

Vinte anos de transplantação renal nos Hospitais da Universidade de Coimbra¹

Alfredo Mota

Unidade de Transplantação. Serviço de Urologia e Transplantação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Resumo

Historia-se a evolução destes 20 anos de transplantação renal na Unidade de Transplantação dos HUC, que é em grande parte a história da transplantação renal em Portugal. Referem-se os diferentes períodos que caracterizaram a transplantação renal em Coimbra, essencialmente quanto à sua organização, abordando de passagem as diferenças nos protocolos de imunossupressão ao longo destes anos. Descreve-se a estrutura da nossa Unidade e a interdisciplinaridade do seu funcionamento. Analisam-se os 970 transplantes renais (956 de cadáver e 14 de dador vivo) realizados entre 30 de Junho de 1980 e 30 de Setembro de 2000, salientando-se a descrição e estudo dos diversos factores do dador, do receptor e do enxerto, com possível influência nos resultados da transplantação. Merecem-nos particular destaque a necrose tubular aguda, com uma taxa de 15,5%, a evolução das rejeições agudas, com uma diminuição significativa nomeadamente nos três últimos anos (nos nove meses de 2000 - 12,3%), a disfunção crónica e as suas principais causas, bem como a sua nefasta influência na perda de enxerto. Determinaram-se as causas da perda de 245 (25%) enxertos em 970 transplantes renais, destacando-se as principais: disfunção crónica (29,4%) e morte com enxerto funcionante (42,4%). A mortalidade global (14%) e as suas principais causas, cardiovascular (45%) e infecciosa (26%), são igualmente analisadas. As sobrevivências actuariais aos 1, 3, 5 e 10 anos foram, respectivamente, de 95%, 92%, 88% e 78% para o doente, e de 92%, 85%, 78% e 63% para o enxerto (Estudo Cooperativo Europeu: sobrevivência de enxerto aos 1, 3 e 5 anos, respectivamente, de 84%, 76% e 68%. Registo da UNOS [USA] 1999: sobrevivência de enxerto aos 1 e 3 anos, respectivamente, de 87% e 76%. Registo Australiano: sobrevivência de enxerto aos 1 e 5 anos, respectivamente, de 91% e 72%).

Relaciona-se a experiência da Unidade dos HUC com o progresso da transplantação renal em geral. Sublinha-se a relevância da perda de enxerto a longo prazo, por disfunção crónica e da mortalidade com enxerto funcionante, fundamentalmente devido à inclusão de doentes de maior risco (idade, tempo de diálise, patologia associada). A íntima relação entre algumas destas complicações da transplantação e a terapêutica imunossupressora está bem estabelecida, pelo que novos imunossuppressores igualmente eficazes e menos tóxicos, como o micofenolato de mofetil, a rapamicina e os anticorpos anti-CD25 poderão contribuir para um futuro mais optimista em termos de sobrevivência do enxerto, desde que não esqueçamos outras medidas, como o controle da tensão arterial e das dislipidémias e a prevenção da diabetes pós-transplante.

¹ Em 28 de Dezembro de 2000 realizou-se o milésimo transplante renal.

Palavras-chave: Transplantação renal, dador, receptor, enxerto, necrose tubular aguda, isquémia, rejeição aguda, disfunção crónica, imunossupressão, sobrevivência actuarial do doente e do enxerto.

Abstract

This paper briefly reviews the evolution of renal transplantation in the University Hospital of Coimbra (HUC), where transplantation of abdominal organs was started, in Portugal. Besides some historical notes on the organizational features of renal transplantation within the Transplant Unit of the HUC and of its development, the author focuses mainly the evolution of immunosuppression (IMS) and factors affecting survivals of 970 kidney transplants (956 from cadaver donor and 14 from living related donor) performed between 30/06/1980 and 30/09/2000.

The main causes of 245 (25%) graft loss were: chronic dysfunction (29,4%) and death with functioning graft (42,4%).

The main causes of patient death (14%) were as follows: cardiovascular (45%) and infectious (26%).

The actuarial survival rates for patients and grafts are at 1, 3, 5 and 10 years 95%, 92%, 88% and 78%, and 92%, 85%, 78% and 63%, respectively (all transplants including those without cyclosporine), which compare very favourably with international results (In the European Collaborative Transplant Study Registry, graft survival from cadaveric donor was at 1, 3 and 5 years, respectively, 84%, 76% and 68%. In the USA, according the UNOS Registry the graft survival at 1 and 3 years was, respectively, 87% and 76%. In the Australian Registry the graft survival at 1 and 5 years was, respectively, 91% and 72%).

The inclusion of ever older patients (with longer dialysis time and increment comorbidity) was the main identifiable factor for deaths and graft losses (at long-term) during the last 10 years. At the same time, acute rejection decreased significantly (owing to the advances in IMS regimens) and delayed graft function occurred less frequently (15,5%) as a result of several factors: better hemodynamic support of cadaver donors, use of University of Wisconsin (UW) solution and multiorgan harvesting.

Notwithstanding the significant advances in IMS, some collateral harmful effects remain unsolved, namely, arterial hypertension and dislipidemia, which contributed significantly for long-term chronic dysfunction and related loss of graft and mortality.

Key-words: Renal transplantation, donor, recipient, graft, acute tubular necrosis, ischaemia, acute rejection, chronic dysfunction, immunosuppression, patient and graft actuarial survival.

Introdução

Em Junho de 1969, no mesmo dia em que um ser humano pisava pela primeira vez solo lunar, Linhares Furtado realizava a primeira transplantação renal em Portugal, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. A preparação e realização deste feito histórico revelou o quanto de heróico lhe esteve associado, se recordarmos as dificuldades que foi necessário ultrapassar: a hemodiálise, ainda pouco difundida, era incipiente no nosso país e com grandes limitações técnicas; não existia qualquer laboratório de histocompatibilidade e por isso foi necessário recorrer a um centro francês, que também preparou o principal imunossupressor, o soro antilinfocitário (SAL), a partir dos linfócitos do receptor obtidos por drenagem do canal torácico, que eram enviados para França; a inexistência de legislação sobre o assunto teve que ser ultrapassada com o auxílio de reputados juristas, cujos pareceres ajudaram à legitimação deste acto terapêutico.

Pelas dificuldades enunciadas que persistiram por mais alguns anos, e pela circunstância de Linhares Furtado ter ido para Moçambique, no cumprimento

das suas obrigações militares, este primeiro transplante renal não teve sequência, mas deixou importantes marcas na Medicina portuguesa: a demonstração da existência de médicos com capacidade técnico-científica para concretizar os maiores progressos da ciência médica; a convicção de que com alguma boa vontade política (de saúde) era possível reunir as condições mínimas para permitir um significativo avanço da Medicina no nosso país. Finalmente, a ousadia de recordar ao centralismo médico e político da capital, que a Faculdade de Medicina e os Hospitais da Universidade de Coimbra continuavam a ser um pólo de desenvolvimento e uma referência no panorama da Medicina Portuguesa.

Somente passados 11 anos, em 1980, se reiniciaram as transplantações renais, agora com carácter definitivo. Recorde-se que durante o período, seguramente excessivo, que mediou entre estas duas épocas, ocorreu em Portugal uma revolução, a que se seguiram alguns anos de instabilidade social e política, que explicam o atraso no reinício da transplantação renal. Apesar de tudo, durante esses anos, e sempre sob a pressão de um grupo de médicos, procedeu-se à

implementação de uma série de medidas fundamentais que vieram a tornar possível os programas de transplantação, das quais se destacam três: publicação da legislação (Decreto-lei 553/76) regulamentadora das colheitas e transplantações de órgãos e tecidos de cadáver e de dador vivo; constituição e instalação dos Centros de Histocompatibilidade do Norte, Centro e Sul; criação da Comissão Nacional de Diálise, que sob a presidência de Linhares Furtado, lançou as bases para a cobertura do país por uma rede nacional de centros de hemodiálise, o que permitiu o regresso de centenas de doentes renais portugueses que faziam tratamento em Espanha.

Em 30 de Junho de 1980, reiniciaram-se as transplantações renais, agora com rim de cadáver, no nosso país. Nos Hospitais da Universidade de Coimbra uma equipe liderada por L. Furtado realizou a primeira colheita de rins de cadáver em Portugal, transplantando um rim e enviando o outro rim para o seu colega João Pena de Lisboa, que o transplantou no Hospital da Cruz Vermelha.

Pretendemos neste trabalho transmitir a nossa experiência e analisar os resultados destes 20 anos de transplantação renal do Serviço de Urologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (SUHUC).

Material e métodos

Entre 30/06/1980 e 31/12/2000 realizaram-se nos HUC 1001 transplantes renais distribuídos de acordo com os quadros I e II.

