizados em crianças e adolescentes [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina; 1996.
  149. Mahmoud A, Said MH, Dawashra M, Hadj-Aissa A, Schell M, Faraj G, et al. Outcome of preemptive renal transplantation and pretransplantation dialysis in children. Pediatr Nephrol 1997;11:537-41.
  150. Maki DG, Fox BC, Kuntz J, Sollinger HW, Belzer FO. A prospective, randomized, double blind study por trimetoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation side effects of trimetoprim-sulfamethoxazole, interaction with cyclosporine Lab Clin Med 1992;119:11-24.
  151. Matas AJ, Chavers BM, Nevins TE, Mauer SM, Kashtan CE, Cook M, et al. Recipient evaluation, preparation, and care in pediatric transplantation: The University of Minnesota protocols. Kidney Int 1996;49(Suppl 53):S99-102.
  152. Mathew TH. Recurrence of disease following renal transplantation. Am J Kidney Dis 1988;12:85-96.
  153. May RC, Mitch WE. Pathophysiology of uremia. In: Brenner, Rector, editors. The kidney. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 2148-69.
  154. McDonald AS, Belitsky P, Bitter-Suermann H, Cohen AD, Crocker J, MacSween M. Long-term follow-up of cyclosporine treated renal allograft recipients. Transplant Proc 1988;20:1239-42.
  155. McEnnery PT, Stablein DM, Arbus G, Tejani A. Renal transplantation in children. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. N Engl J Med 1992;326:1727-32.

156. Mehls O, Ritz E, Hunziker EG. Growth hormone in renal transplantation: the mode of action, animal studies and clinical use. *J Am Soc Nephrol* 1992;2: S284-9.
157. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956;160:277.
158. Meyers KEC, Weiland H, Thomson PD. Paediatric renal transplantation non - compliance. *Pediatr Nephrol* 1995;9:189-92.
159. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, et al. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme; aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 1953;61:1419.
160. Mistrello G, Mapelli E, Galliani G, Cristina T, Assandri A. Effect of deflazacort, a glucocorticoid with bone-sparing properties, on mixed lymphocyte response and skin graft rejection. *Transplantation* 1984;38:192-4.
161. Morales JM, Andres A, Prieto C, Parag M, Guterries-Millet V, Rodicio JL. Cyclosporin - induced partial and transient improvement of nephrotic syndrome in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1989;53:283-4.
162. Mourad G, Cristol JP, Chong G, Lorho R, Argiles A, Seignalet J, et al. Disappearance of anti-HLA antibodies in highly sensitized patients treated with erythropoietin. *Transplant Proc* 1992;24:2512-3.
163. Müller T, Sikora P, Offner G, Hoyer PF, Brodehl J. Recurrence of renal disease after kidney transplantation in children: 24 years of experience in a single center. *Clin Nephrol* 1998;49:82-90.
164. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Alexandre GW, Harrison JH. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962;156:337.
165. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Walter CW, Brooke MS. Study

- on transplantation immunity after total body irradiation; clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960;48:271.
166. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum* 1955;6:432.
167. Najarian JS, Frey DJ, Matas AJ, Gillingham KJ, So SKS, Cook M, et al. Renal transplantation in infants. *Ann Surg* 1990;212:353-67.
168. Najarian JS, Simmons RL, Tallent Mb, Kjelsstrand Cm, Buselmeier Tj, Vernier RL, et al. Renal transplantation in infants and children. *Ann Surg* 1971;174:583-601.
169. Neipp M, Oldhafer KJ, Offner G, Fangmann J, Brodehl J, Pichlmayr R. Renal transplantation in Children Under 6 Years of Age. *Transplant Proc* 1995;27:3439.
170. Neu AM, Warady BA. Dialysis and renal transplantation in infants with irreversible renal failure. *Adv Ren Replace Ther* 1996;3:48-59.
171. Oetliker O, Kaiser G, Krneta A, D'Apuzzo V, Bretscher D. Hemodialysis and renal transplantation in childhood: description of a program. *J Pediatr Surg* 1975;10:77-81.
172. Offner G, Aschendorff C, Brodehl J. Growth after renal transplantation: an update. *Pediatr Nephrol* 1991;5:472-6.
173. Offner G, Hoyer PF, Ehrich JHH, Brodehl J, Pichlmayr R. Pediatric aspects of renal transplantation: Experience of a single center. *Eur J Pediatr* 1992;151 (Suppl 1):16-22.
174. Oreopoulos DG, Katirtzoglou A, Arbus G, Cordy P. Dialysis and transplantation in young children [letter]. *Br Med J* 1979;1:1628-9.
175. Penn I. Development of cancer as a complication of clinical transplantation.