Quadro I - 1001 Transplantes Renais
(30/06/1980 - 31/12/2000)

| Nº de transplante | N | % |
|-------------------|------|------|
| 1º Transplante | 976 | 97,5 |
| 2º Transplante | 22 | 2,2 |
| 3º Transplante | 2 | 0,2 |
| 4º Transplante | 1 | 0,1 |
| TOTAL | 1001 | 100 |

Quadro II - 1001 Transplantes Renais
(30/06/1980 - 31/12/2000)

| Tipo de transplante | N | % |
|---------------------------------|------|------|
| Transplante Renal de Cadáver | 975 | 97,4 |
| Transplante Renal de Dador Vivo | 14 | 1,4 |
| Transplante de Rim + Fígado | 9 | 0,9 |
| Transplante de Rim + Pâncreas | 3 | 0,3 |
| TOTAL | 1001 | 100 |

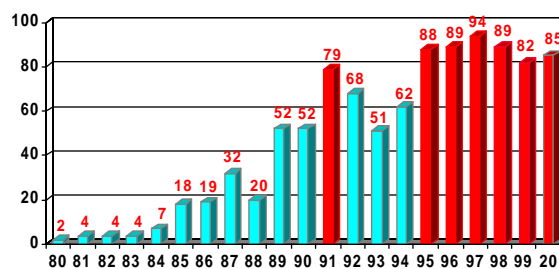


Gráfico 1 – N.º de transplantes renais por ano. As colunas a vermelho representam os anos em que a nossa Unidade de Transplantação foi a primeira a nível nacional

Com o objectivo de se observar um mínimo de tempo de seguimento de 3 meses fizemos incidir o nosso estudo sobre o período compreendido entre 30/06/1980 e 30/09/2000, no qual se realizaram 982 transplantes renais, sendo 970 só de rim, 9 transplantes de rim + fígado e 3 transplantes de rim + pâncreas. Neste trabalho analisaremos apenas os 970 transplantes de rim, dos quais 956 (98,6%) de cadáver e 14 (1,4%) de dador vivo.

A nossa actividade repartiu-se por três períodos distintos 1980-86, 1987-1992 e 1993-9/2000. O primeiro período caracterizou-se pelo reduzido número de transplantes realizados – 58 em 6 anos (10/ano), consequência de:

- **incompreensão e falta de apoio da administração do hospital** o que nos obrigou a suspender o programa de transplantação renal durante 1 ano.
- **falta de condições do velho edifício dos Hospitais da Universidade**, só parcialmente solucionada com a transferência para instalações adaptadas na antiga maternidade Dr. Daniel de Matos – como exemplo da precariedade destas instalações refira-se que tínhamos que transportar os dadores cadáver, do bloco central do hospital para esta antiga maternidade, em ambulância do hospital, com o cadáver ventilado manualmente (com Ambu) por elementos da própria equipe, para realizar as colheitas de rins no bloco operatório de Urologia.
- **inexistência de coordenação da transplantação e de outros apoios**: estas faltas implicaram que um conjunto de actos logísticos e técnicos, como a manutenção do dador cadáver, a colheita de sangue do cadáver para os estudos imunológicos, a selecção e chamada dos doentes para transplante, a sua história clínica, a diálise preparatória, os exames complementares, a cirurgia da colheita e da transplantação, o pós-operatório imediato (com pelo menos 2 visitas diárias – de manhã e à noite) e a consulta pós-transplante, tivessem que ser realizadas pelos três elementos que nessa época se devotavam, sem qualquer contrapartida material, a esta causa: Linhares Furtado, Alfredo

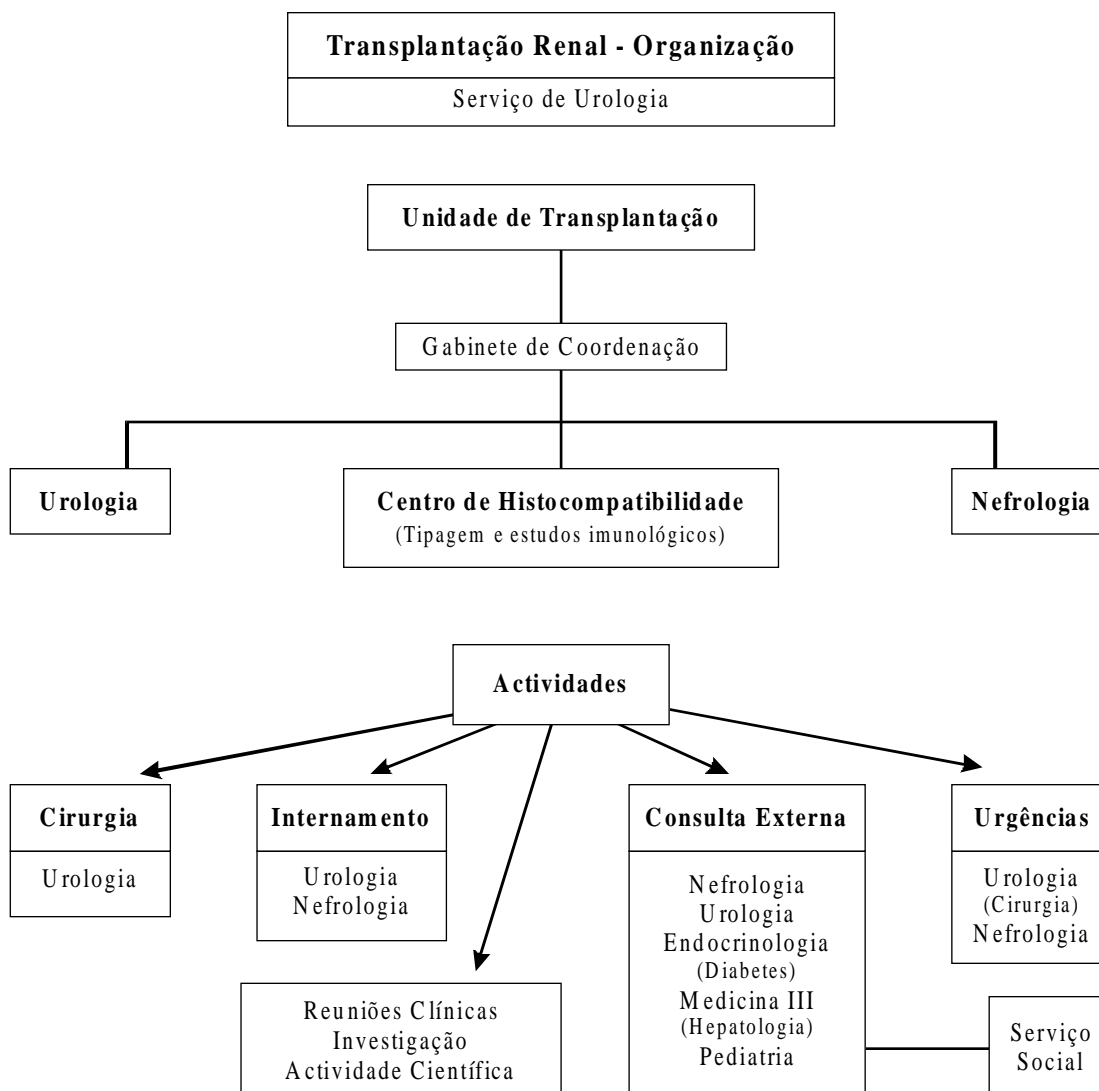
Mota e Luis Borges. Nos últimos anos da década de 80, outros Colegas do Serviço, Francisco Rolo, Carlos Alberto, António Roseiro e Vítor Dias, passaram a integrar as equipas cirúrgicas em regime de puro voluntariado, pois também nada recebiam...

- **alguma insensibilidade da comunidade médica (e de enfermagem)** para as questões da transplantação, que se reflectiu no pequeno número de dadores cadáver aproveitados.

Em 1987, com a transferência para o novo edifício dos HUC, as condições modificaram-se radicalmente, permitindo um crescente desenvolvimento da nossa actividade. Não foram somente as instalações novas e modernas de que passámos a dispor, mas uma nova dinâmica que se criou e que envolveu todo o hospital e as suas múltiplas valências, e a que estava subjacente o conceito de **melhor hospital do país**, oportunamente lançado e inteligentemente gerido pela

administração de então. Isto originou um ambiente de melhor compreensão para com as actividades da transplantação, que passaram a dispor de melhor organização e de mais apoios, permitindo-lhe criar outra estrutura mais funcional e mais eficaz. Assim, registou-se um aumento do número de transplantes de tal modo que em 1991 fomos pela primeira vez a 1ª Unidade nacional com maior número de transplantes renais realizados nesse ano (gráfico 1).

Passou a contar-se com a colaboração empenhada do Serviço de Nefrologia a partir de 1990, com a sua acção essencialmente repartida pelo internamento e pela consulta externa, já que o apoio dialítico fazia parte da rotina. Esta colaboração entre os Serviços de Urologia e de Nefrologia na Unidade de Transplante, intensificou-se nos anos seguintes, estando hoje consolidada. A estrutura e a articulação funcional da Unidade de Transplantação Renal é actualmente a seguinte:



Toda a cirurgia das colheitas de rins em cadáver ou dador vivo e toda a cirurgia da transplantação renal é realizada pelos Urologistas que asseguram a escala de urgência de cirurgia à transplantação.

A assistência no internamento, localizado no Serviço de Urologia, é assegurada diariamente por dois Urologistas e por dois Nefrologistas (têm a responsabilidade de toda a cobertura nefrológica extensiva a doentes transplantados, internados noutros serviços do hospital).

A consulta externa pré e pós-transplante funciona diariamente, atendendo uma média de 50 doentes/dia. Trata-se de uma consulta interdisciplinar na qual, ao longo destes anos, a Urologia e a Nefrologia detiveram a maior responsabilidade, mas que tem contado com a preciosa e indispensável colaboração de outros Serviços, como tem sido o caso da Endocrinologia (diabetes pré e pós-transplante), da Medicina III (hepatologia) e da Pediatria (Hospital Pediátrico de Coimbra).

As duas escalas de urgência, médica e cirúrgica, funcionam em regime de prevenção e respondem a todas as situações que envolvam doentes transplantados renais.

As reuniões clínicas tem periodicidade mensal e têm como objectivos a discussão de casos clínicos, a abordagem de aspectos relacionados com a organização e funcionamento da Unidade, a apresentação de protocolos terapêuticos e de temas científicos, a preparação de congressos, etc.

A investigação tem sido essencialmente de índole clínica, envolvendo o estudo de novos imunossuppressores. Temos sido solicitados para participação em protocolos internacionais multicêntricos, como foi o caso de 2 estudos com o micofenolato de mofetil, e um outro, a decorrer presentemente, com a rapamicina (fase III) em que somos o centro nacional com maior número de doentes em estudo. Há outros estudos de investigação, laboratoriais, no cadáver e em ratos, a decorrerem, alguns em colaboração com o Centro de Histocompatibilidade.

O Centro de Histocompatibilidade na estrutura que descrevemos tem sido uma valência absolutamente fundamental. Realiza todos os estudos de tipagem e imunológicos da transplantação. Até 1998 foi dirigido pela Dr^a. Henriqueta Breda tendo ficado desde essa data sob a direcção do Prof. Fernando Regateiro. Permita-se-nos uma palavra especial para a Dr^a Henriqueta Breda, que sempre deu à transplantação um entusiasmo e uma dedicação muito para além da mera colaboração profissional, pelo que muito justamente é co-autora desta história.

Considerámos, anteriormente, 3 períodos distintos na nossa actividade, o último dos quais se iniciou em 1993 estendendo-se até agora. Esta divisão, que inclui

este último período deveu-se, à criação, em 1993, dos Gabinetes de Coordenação de Colheita e Transplantação de Órgãos (GCCTO). O GCCTO dos HUC iniciou a sua actividade em finais de 1993 e tem desenvolvido desde o seu início um trabalho meritório, que muito deve ao empenhamento da sua Directora. O trabalho do Gabinete contribuiu certamente para o aumento do número de transplantes renais (gráfico 1).

O Serviço Social, através da Assistente Social, destacada para a transplantação, tem dado um importante apoio aos doentes transplantados.

Em relação aos **protocolos de imunossupressão** também se poderão considerar quatro períodos:

1. 1980 – 84 - Azatioprina + Prednisona (+ Ciclofosfamida nalguns casos)
2. 1985 – 89 e 1993 – 97 - Azatioprina + Prednisona + Ciclosporina
3. 1990 – 92 - Globulina anti-linfocitária + Azatioprina + Prednisona + Ciclosporina
4. 1997 – 2000 - Micofenolato de mofetil + Prednisona + Ciclosporina

Protocolo 1:

Azatioprina (Aza) – Indução 5 mg/kg; manutenção 1,5 a 2 mg/kg

Prednisona (Pred) – Indução 8 mg/kg; manutenção 15 mg/dia aos 6 meses

Protocolo 2:

Aza e *Pred* semelhante ao protocolo 1 até 1989. A partir de 1990 a dose inicial de *Aza* passou a ser 3 mg/kg.

Ciclosporina (CsA) – um primeiro período no qual a dose inicial foi de 14 mg/kg, depois passou-se a uma dose inicial de 12 mg/kg e mais tarde 10 mg/kg. A partir de 1990 a dose inicial passou a ser de 8 mg/kg. Os níveis sanguíneos no primeiro mês, pretendiam-se entre 200 - 300 ng/ml, e após o primeiro mês entre 150 – 250 ng/ml. Após introdução de *Neoral* (1994) os níveis sanguíneos desejados, no primeiro mês variavam entre 200 – 250 ng/ml e após o primeiro mês entre 100 – 200 ng/ml.

Protocolo 3:

Designado por terapêutica quadrupla sequencial. Indução: *Globulina anti-linfocitária (GAL)* 3 mg/kg, *Aza* 3 mg/kg e *Pred* 8 mg/kg. Se o enxerto começava a funcionar de imediato introduzia-se a *ciclosporina* ao 3º dia na dose de 8 mg/kg e suspendia-se o *GAL* ao 5º dia (2 dias de sobreposição). No caso de diurese tardia, mas com início até ao 10º dia, mantinha-se o *GAL* até se iniciar a diurese, logo após suspendia-se e iniciava-se *CsA*. Quando a diurese se iniciava após o 10º dia suspendia-se o *GAL* ao 10º dia e iniciava-se *CsA*.

Com este protocolo conseguimos uma taxa de necrose tubular aguda de 12%.

Manutenção: semelhante ao protocolo 2, excepto prednisona – 15 mg/dia aos 3 meses.

Protocolo 4:

Micofenolato de Mofetil (MMF) - 2 gr/dia; *CsA* – 8 mg/kg; *Pred* – 8 mg/kg e aos 3 meses 15 mg/dia.

Com este protocolo, a taxa de rejeição aguda no 1º ano baixou para os 20%, com marcada tendência para descer ainda mais (ver adiante).

Estudo estatístico

Para o estudo estatístico recorremos: à análise univariada usando o teste do qui-quadrado; à análise multivariada utilizando a regressão logística múltipla (“stepwise”). As sobrevivências do doente e do enxerto aos 1, 3, 5, 10 e 15 anos foram determinadas pelas tabelas de sobrevivência de Kaplan-Meier, usando o teste “log rank” para comparar a influência dos factores mais importantes, nas sobrevivências.

Factores do Dador

No dador estudámos: a idade, o sexo, a origem (local ou de fora), a causa de morte, o tempo de ventilação, o tipo de colheita, o tipo de perfusão, a isquémia, a diurese, o rim utilizado e a creatininémia.

A idade média dos dadores foi de 30,13 (máxima de 71 anos e mínima, de 3 anos) mas aumentou na última década e isso deveu-se ao facto da necessidade de rins para transplante ser cada vez maior levando ao aproveitamento de dadores idosos. Se compararmos a década de 80 com 214 transplantes, com a década de 90 com 768, verificamos que na primeira só houve 2,3% de dadores com mais de 50 anos, enquanto na década de 90 houve 13,5% de dadores com idade superior a 50 anos.

Com apenas 14 dadores vivos em 970 transplantes (1,4%), somos obrigados a reconhecer, comparativamente à média europeia de 12%, e à da Europa do Norte e dos Estados Unidos da América com 30%, que temos um longo caminho a percorrer.

Os 14 dadores vivos foram todos do sexo feminino, 8 mães e 6 irmãs, tendo os receptores sido 11 do sexo masculino e 3 do sexo feminino.

A maioria (92,6%) dos 956 rins de cadáver foram de dadores de um dos três hospitais de Coimbra: HUC (79,7%), Centro Hospitalar de Coimbra (11,4%), Hospital Pediátrico (1,5%). Apenas 7,4% dos dadores cadáver vieram de centros fora de Coimbra. A incidência de necrose tubular aguda (NTA) nos rins recebidos de fora de Coimbra foi elevada (46,8%) comparativamente aos colhidos no nosso centro (NTA=14,3%), diferença que é estatisticamente

Quadro III - Factores do dador

| Dador | |
|----------------------------------|-----------------|
| Idade (anos ± DP) | 30,13 ± 13,54 |
| Sexo | |
| M | 755 (77,8%) |
| F | 215 (22,2%) |
| Tipo | |
| Cadáver | 956 (98,6) |
| Vivo | 14 (1,4) |
| Origem | |
| Local | 899 (92,7%) |
| De fora | 71 (7,3%) |
| Causa de morte | |
| TCE | 840 (88,5%) |
| AVC e outras | 109 (11,5%) |
| Tempo de ventilação (horas ± DP) | 55,64 ± 54,96 |
| Colheita | |
| Só rins | 463 (47,7%) |
| Multiorgânica | 507 (52,3%) |
| Soluto Perfusão | |
| Collins | 407 (42,1%) |
| UW | 509 (57,9%) |
| Isquémia (horas ± DP) | 20,77 ± 6,58 |
| Diurese | 390,41 ± 402,27 |
| Rim | |
| Direito | 477 (49,2%) |
| Esquerdo | 489 (50,1%) |
| 2 rins no mesmo receptor | 4 (0,4%) |
| Creatinina (mg/dl) ± DP | 1,168 ± 0,456 |

DP – Desvio Padrão

significativa ($p=0,000$). Apesar de tudo, este resultado não teve influência nas sobrevivências do enxerto e do doente.

Até Outubro de 1992, altura em que se reiniciou a transplantação hepática no nosso hospital, as colheitas eram quase sempre só de rins, á excepção de esporádicas colheitas em que além de rins também se colhia o coração. A partir de Outubro de 1992, as colheitas passaram a ser sempre multiorgânicas, incluindo rins e fígado (e por vezes coração e pâncreas).

Praticamente coincidente com o início das colheitas de fígado, foi o começo da utilização do soluto da Universidade de Wisconsin (UW), na perfusão multiorgânica, que nunca mais abandonámos. Trata-se de uma solução muito mais adequada para a preservação dos órgãos a transplantar (com excepção do coração) permitindo maiores tempos de isquémia. Apesar das suas vantagens, a diferença na ocorrência de NTA, com os dois tipos de soluto de perfusão utilizados, Eurocollins vs. Universidade de Wisconsin (UW), não teve significado estatístico ($p=0,122$).