- Transplant Proc 1977;9:1121-7.
176. Philips LS, Fusco AC, Unterman TG, Del Greco F. Somatomedin inhibitor in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:764-72.
  177. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski, WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 88: 449-56, 1978.
  178. Porter KA, Thompson WB, Owen K, Kenyon JR, Mowbray JF, Peart WS. Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. *Br Med J* 1963;2:639.
  179. Potter D, Belzer FO, Rames L, Holliday MA, Kountz SL, Najarian JS. The treatment of chronic uremia in childhood: I - transplantation. *Pediatrics* 1970; 45:432- 43.
  180. Price CG, Suki WN. Newer modification of peritoneal dialysis: options in the treatment of patients with renal failure. *Am J Nephrol* 1981;1:97-104.
  181. Ramos EL. Recurrent diseases in the renal allograft. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:109-21.
  182. Rao KV, Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1996;62:1765-9.
  183. Reinberg Y, Gonzalez R, Fryd D, Mauer M, Najarian JS. The outcome of renal transplantation in children with posterior urethral valves. *J Urol* 1988;140:1491-3.
  184. Reinhart JB. The doctor's dilemma: whether or not recommend continuous renal dialysis or renal homotransplantation for the child with end stage renal disease. *J Pediatr* 1970;77:505-7.
  185. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-94.

186. Report from the European Dialysis and Transplants Registry I - EDTA Registry Centre Survey 1985. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:475-87.
187. Ridgen SPA Chronic renal failure In: Postlethwaite RJ, editor. *Clinical Paediatric Nephrology*. Oxford, Butterworth Heinemann Ltd; 1994. p.266-81.
188. Riley CM. Thoughts about kidney homotransplantation in children. *J Pediatr* 1964;65:797-800.
189. Roberti I, Reisman L, Lieberman KV, Burrows L. Risk of steroid withdrawal in pediatric renal allograft recipients (a 5-year follow-up). *Clin Transplant* 1994;8: 405-8.
190. Roscoe JM, Smith LF, Williams EA, Stein M, Morton AR, Balfe JW, et al. Medical and social outcome in adolescents with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1991;40:948-53.
191. Ross J, Kay R, Novick A, Hayes J, Hodge S, Strem S. Long term results of renal transplantation into the valve bladder. *J Urol* 1994;151:1500-4.
192. Roth D. Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1996;25:3-16.
193. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990;12(suppl. 7):S754-66.
194. Salomon L, Fontaine E, Gagnadoux MF, Broyer M, Beurton D. Posterior urethral valves: long-term renal function consequences after transplantation. *J Urol* 1997; 157:992-5.
195. Salvatierra O, Alfrey E, Tanney DC, Mak R, Hammer GB, Krane EJ, et al. Superior Outcomes in Pediatric Renal Transplantation. *Arch Surg* 1997;132: 842-9.
196. Salvatierra O, Tanney D, Mak R, Alfrey E, Lemley K, Mackie F, et al. Pediatric