Os tempos de isquémia fria (IF) dos nossos rins têm-se mantido ao longo destes 20 anos com uma média de 20,77 + 6,58 horas (gráfico II) e oscilando entre um mínimo de 1 hora (dador vivo) e um máximo de 48 horas. Para estudo estatístico (Teste do Qui-quadrado) dividimos os doentes transplantados em dois grupos: menor ou igual a 20 horas e maior do que 20 horas [1]. A NTA foi, respectivamente, de 12,5% e 19,7%, diferença estatisticamente significativa ($p=0,007$).

Utilizou-se indistintamente o rim direito e o rim esquerdo. Em 4 casos de rins pediátricos, colheram-se os 2 rins em conjunto com segmento da aorta e de veia cava e transplantaram-se os dois rins no mesmo doente, anastomosando a aorta e a veia cava do dador, após encerramento do seu topo distal, aos vasos ilíacos do receptor.

Factores do Receptor

No receptor analisámos: a idade, o sexo, o peso, a etiologia, o tempo de diálise, a patologia associada, a duração da cirurgia, as compatibilidades HLA e a imunossupressão inicial.

A idade média dos receptores foi de 40,63 anos, com máxima de 69 e mínima de 3 anos.

Se compararmos as médias das idades na década de 80 e de 90, respectivamente 37 e 42 anos, verificamos que também aqui a tendência é para transplantar doentes mais idosos.

Estudámos a influência da idade dos doentes transplantados na ocorrência de NTA pós-transplante e nas sobrevivências de doente e de enxerto. Dividimos os receptores em 2 grupos: com idade igual ou inferior a 45 anos (grupo 1=443) e com idade superior a 45 anos (grupo 2=324). Em 13,1% dos doentes do grupo 1 e em 20,7% dos doentes do grupo 2 verificou-se NTA (diferença estatisticamente significativa $p=0,002$). Também em relação às sobrevivências do doente e do enxerto se verificaram diferenças entre os dois grupos, estatisticamente significativas (Kaplan-Meier): a vida média do doente no grupo 1 foi de 17 e no grupo 2 de 11,31 (*teste log rank*: $p=0,000$); a vida média de enxerto no grupo 1 foi de 13,32 e no grupo 2 de 10,37 (*teste log rank*: $p=0,001$).

Embora o peso médio de 62 kg seja favorável para um doente que vai ser submetido a uma média/grande cirurgia, houve 147 (15,2%) doentes que, ao terem um IMC (índice de massa corporal – relação entre o peso e a altura ao quadrado) > 27, foram considerados com excesso de peso. Há autores [2,3] que recusam candidatos a transplante renal com um IMC > 30.

Mantém-se a alta taxa de etiologias indeterminadas que tem sido uma constante nos registos nacionais [4].

Quadro IV - Factores do receptor

| Receptor | |
|-------------------------------|---------------|
| Idade (anos ± DP) | 40,63 ± 13,86 |
| Sexo: | |
| M | 640 (66%) |
| F | 330 (34%) |
| Peso: | 62,11 ± 12,46 |
| Normal | 821 (84,8%) |
| Obeso | 147 (1,2%) |
| Omissos - 2 | |
| Etiologia: | |
| D. Glomerulares | 194 (20%) |
| D. Tubulointerst. | 145 (14,9%) |
| D. Quísticas e Congénitas | 135 (13,9%) |
| D. Metabólicas (Diab., HTA) | 152 (15,7%) |
| Indeterminada e Outras | 344 (35,5%) |
| Tempo de Diálise (meses ± DP) | 38,47 ± 37,52 |
| < 5 anos | 770 (80,2%) |
| > 5 anos | 190 (19,8%) |
| Omissos - 10 | |
| Patologia Associada: | |
| Não | 449 (47,4%) |
| Sim | 499 (52,6%) |
| Omissos - 22 | |
| Duração da Cirurgia | 2,75 ± 0,83 |
| < 3 horas | 670 (69%) |
| > 3 horas | 300 (31%) |
| Compatibilidades HLA | 2,20 ± 0,98 |
| 0 compatibilidades | 43 (4,4%) |
| 1 compatibilidade | 178 (18,4%) |
| 2 compatibilidades | 365 (37,6%) |
| 3 compatibilidades | 310 (32%) |
| 4 compatibilidades | 68 (7%) |
| 5 compatibilidades | 5 (0,5%) |
| 6 compatibilidades | 1 (0,1%) |
| Imunossupressão Inicial: | |
| Aza+Pred | 38 (3,8%) |
| Aza+Pred+CsA | 528 (54,5%) |
| GAL+Aza+Pred+CsA | 152 (15,5%) |
| MMF+Pred+CsA | 189 (20%) |
| GAL (ou AcCD25*)+MMF+Pred+CsA | 31 (3%) |
| Outros | 32 (3,2%) |

* Anticorpo Anti-CD25 (Basiliximab ou Daclizumab)

Nesta classificação etiológica [5] incluem-se 50 doentes diabéticos (5%) e 76 doentes com patologia urológica (7,6%): 25 com litíase urinária, 21 com refluxo vesíco-uretérico-renal, 19 com uropatia obstrutiva (valvas da uretra posterior, doença do colo vesical e bexigas neurogénicas) e 11 com tuberculose do aparelho urinário

O tempo médio de diálise dos doentes antes de serem transplantados foi de 38 meses (3 anos), com um mínimo de 0 (doente que recebeu rim de irmã e nunca fez diálise) e um máximo de 255 meses (21 anos).

Em 499 transplantados (52,6%) detectou-se a presença de outra patologia distribuída da seguinte forma:

| | |
|----------------|-----------|
| Cardiovascular | 204 (41%) |
| Hepática | 76 (15%) |
| Obesidade | 41 (8%) |
| Urológica | 37 (7,5%) |
| Osteodistrofia | 36 (7%) |
| Diabetes | 35 (7%) |
| Imunológica | 29 (6%) |
| Gástrica | 20 (4%) |
| Respiratória | 13 (3%) |
| Estado geral | 8 (1,5%) |

A existência de patologia associada à doença renal, nomeadamente cardiovascular e urológica, revelou-se como factor responsável pela NTA em 22,3%, com significância estatística ($p=0,000$). Também as sobrevivências de doente e de enxerto foram piores nos doentes com patologia associada, resultado este estatisticamente significativo (*teste log rank* $p=0,000$ para ambos).

A duração média da cirurgia foi de 2,75 horas com cerca de 70% das intervenções a demorarem menos de 3 horas. Em muitos destes doentes houve necessidade de cirurgias complementares urológicas e outras: como nefrectomias (rins poliquísticos e outros), cistectomia, reimplantação de ureteres nativos, cirurgia do colo vesical, meatoplastias, circuncisões, herniorrafia e plastias arteriais.

Quando a cirurgia do transplante foi superior a 3 horas houve aumento de incidência de NTA, com diferença significativa em relação à cirurgia inferior a 3 horas ($p=0,001$); no entanto, não houve influência deste factor nas sobrevivências do doente e do enxerto.

O número médio de compatibilidades do par dador-receptor foi de duas. É de salientar que 60% dos nossos doentes transplantados tiveram 2 ou menos compatibilidades e 92% não tiveram mais do que 3 compatibilidades. O número de compatibilidades não influenciou as sobrevivências do doente e do enxerto.

Foram vários os esquemas de imunossupressão praticados, salientando-se no entanto dois, até 1996 a tripla associação *Aza + Pred + CsA* e a partir do final de 1996 com o aparecimento do *MMF* a progressiva substituição da *Azatioprina* por este último imunossupressor. Outros esquemas de imunossupressão praticados foram em 16 doentes *Sirolimus + Pred + CsA* e noutros 16 casos *MMF + Pred + Tacrolimus*. Em 21 doentes usaram-se anticorpos *anti-CD25 (AcCD25)*.

Cerca de 95% dos doentes fizeram uma imunossupressão baseada na *Ciclosporina A*.

Os diferentes esquemas terapêuticos não tiveram influência com significado estatístico nas sobre-

vivências de doente e enxerto. No gráfico V evidencia-se uma diferença nitida na sobrevivência de enxerto entre o grupo tratado com azatioprina e o grupo tratado com ciclosporina, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,086$).

Cirurgia – alguns aspectos

Quatro transplantes (0,4%) foram ortotópicos: um de dador vivo e três de cadáver, e por malformações da pélvis e/ou vasculares, que impossibilitavam a implantação na fossa ilíaca. Todos os outros transplantes foram heterotópicos em 63,5% na fossa ilíaca direita e 36,1% na fossa ilíaca esquerda.

Número de artérias dos enxertos:

| | |
|--------------|------------|
| 760 enxertos | 1 artéria |
| 183 enxertos | 2 artérias |
| 25 enxertos | 3 artérias |
| 2 enxertos | 4 artérias |

Anastomose Arterial:

| | |
|---------------------|-----|
| Artéria Aorta | 10 |
| A. Ilíaca Primitiva | 814 |
| A. Ilíaca Externa | 99 |
| A. Hipogástrica | 39 |
| A. Ilíaca oposta | 4 |
| A. Renal | 3 |
| A. Esplénica | 1 |

Anastomose Venosa:

| | |
|-----------------------|-----|
| Veia Cava Inferior | 23 |
| Veia Ilíaca Primitiva | 634 |
| Veia Ilíaca Externa | 310 |
| Veia Renal | 3 |

Reconstituição do trajecto urinário:

| | |
|--|-----|
| Ureteroneocistostomia tipo Leadbetter-Politano (com tutor) | 85 |
| Ureteroneocistostomia tipo Lich-Gregoir (com tutor) | 575 |
| Ureteroneocistostomia tipo Lich-Gregoir (com duplo J) | 226 |
| Ureteroneocistostomia tipo Lich-Gregoir (sem tutor) | 35 |
| Ureteroneocistostomia tipo Barry-Hutch (com tutor) | 17 |
| Uretero-ureterostomia (enxerto-receptor) | 23 |
| Ureterostomia cutânea | 5 |
| Bexiga psicoica e Boari | 4 |

Factores do Enxerto

Avaliaram-se diurese (função imediata ou não), presença de citomegalovirus, episódios de rejeição aguda, incidência de disfunção crónica, creatinínemia ao mês e ao ano e dose de ciclosporina ao ano e respectiva ciclosporinémia.

Quadro V - Factores do Enxerto

| Enxerto | |
|--------------------------------------|-------------|
| Diurese | |
| Imediata | 793 (81,8%) |
| Tardia (NTA) | 150 (15,5%) |
| Rim Nunca Funcionante | 27 (2,7%) |
| Citomegalovirus (CMV) | |
| Negativo (6,5%) | 63 (15,1%) |
| Positivos (36,5%) | 354 (84,9%) |
| Omissos – 553 (57%) | |
| Rejeição Aguda (RA) : | |
| Sem Rejeição Aguda | 579 (63,9%) |
| Com Rejeição Aguda | 327 (36,1%) |
| Omissos – 64 (6,6%) | |
| Disfunção Crónica (RC): | |
| Sem Disfunção Crónica | 591 (72,2%) |
| Com Disfunção Crónica | 228 (27,8%) |
| Omissos – 151 (15,6%) | |
| Creatinina 1 mês (mg/dl) ± DP | 1,55 ± 1,02 |
| Creatinina 1 ano (mg/dl) ± DP | 1,33 ± 0,48 |
| Dose de Ciclosporina a 1 ano (mg/kg) | 3,76 ± 1,01 |
| Ciclosporinémia a 1 ano (ng/ml) | 181 |

Necrose Tubular Aguda (NTA)

A necrose tubular aguda traduz a insuficiência renal aguda pós-transplante (excluídas as etiologias imunológica, infecciosa ou obstrutiva) que se caracteriza pela ausência de função do enxerto com necessidade de hemodiálise [6]. Estes processos de necrose tubular aguda são, na sua maioria, provocadas pela isquémia e pelo síndrome de isquémia-reperfusão, podendo vir a ser posteriormente agravados pela terapêutica imunossupressora, e complicados por rejeições agudas, clinicamente inaparentes pela ausência de função renal.

As situações de rim nunca funcionante deveriam-se a: acidentes técnicos (tromboses vasculares), morte no pós-operatório imediato sem função renal e em número mais raro (3 casos) a rins que, sem justificação aparente, mesmo morfológica, nunca funcionaram.

A ausência de função imediata do enxerto torna o pós-operatório do transplante mais complicado. O doente terá que fazer hemodiálise, o que pode causar alguma morbilidade como hemorragia (hematomas) e hipotensão arterial (trombose vascular). As rejeições agudas, num rim sem função, são de diagnóstico difícil, pelo que estas situações requerem uma vigilância mais apertada com ecodopler e biópsias do enxerto. Se estas rejeições agudas não forem diagnosticadas ou se o forem, mas já tardiamente, o que tem como consequência atraso no tratamento, ficam reunidas condições favoráveis à perda precoce do enxerto, isto é, a ocorrência de NTA relaciona-se

com morbilidade acrescida, aumento dos custos (mais internamento, mais exames complementares, mais tratamentos) e prognóstico reservado.

A nossa taxa de NTA é de 15,5%, claramente inferior à referida na maioria da literatura, cuja incidência média é de 25% [7,8,9,10,11].

Bartlet et al [12] referem que os dois factores com maior importância na sobrevivência do enxerto a longo-prazo são a função imediata e a ausência de rejeições agudas no 1º ano. Na nossa análise estatística comparativa entre o grupo da NTA (15,5%) e o grupo da diurese imediata (81,3%) não se revelaram diferenças significativas em relação às sobrevivências de doente e de enxerto ($p=0,128$ e $p=0,211$ respectivamente, no teste *log rank*).

Citomegalovirus (CMV)

O CMV é actualmente de um dos principais factores de morbilidade do enxerto renal [13]. Somente em 417 (43%) dos transplantes foi possível estabelecer um diagnóstico em relação à presença do CMV. Nos outros 553 (57%) transplantes não houve diagnóstico por ainda não estar disponível nessa altura. Note-se, contudo, que a prevalência deste vírus é de tal modo elevada que nos nossos 417 doentes estudados a sua positividade ocorreu em 354 (85%).

Rejeição Aguda

As nossas rejeições agudas (RA) foram maioritariamente diagnosticadas pela clínica [7]. Esta caracteriza-se por uma elevação da creatininémia de pelo menos 0,4 mg/dl [14], diminuição da diurese e aumento de peso podendo ainda acompanhar-se de hipertermia > 37° e edemas dos membros inferiores. Na realidade 327 (284+36+7) doentes tiveram 377 RAs (quadro VI) e destas somente 136 (36%) foram confirmadas pelo exame patológico após biópsia.

Quadro VI - Número total de rejeições agudas em 906 transplantes renais

| | Total | | % | % |
|----------------|--------------------------|----------|----------|---------------|
| | Frequência de RAs | % | | válida |
| 0 RA | 579 | 0 | 59,7 | 63,9 |
| 1 RA | 284 | 284 | 29,3 | 31,3 |
| 2 RA | 36 | 72 | 3,7 | 4 |
| 3 RA | 7 | 21 | 0,7 | 0,8 |
| Total | 906 | 377 | 93,4 | 100 |
| Não avaliáveis | 64 | | 6,6 | |

A influência das rejeições agudas na sobrevivência do enxerto foi significativa ($p=0,000$). No gráfico VI é visível essa diferença, principalmente a longo-prazo.

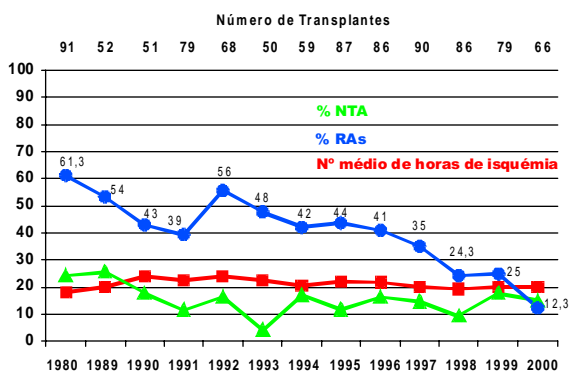


Gráfico II – 970 transplantes renais: análise por anos do tempo médio de isquémia e das percentagens de necrose tubular aguda (NTA) e de rejeições agudas (RAS)

O gráfico II mostra que o tempo de isquémia se tem mantido relativamente constante ao longo dos anos, que a necrose tubular aguda apesar de algumas oscilações mantém uma percentagem média a partir de 1994 de 14,4%, e que o número de RAS tem diminuído de forma considerável graças, provavelmente, aos novos imunossuppressores, dos quais destacamos o Micofenolato de Mofetil que começamos a usar com carácter regular em finais de 1996.

Disfunção Crónica

Preferimos o termo disfunção crónica do enxerto em vez de rejeição crónica porque o primeiro é mais abrangente, englobando não só a deterioração crónica da função do enxerto provocada por factores imunológicos, mas, igualmente, a degradação progressiva do enxerto ocasionada pela recidiva da doença renal (menos frequente) e/ou por factores não-imunológicos nomeadamente a idade do dador, a nefrotoxicidade medicamentosa, as infecções pelo CMV, a massa de nefrónios limitada para as necessidades do receptor, a hipertensão arterial e a dislipidémia [15,16,17,18,19,20].

A disfunção crónica assume particular importância porque é uma das principais causas da perda de enxerto a longo prazo [21,22,23,24,25,26,27] como é confirmado na análise dos nossos 970 transplantes (quadro VII).

Para estabelecermos o diagnóstico de disfunção crónica definimo-la como a deterioração da função do enxerto traduzida numa depuração da creatinina plasmática inferior a 50 ml/min [28,29]. Para o cálculo da depuração da creatinina usámos a fórmula de Cockcroft e Gault [30].

Os 151 (15,6%) casos omissos dizem respeito a doentes não avaliáveis ou porque perderam o enxerto precocemente (no 1º ano) por outras causas (técnicas, rejeições agudas, morte) ou porque ainda não completaram 1 ano (transplantados de Outubro de 1999 a Setembro de 2000).