- renal transplantation and its challenges. *Transplant Rev* 1997;11:51-69.
197. Scantlebury VP, Shapiro R, Tzakis A, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, et al. Pediatric Kidney Transplantation at the University of Pittsburgh. *Transplant Proc* 1994;26: 46-7.
198. Schroeder TJ, Ryckmann FC, Hurtubise PE. Immunological monitoring during and following OKT3 therapy in children. *Clin Transplant* 1991;5:191-6.
199. Schulak JA, Hricik DE. Steroid withdrawal after renal transplantation. *Clin Transplant* 1994;8:211-6.
200. Schulman SL, Palmer J, Dunn S, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Effect of Recipient's Race on Pediatric Renal Allograft Survival: A Single-Center Study. *Pediatrics* 1992;89:1055-8.
201. Schurman SJ, McEnnery PT. Factors influencing short-term pediatric renal transplant survival. *J Pediatr* 1997;130:455-62.
202. Scornik JC, Pfaff WW, Howard RJ, Fennel RS, Ramos E, Peterson JC, et al. Increased antibody responsiveness to blood transfusions in pediatric patients. *Transplantation* 1994;58:1361-5.
203. Sengar DPS, Couture RA, Lazarovits AI, Jindal SL. Long-term patient and renal allograft survival in HbsAg infection. *Transplant Proc* 1989;21:3358-9.
204. Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB, Rigden S, Chantler C, Haycock G, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 1990;4: 21-8.
205. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411-22.

206. Springate J, Fildes R, Anthone S, Brentjens J, O'shea M, Feld L. Recurrent hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20:559-61.
207. Stapleton FB. Recurrence of primary renal disease in the transplanted kidney - lessons of progress. In: Strauss J. *Pediatric nephrology: renal disease dynamics, current concepts in diagnosis and management*. Florida: University of Miami Press; 1993. p. 139-46.
208. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:301-8.
209. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell W. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:385.
210. Starzl TE, Schroter GPJ, Hartmann NJ, Barfield N, Taylor P, Mangan TL. Long-term (25 year) survival after renal homotransplantation - the world experience. *Transplant Proc* 1990;22:2362-5.
211. Stephanian E, Matas AJ, Mauer JM, Chavers B, Nevins T, Kashtan C, et al. Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 1992;53:755-7.
212. Suganaume T, Morozumi K, Satoh K, Yoshida A, Fujinami T, Uchida K, et al. Studies of IgA Nephropathy in renal transplantation. *Transplant Proc* 1989;21: 2123-7.
213. Tejani A, Butt KMH, Rajpoot D, Gonzalez R, Buyan N, Pomrantz A, et al. Strategies for optimizing growth in children with kidney transplants. *Transplantation* 1989;47:229-33.
214. Tejani A, Cortes L, Stablein D. Clinical correlates of chronic rejection in pediatric

- renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1054-8.
215. Tejani A, Cortes L, Sullivan EK. A longitudinal study of the natural history of growth post-transplantation. *Kidney Int* 1996;49(Suppl 53):S103-8.
216. Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. *J Pediatr* 1993;122:397-402.
217. Tejani A, Ingulli E. Growth in children post-transplantation and methods to optimize post-transplantation growth. *Clin Transplant* 1991;5:214-8.
218. Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis post - transplantation: A special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 1992;2(Suppl 3):S258-63.
219. Tejani A, Sullivan EK. Factors that impact on the outcome of second renal transplants in children. *Transplantation* 1996;62:606-11.
220. Tejani A, Sullivan K, Alexander S, Fine R, Harmon W, Lilienfeld D. Posttransplant deaths and factors that influence the mortality rate in north american children. *Transplantation* 1994;57:547-53.
221. Tejani A, Sullivan K, Fine RN, Harmon W, Alexander S. Steady improvement in renal allograft survival among North American children: A five year appraisal by the NAPRTCS. *Kidney Int* 1995;48:551-3.
222. Tejani A, Sullivan K, Harmon W, Alexander S, Fine RN. Factors associated with mortality rate (MR) in north american pediatric renal transplant recipients. A report of the NAPRTCS ASTP. New York: Health Science Center, 1993.
223. Tejani A. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. NAPRTCS 1994 data. New York: Health Science Center, 1995.
224. Tenckhoff H, Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1968;14:181-6.