Quadro VII – Causas de perda de 245 (25%) enxertos em 970 transplantes renais

| Causas | 1º Ano (n=79) | Longo-prazo (n=166) | Total (n=245) |
|---------------------------------|---------------|---------------------|---------------|
| Rejeição Aguda | 19% | 1,2% | 6,9% |
| Disfunção Crónica | 0 | 43,2% | 29,4% |
| Infecção | 5% | 1,8% | 3% |
| Técnicas/Trombose | 16,5% | 0,65% | 5,7% |
| Recidiva da Doença Renal | 1,3% | 1,2% | 1,2% |
| Incumprimento da IMS* | 3,8% | 3% | 3,3% |
| Rim Nunca Funcionante | 5% | 0 | 1,6% |
| Morte com Enxerto | | | |
| Funcionante | 30,4% | 48,3% | 42,4% |
| Morte (enxerto não funcionante) | 19% | 0,65% | 6,5% |

*IMS=imunossupressão

A disparidade entre o número de doentes com DC constantes do quadro V que é de 228 e os que perderam o enxerto devido á DC no quadro VII que é de 29,4% o que corresponde a 72 transplantes, explica-se porque os restantes doentes, apesar da DC, mantém ainda o seu enxerto funcionante.

Perda de enxerto

Dos 970 transplantes objecto desta análise com um seguimento de 3 meses a 20 anos, perderam-se 245 enxertos (25%) (quadro VII) e destes 79 (8%) foram perdidos no 1º ano e 166 (17%) após o 1º ano (97 até aos 5 anos, 54 até aos 10 anos e 15 após os 11 anos). A perda de enxerto, apesar dos bons resultados actuais da transplantação renal continua a ser preocupante. O quadro VII revela-nos as causas responsáveis pela perda dos 245 enxertos da casuística da UT-HUC ao longo destes 20 anos. Como facilmente se compreende estas causas não se têm mantido constantes durante todos estes anos, antes acompanhando a evolução da transplantação. Por exemplo, se analisarmos a perda por rejeição aguda no 1º ano verificamos que na casuística global foi de 19% (quadro VII), mas se compararmos com os últimos 5 anos constatamos que apenas 7% dos enxertos perdidos no 1º ano o foram devido a rejeição aguda. Estes números estão de acordo com a significativa diminuição das rejeições agudas nos últimos anos como se pode observar no gráfico II. A morte do doente, responsável por metade dos enxertos perdidos no 1º ano tem-se mantido relativamente constante.

Mortalidade

Nos 970 transplantes renais houve 134 (14%) doentes falecidos. As mortes ocorreram em períodos distintos: 45 no 1º ano, 49 entre os 2º e 5º anos, 31 do 6º aos 10 anos e 9 depois dos 10 anos. Relacionando

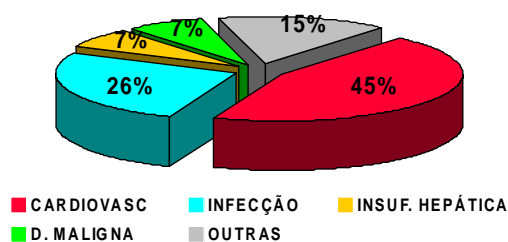


Gráfico III – Causas de morte em 134 doentes de 970 T. R. (13,8%)

a função do enxerto com a mortalidade verificamos que 104 doentes morreram com o enxerto funcionante, 16 doentes morreram antes do enxerto iniciar função e os restantes 14 doentes morreram já depois do enxerto ter deixado de funcionar. As causas de morte estão especificadas no gráfico III. A circunstância de a maioria dos doentes ter o enxerto funcionante na altura da morte deve ser motivo para alguma reflexão sobre a terapêutica imunossupressora praticada e a sua eventual toxicidade, favorecendo a patologia cardiovascular, as infecções e o desenvolvimento de tumores.

Sobrevivência actuarial do doente e do enxerto

A sobrevivência actuarial do doente e do enxerto foi calculada usando o método de Kaplan-Meier.

Como é possível constatar, os nossos resultados estão a par dos melhores da literatura e em muitos casos são mesmo superiores [11,25,31,32,33,34,35,36,37,38,39].

Quadro VIII - Sobrevivências actuariais do doente e do enxerto

| Anos | Doente | Enxerto |
|------|--------|---------|
| 1 A | 95% | 92% |
| 3 A | 92% | 85% |
| 5 A | 88% | 78% |
| 10 A | 78% | 63% |
| 15 A | 67% | 51% |

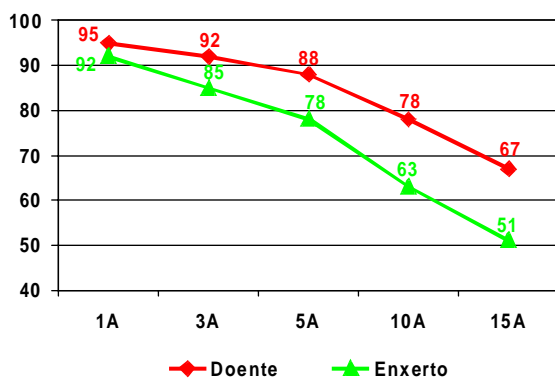


Gráfico IV – Sobrevivência actuarial do doente e do enxerto

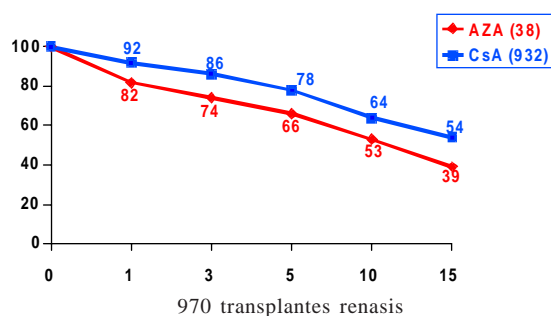


Gráfico V – Sobrevivência actuarial do enxerto com Azatioprina e com Ciclosporina A

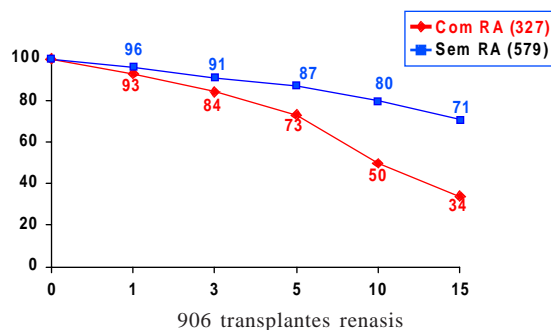


Gráfico VI – Sobrevivência actuarial do enxerto com e sem rejeição aguda

Discussão

A transplantação renal impôs-se decisiva e definitivamente como a terapêutica de eleição da insuficiência renal crónica terminal. Na última década do século XX verificaram-se avanços significativos que contribuíram para a melhoria: da tipagem imunológica, da selecção do receptor, da colheita e preservação de órgãos, dos antibióticos, da diálise (técnica e terapêutica de suporte), dos exames complementares e da terapêutica imunossupressora. Graças a estes progressos as sobrevivências de doente e de enxerto atingem hoje resultados apreciáveis, como o atestam os obtidos na nossa Unidade (quadro VIII). A comparação entre os nossos resultados e as grandes séries internacionais (quadros IX e X) justifica algum optimismo e confiança em relação ao trabalho que a Unidade de Transplantação dos HUC tem realizado.

Apesar dos progressos alcançados subsistem 3 problemas não completamente resolvidos: carências de órgãos para transplante, sistema imunológico do receptor ainda insuficientemente “domesticado” e sem possibilidade de terapêutica imunossupressora específica e mortalidade como causa principal da perda de enxerto, em grande parte dos casos devido aos efeitos secundários dos imunossupressores (HTA,

Quadro IX - Comparação das Sobrevivências de Doente

| Anos | HUC | EUROPA [33] | AUSTRÁLIA [34] |
|------|-----|-------------|----------------|
| 1 | 95% | 94% | 95% |
| 3 | 92% | 90% | |
| 5 | 88% | 85% | 84% |
| 10 | 78% | | |

Quadro X - Comparação das Sobrevivências de Enxerto

| Anos | HUC | EUROPA | UNOS (USA) [35] | AUSTRÁLIA |
|------|-----|--------|-----------------|-----------|
| 1 | 92% | 84% | 87% | 91% |
| 3 | 85% | 76% | 76% | |
| 5 | 78% | 68% | | 72% |
| 10 | 63% | | | |

doenças cardiovasculares, infecções, neoplasias etc.). Estes últimos dois com implicações evidentes nas sobrevivências do enxerto e do doente [22,25]. Como já referimos ao analisar o quadro VII verificamos que a principal causa da perda de enxerto na nossa casuística foi a morte do doente, com 49%, correspondente a 120 doentes, e destes, 104 (42,4%) tinham o enxerto funcionante. Observando o gráfico III constatamos que a principal causa de morte foram as doenças cardiovasculares com uma taxa de 45%, seguindo-se as infecções com 26%, ambas com uma importante relação com a medicação imunossupressora, assim como as doenças malignas, que aqui surgem com uma taxa de 7%. Tendo em atenção esta realidade, a exigência em relação à terapêutica imunossupressora assenta em três pressupostos: prevenir as rejeições (agudas e crónicas), limitar os efeitos secundários e evitar as complicações da imunodeficiência.

O aumento da sobrevivência do enxerto a longo-prazo é o grande desafio que actualmente se coloca em transplantação renal. Como Tilney [22] salientou, a sobrevivência do enxerto ao 1 ano atinge facilmente os 90%, mas aos 10 anos só 20% dos enxertos de cadáver continuam a funcionar. Cecka, citado por Carpenter [40] demonstrou, analisando os registos da UNOS, que com o advento da ciclosporina em 1983 a sobrevivência de enxerto melhorou progressivamente até atingir os actuais 90%, mas a vida média do enxerto de cadáver manteve-se praticamente inalterada, à volta dos 8 anos. Sem dúvida, a ciclosporina e o tacrolimus (inibidores da calcineurina) reduziram significativamente a incidência de rejeição aguda e melhoraram a sobrevivência do enxerto a curto e médio prazo, mas os resultados a longo-prazo foram

prejudicados pelos seus efeitos nefrotóxicos e vasculotóxicos, contribuindo para a disfunção crónica do enxerto [41,42] e para a doença hipertensiva e cardiovascular [43,44].

A procura da solução para estes problemas levou à investigação de novos imunossuppressores como o Micofenolato de Mofetil (cuja eficácia está demonstrada) e a Rapamicina, com resultados preliminares muito promissores..

Outro problema que enumerámos como preocupante refere-se à escassez de órgãos. Para tentar minorá-la desenvolveram-se programas envolvendo os chamados dadores marginais [45,46,47], isto é, dadores idosos (>55 anos), com hipertensão arterial, com diabetes, com história de doença maligna e em paragem cardíaca. Este tipo de dadores, embora nalgumas casuísticas [47] apresentem resultados sobreponíveis aos outros dadores cadáver, não recolhem as simpatias generalizadas como o testemunham J. Light [48] que afirma “Os receptores de rins de fraca qualidade pagam um preço muito alto” e Monaco [49] que chama a atenção para o facto de “o uso de dadores marginais ter um impacto económico muito negativo”. Outra alternativa é o aumento do número de dadores vivos, recorrendo aos não aparentados (conjugues, familiares de conjugues, amigos). A transplantação renal de dador vivo não aparentado vem conhecendo um entusiasmo crescente, nomeadamente nos Estados Unidos, onde nos últimos anos, a taxa de transplantes de dador vivo passou de 20% para 30% graças principalmente aos dadores vivos não aparentados (DVNA). Em 1997 foram realizados nos Estados Unidos da América 8827 transplantes renais, destes 30% foram de dador vivo, dos quais 2/3 de DVNA [50]. Este aumento notável do número de dadores vivos deveu-se sem dúvida aos excelentes resultados, mas também à introdução da nefrectomia laparoscópica na colheita de rins de dador vivo, técnica cirúrgica que, como se sabe, é muito menos dolorosa, com menos complicações e com uma recuperação mais rápida [12]. Os resultados da transplantação renal de dador vivo, aparentado ou não, não deixam dúvidas comparativamente aos da transplantação de cadáver: sobrevivência dos enxertos de DVNA a 1 ano 91% e aos 5 anos 80%, vida média do enxerto 14,5 anos contra 8,9 anos no caso de enxertos de cadáver [51]. Se nos reportarmos a todos os DV, a vida média dos enxertos foi de 17 anos contra 10 anos dos enxertos de cadáver [50] e, num recente estudo de Gridelli [52], envolvendo 93.934 transplantes renais, a vida média projectada do enxerto de dador vivo é de 21,6 anos. Portanto, os dadores vivos não aparentados, conjugues e/ou amigos ou mesmo desconhecidos [53,54], aumentam o número de rins transplantáveis e dão muito melhores resultados, como é demonstrado pela sobrevivência a longo

prazo, que é significativamente superior à do rim de cadáver, permitindo assim maximizar a qualidade e a quantidade de vida, minimizando os efeitos da doença. A nossa pequena casuística de 14 transplantes renais de dador vivo aparentado confirma exactamente estes resultados, com sobrevivências de doente e de enxerto aos 5 anos de 100%.

A disfunção crónica do enxerto (DC) é considerada pela maioria dos autores uma das principais causas de perda de enxerto a longo prazo [20,21,22,23,24, 25,26,27]. Isso mesmo foi confirmado no nosso estudo, conforme se pode ver no quadro VI em que a DC surge em segundo lugar sendo responsável por 72 enxertos perdidos a longo prazo (43,2%). Perante estes resultados, a prevenção e o combate à DC devem estar na primeira linha das nossas preocupações. A agressão imunológica atribuída à rejeição aguda é quase unanimemente [14,15,16,25,26,28,55,56,57,58, 59] considerada como o factor mais importante. No nosso estudo também a rejeição aguda se revelou fortemente responsável pela DC – os doentes sem rejeição aguda tiveram 18,7% de incidência de DC enquanto os que sofreram rejeição aguda tiveram 42,9% de incidência de DC. Este resultado foi estatisticamente significativo quer na análise univariada (teste do qui-quadrado) quer na análise multivariada (regressão logística) em ambas com um $p=0,000$, e em que foi possível determinar a taxa de risco da rejeição aguda em relação à disfunção crónica e que foi de 2,7. Certamente é também por esta significativa influência das rejeições agudas no aumento da incidência da disfunção crónica que se nota uma diferença que é estatisticamente significativa (*teste log rank* $p=0,000$) entre a sobrevivência actuarial do enxerto com e sem rejeição aguda, nomeadamente a longo prazo, utilizando o método de Kaplan-Meier (gráfico VI).

A rejeição aguda deixa importantes sequelas de fibrose cicatricial a nível do parênquima renal [11,14], e reduz o número de nefrónios funcionantes originando hiperfiltração, lesão glomerular, hipertensão e glomerulosclerose [15,20,28]. Qualquer destes processos contribui decisivamente para a patogénese da DC, pelo que a sua prevenção passa desde logo por evitar o número de rejeições agudas e/ou diminuir a sua gravidade, para o que, entre outras medidas, é fundamental o uso de uma terapêutica imunossupressora adequada, isto é, mais eficaz e menos tóxica [60,61,62,63].

Como John Neylan [60] salienta, com os novos imunossupressores tem-se conseguido diminuir a incidência de rejeições agudas, que passaram de uma taxa de 80% nos primórdios (1963) da transplantação com a azatioprina, para 50% com a ciclosporina (1983), 25% com o tacrolimus e o micofenolato de mofetil

(1993), para os actuais 15% com a rapamicina e os anticorpos anti-CD25 (1998). Os nossos resultados também comprovam esta tendência para a diminuição do número das rejeições agudas nos últimos anos como se pode observar no gráfico II, em que se evidencia a partir principalmente de 1997, ano da introdução do Micofenolato de Mofetil nos nossos esquemas terapêuticos, uma apreciável diminuição do número de rejeições agudas.

A nefrotoxicidade de alguns imunossupressores (Ciclosporina e Tacrolimus) tem sido amplamente referida [43,64,65,66], mas a falta de alternativas impediu grandes progressos nesta área. A rapamicina (Sirolimus), imunossupressor recente, parece vir a constituir uma alternativa aos inibidores da calcineurina. A nossa experiência com este novo imunossupressor está para já limitada aos 16 doentes com que contribuímos para o ensaio fase III internacional multicêntrico, em que estamos a participar desde há 2,5 anos, e cujos resultados ao 1 ano, número de rejeições agudas, efeitos secundários e sobrevivências actuariais de doente e enxerto, são comparáveis aos obtidos com a ciclosporina.

Em suma, para uma consistente prevenção da disfunção crónica devem-se evitar: as rejeições agudas (optimizar a imunossupressão), a nefrotoxicidade, as infecções (principalmente por citomegalovirus) e os factores de risco não imunológicos (melhor compatibilidade HLA -DR, e de idades e pesos, diminuir tempos de isquémia, evitar necrose tubular aguda, tratar a hipertensão arterial e a hiperlipidémia).

O último problema para o qual ainda não se encontrou solução satisfatória foi o da mortalidade. Trata-se da principal causa de perda de enxerto e, por outro lado, sabe-se que existe uma relação entre as principais causas de morte e a imunossupressão e a sua toxicidade. Espera-se que os progressos alcançados com os novos imunossupressores, também neste campo se façam sentir. A diminuição das rejeições agudas, da disfunção crónica e da toxicidade dos novos imunossupressores, terá como consequência uma redução das complicações e das suas sequelas, levando-nos a admitir com fundado optimismo, uma diminuição da mortalidade e um aumento da sobrevivência do enxerto. Não esquecer, contudo, que para atingir estes objectivos outras medidas se impõem, como a manutenção da tensão arterial dentro de parâmetros aceitáveis, a prevenção da diabetes pós-transplante e o controle da hiperlipidémia.

Agradecimentos

Os vinte anos de transplantação renal nos Hospitais da Universidade de Coimbra, até ao seu milésimo transplante, não teriam sido possíveis, sem

o concurso de um número apreciável de médicos e de outros profissionais dedicados. Mas seria injusto não sublinhar o contributo ímpar, decisivo no impulso inicial a nível local e nacional, do pioneiro em todas as transplantações de órgãos abdominais no país – rim com dador vivo e cadáver, fígado, pâncreas, intestino – do Mestre criador da Escola e do inovador internacionalmente reconhecido, que tem sido Linhares Furtado (I). Agradecemos-lhe também a disponibilidade para rever e aconselhar a elaboração deste, como de outros trabalhos.