225. Tenckhoff H. Chronic peritoneal dialysis: a manual for patients, dialysis personnel and physicians. Washington: School of Medicine of Seattle University; 1974.
226. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DV. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:1450-4.
227. Terasaki PI, Vredevoe DL, Mickey MR, Porter KA, Marchioro TL, Fairs TD, et al. Serotyping for homotransplantation - VI, selection of kidney donors for thirty two recipients. *Ann N Y Acad Sci* 1966;129:500.
228. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. United States renal data system: USRDS 1991. Annual data report. Bethesda, 1991.
229. The TH, Vanden Berg AP, Van Son WJ, Klompmaker IJ, Harmsen MC, Van Der Giessen M, Slooff MJ. Monitoring for cytomegalovirus after organ transplantation: a clinical perspective. *Transplant Proc* 1993;25:5-9.
230. Thorogood J, Van Houwelingen JC, Van Rood JJ, Zantvoort FA, Schreuder GM, Persijn GG. Factors contributing to the longterm kidney graft survival in Eurotransplant. *Transplantation* 1992;54:152-8.
231. Tolkoff-Rubin N, Rubin RH. Clinical approach to viral and fungal infections in the renal transplant patient. *Semin Nephrol* 1992;12:364-75.
232. Tonshoff B, Schaefer F, Mehls O. Disturbance of growth hormone - insulin like growth factor axis in uremia: implication for recombinant human growth hormone treatment. *Pediatr Nephrol* 1990;4:654-62.
233. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Frohnert PP, Zincke H, Sterioff S.

- Meclofenamate treatment of recurrent idiopathic nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 1984;59: 146-52.
234. Ullmann E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg* 1914;60:195.
235. United States Renal Data System: USDRS 1994 Annual Data Report. Pediatric End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1994;24:S112-27.
236. United States Renal Data System: USDRS 1997 Annual Data Report VIII. Pediatric End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1997;30:S128-44.
237. V Registro Brasileiro de Diálise e Transplante Renal - 1993 Apresentado no XVII Congresso Brasileiro de Nefrologia da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Fortaleza, 18-22 de junho de 1994. 52 p.
238. Voronoy U. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del rinon cadavérico como metodo de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *Siglo Med* 1936;97:296.
239. Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, Alexander SA, Tejani A. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997;11:49-64.
240. Wassner SJ. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, editors. *Pediatric nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 1314-38.
241. Williams AW, Morgenstern BZ, Murphy M, Miliner DS. Effect of cyclosporine A on long-term allograft function in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1994;8:566-9.
242. Wüll E, Haffner D, Tohshoff B, Mehls O. and The German Study Group for

Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure - Predictors of growth response to rhGH in short children before and after renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44 (Suppl 43):S76 -82.

243. Yadin O, Grimm P, Ettenger R. Renal transplantation in children: clinical aspects. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, editors. *Pediatric nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 1390-418.
244. Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AL. Attenuated varicella virus; vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 8:190-2.



---

# ANEXOS

---

# ANEXO A

## ANEXO B

## ANEXO C

### TABELAS DE SOBREVIDA DO ENXERTO

#### Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal Conforme a Imunossupressão

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Tríplice	89,74	85,6	79,12	76,48	68,38	68,38	68,38	68,38	68,38	68,38
Convencional	72,22	66,67	61,11	55	30,56	30,56	30,56	24,44	24,44	24,44

#### Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal com Doador Vivo e Cadáver

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Vivo	90,31	87,4	79,56	75,01	60,83	60,83	56,15	56,15	56,15	56,15
Cadáver	73,91	63,96	63,96	63,96	42,64	42,64	42,64	42,64	42,64	42,64

#### Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal em Pacientes de Raça Branca e Negra

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Branca	86,82	82,86	76,94	72,28	59,95	59,95	59,95	54,95	54,95	54,95
Negra	86,67	79,44	70,62	70,62	45,4	45,4	45,4	45,4	45,4	45,4

**Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal em Pacientes  
Conforme o Número de Transfusões Sangüíneas Prévias ao Transplante**

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Sem transfusão	89,31	89,31	85,74	85,74	69,04	69,04	69,04	69,04	69,04	69,04
1 - 4	89,96	85,09	74,48	66,64	50,05	50,05	50,05	50,05	50,05	50,05
≥ 5	73,68	60,79	60,79	60,79	60,79	60,79	60,79	30,39	30,39	30,39

**Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal Conforme a  
Idade do Paciente no Momento do Transplante**

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
0 - 4	77,78	77,78	62,22	62,22	62,22	62,22	62,22	62,22	62,22	62,22
5 - 9	84,21	84,21	78,2	78,2	68,42	68,42	68,42	68,42	68,42	68,42
10 - 14	88,83	83,76	77,94	73,61	50,52	50,52	50,52	50,52	50,52	50,52
15 - 17	88,03	84,51	76,99	71,07	64,6	64,6	64,6	53,84	53,84	53,84

**Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal com Doador  
Vivo Conforme o HLA**

HLA	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Idêntico	100	100	85,71	57,14	57,14	57,14	57,14	57,14	57,14	57,14
Haplo	88,71	88,23	79,52	76,87	62,9	62,9	62,9	57,19	57,19	57,19
Distinto	100	100	75	75	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5

**Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal Conforme o  
Número de Episódios de Rejeição Aguda**

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Sem rejeição	97,06	93,33	93,33	93,33	70,48	70,48	70,48	70,48	70,48	70,48
1	83,46	80,93	73,1	64,5	55,9	55,9	55,9	44,72	44,72	44,72
2	93,33	80	72,73	72,73	5,87	53,87	53,87	53,87	53,87	53,87
3 ou +	100	100	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67

**PORCENTAGEM DE SOBREVIDA DO ENXERTO NO PRIMEIRO TRANSPLANTE RENAL  
CONFORME A PRESENÇA DE DOENÇA HEPÁTICA**

Doença hepática	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Sim	84,64	80,66	73,13	68,95	57,94	57,94	57,94	53,11	53,11	53,11
Não	100,0	92,86	92,86	92,86	46,43	46,43	46,43	46,43	46,43	46,43

Porcentagem de Sobrevida do Enxerto no Primeiro Transplante Renal e no Retransplante

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Primeiro transplante	86,81	82,35	76,11	72,3	57,8	57,8	57,8	53,36	53,36	53,36
Retransplante	63,64	53,03	31,82	21,21	10,61	10,61	10,61	10,61	10,61	10,61

## ANEXO D

### TABELAS DE SOBREVIDA DO PACIENTE

#### Taxa de Sobrevida do Paciente no Primeiro Transplante Renal Conforme a Imunossupressão

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
<b>Convencional</b>	93,75	93,75	93,75	93,75	72,92	72,92	72,92	72,92	72,92	72,92
Tríplice	97,73	96,1	96,1	92,89	89,45	89,45	89,45	89,45	89,45	89,45

#### Taxa de Sobrevida do Paciente no Primeiro Transplante Renal Conforme o Doador

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
<b>Vivo</b>	97,56	97,56	97,56	94,77	87,89	87,89	87,89	87,89	87,89	87,89
Cadáver	90,62	83,65	83,65	83,65	83,65	83,65	83,65	83,65	83,65	83,65

#### Taxa de Sobrevida do Paciente no Primeiro Transplante Renal Conforme a Raça

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
<b>Branca</b>	96,64	95,05	95,05	92,17	89,1	89,1	89,1	89,1	89,1	89,1
Negra	93,33	93,33	93,33	93,33	70	70	70	70	70	70

#### Taxa de Sobrevida do Paciente no Primeiro Transplante Renal Conforme a Idade no Momento do Transplante

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
0 - 4 a	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5
5 - 9 a	94,44	94,44	94,44	94,44	94,44	94,44	94,44	94,44	94,44	94,44
10 - 14 a	97,78	94,9	94,9	94,9	84,03	84,03	84,03	84,03	84,03	84,03
15 - 17 a	97,06	97,06	97,06	97,06	88,24	88,24	88,24	88,24	88,24	88,24

### Taxa de Sobrevida do Paciente no Primeiro Transplante e no Retransplante

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos	7 anos	8 anos	9 anos	10 anos
Primeiro transplante	96,14	94,81	94,81	92,44	86,34	86,34	86,34	86,34	86,34	86,34
Retransplante	90,91	75,76	75,76	75,76	75,76	75,76	75,76	75,76	75,76	75,76