Uma referência é devida a muitos outros, e desculpem qualquer omissão obviamente involuntária, que com maior ou menor grau de responsabilidade, deram à transplantação renal a sua colaboração, contribuindo para a realização dos 1000 transplantes renais nos HUC:

Adelino Marques (II), Albertina Freitas (III), Ana Maria Calvão (IV), Ana Paula Portugal (I), António Craveiro (V), António Jorge Correia (VI), António Martinho (III), António Patricio (II), António Roseiro (I), Aquiles Gonçalves (V), Armando Carvalho (VII), Arnaldo Figueiredo (I), Artur Paiva (III), Aurora Anastácio (I), Carla Furtado (VIII), Carlos Bastos (I), Carrington da Costa* (IX), Clara Ferreira (VI), Fernando Macário (II), Fernando Regateiro (III), Francisco Rolo (I), Helena Barreiros (I), Helena Sá (II), Henrique Gomes (II), Henriqueta Breda (III), Isabel Saúde (X), Joaquim Luis Borges (I), Jorge Pimentel (IX), Jorge Pratas (II), Luis Freitas (II), Manuel Almeida Ruas (VIII), Margarida Bastos (VIII), Maria João Cunha (XI), Mário Campos (II), Olimpio Varela (I), Paulo Santos (III), Porfirio Canilho (I), Raúl Martins* (II), Rui Alves (II), Teresa Vilaça* (I), Virginia Ferreira (III), Vitor Dias (I).

Corpo de enfermagem, secretariado clínico e auxiliares de acção médica dos Serviços de Urologia, de Nefrologia e do Bloco Operatório dos HUC.

Gabinete de Coordenação de Colheitas e Transplantação dos HUC.

Serviços: Anestesiologia, Anatomia Patológica, Bloco Operatório, Endocrinologia, Imagiologia, Imunohemoterapia, Infeciosas, Medicina III, Medicina Intensiva, Medicina Nuclear, Neurocirurgia, Neurologia, Patologia Clínica, Pneumologia, Psiquiatria e Laboratório de Hematologia dos HUC.

Técnicos e funcionários administrativos do Centro de Histocompatibilidade do Centro.

Centro Hospitalar de Coimbra (H. Geral e H. Pediátrico).

Centro Hospitalar do Funchal.
Hospital Distrital de Ponta Delgada.
Hospital Distrital de Viseu

Bibliografia

- Gjertson DW. Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ Sharing. In: Terasaki PI, Cecka JM, editors. *Clinical Transplants 1992*, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 1992: 299-317.
- Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB, et al. Obesity as risk factor following cadaveric renal transplantation. *Transplantation 1990*; 49: 387.
- Gill IS, Hodge EE, Novick AC, et al. Impact of obesity on renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1993; 25: 1047.
- Registo Nacional de Transplantes 1998. Editor: Sociedade Portuguesa de Transplantação
- Katznelson S, McClelland J, Ceca JM. Primary disease effects and associations. In: Terasaki PI, Ceca JM, editors. *Clinical Transplants 1994*, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 1994: 410.
- Rawn JD, Tilney NL. The early course of a patient with a kidney transplant. Em: Peter J. Morris, editor. *Kidney Transplantation. Principles and Practice*, 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders. 1994: 167-178.
- Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation 1998*;66: 1697.
- Feldman HI, Gayner R, Berlin JA, et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996;11:1306.
- Howard RJ, Pfaff WW, Brusen ME, et al. Delayed graft function is associated with increased incidence of occult rejection and results in poorer graft survival. *Transplant. Proc.* 1993;25:884.
- Shackleton CR, Keown PA, McLoughlin MG, et al. Cadaver kidney transplantation with minimal delayed graft function: experience with perioperative strategies to enhance initial renal allograft function. *Transplant. Proc.* 1995;27:1075.
- Marcén R, Orofino L, Pascual J, De La Cal MA, Teruel JL, Villafruela JJ et al. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. *Transplantation 1998*;66:461-466.
- Bartlett ST, Farney AC, Jarrell BE, Philosopher B, Colonna JO, Wiland A et al. Kidney transplantation at the University of Maryland. In: Ceca JM, Terasaki PM, editors. *Clinical Transplants 1999* Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 1998;177-185.
- Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation 1993*;55: 752-757.
- Gottmann RD, Soullou JP, Moore LW, et al. Proposed consent for definitions and endpoints for clinical trials of acute kidney rejection. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: S40.

* A título póstumo.

(I) Serviço de Urologia; (II) Serviço de Nefrologia; (III) Centro de Histocompatibilidade do Centro; (IV) Gabinete de Coordenação de Colheitas e Transplantação dos HUC; (V) Serviço de Anestesiologia; (VI) Hospital Pediátrico de Coimbra; (VII) Serviço de Medicina III; (VIII) Serviço de Endocrinologia; (IX) Serviço de Medicina Intensiva; (X) Bloco Operatório; (XI) Serviço Social.

15. Tilney NL. Chronic Rejection. In: Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, editors. *Transplantation*. 1ª ed. Maden:Blackwell Science, 1999: 43-59.
16. Kaspner T, Schneeberger H, Land W. How valid are risk factors for chronic transplant failure in renal transplant patients found in the literature with regard to our patients: results of a multivariate analysis. *Transplant. Proc.* 1995;27: 878.
17. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DER, Najarian JS. Immunologic and nonimmunologic factors. Different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 2000;69:54-58.
18. Delmonico FL. Analysis & Commentary Analyzing risk factors of renal transplant outcome. *Transplantation* 2000;69:1-2.
19. Pelletier RP, Orosz CG, Cosio FG, Fergusson RM. Risk factors in chronic rejection. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 1999;4: 28.
20. Fellstrom B, Backman U, Larsson E, Zezina L. Immunologic and nonimmunologic risk factors of chronic rejection. *Transplant. Proc.* 1999;31:1304-1305.
21. Matas AJ. Risk factors for chronic rejection. – a clinical perspective. *Transplant. Immunology* 1998;6:1-11.
22. Tilney NL. Thoughts on the immunobiology of chronic allograft rejection. *Transplant. Proc.* 1995;27:2123-2125.
23. Fellstrom B, Aküyrek LM, Backman U, Jonsson C, Larsson E, Tufveson G, Wahlberg J. The relative influence of antigen-dependent and independent factors for development and progression of chronic rejection. *Transplant. Proc.* 1999;31:2717-2718.
24. Mihatsch MJ, Nিকেleit V, Gudat F. Morphologic criteria of chronic renal allograft rejection. *Transplant. Proc.* 1999;31:1295-1297.
25. Cecka M. Clinical outcome of renal transplantation. Factors influencing patient and graft survival. *Surg. Clin. of North America* 1998;78:133-148.
26. Moray G, Karakayali H, Demirag A, Koseoglu F, Akçoç H, Bilgin N et al. Predisposing factors in the development of chronic allograft dysfunction. *Transplant. Proc.* 1999;31:1300-1301.
27. O' Malley KJ, Cook DJ, Flechner SM, McCarthy JF, Thorne NA, Boparai N, et al. The development of chronic renal allograft rejection may be predicted early following transplantation. *Transplant. Proc.* 1999;31:1352-1353.
28. Demetris AJ, Duquesnoy RJ, Fung JJ, Murase N, Nalesnik M, Randhawa P, Wu T, Zeevi A. Pathophysiology of chronic allograft rejection. *Transplantation Clinical Management*. 2000:Vol 2..
29. Heaf JG, Zedefoged J. Hyperfiltration creatinine clearance and chronic graft loss. *Clin. Transplant.* 1998;12:11.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31.
31. Morris PJ. Results of renal transplantation. In Peter J. Morris, editor. *Kidney Transplantation Principles and Practice*. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994:504-523.
32. Busson M, Benoit G, N'Doye P, Hors J. Analysis of cadaver donor criteria on the kidney transplant survival rate in 5,129 transplantations. *J. Urol.* 1995;154:356-360.
33. The EBPG Expert Group on Renal Transplantation. SECTION III: The transplant recipient from initial transplant hospitalization to 1 year post-transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 7); 52-85.
34. <http://www.anzdata.org.au/>. Registry 2001.
35. Ceca JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1999, Los Angeles, UCLA Immunogenetics Center, 2000:1-21.
36. Alfani D, Pretagostini R, Bruzzone P, Smits J, Persijn G, Cortesini R. Kidney transplantation from living unrelated donors. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999:205-212.
37. Geddes CC, Cole E, Wade J, Cattran D, Fenton S, Robinette M et al. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999:195-203.
38. Gjertson DW. The role of death in kidney graft failure. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999:399-411.
39. UKTSSA National Transplant Database. UK National Transplant Database. Retransplantation in the UK and Republic of Ireland 1987-1996. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1997, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1998:81-86.
40. Carpenter CB. Histocompatibility systems. In: Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ, editors. *Transplantation*. 1ª ed. Maden:Blackwell Science, 1999:60-78.
41. Weir MR. Chronic allograft nephropathy: nonimmunologic risk factors. *Transplant. Proc.* 1998; 30 (suppl. 8A):20S.
42. Danovitch GM. Choice of immunosuppressive drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. *Transplant. Proc.* 1999; 31 (suppl. 8A):2S-6S.
43. Sturrock ND, Lang CC, Baylis PH, Struthers AD. Sequential effects of cyclosporine therapy on blood pressure, renal function and neurohormones. *Kidney International* 1994;45:1203.
44. Curtis JJ. Hypertension and kidney transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* 1992;100:1.
45. Palacios JM. Marginal donors. *Transplant. Proc.* 1999;31:2965-2966.
46. Abouna GM. Marginal donors: a viable solution for organ shortage. *Transplant. Proc.* 1997;29:2759-2764.
47. Cho YW. Expanded criteria donors. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999:421-436.
48. Light JA. A 25 year history of kidney transplantation at the Washington Hospital Center. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999:159-168.
49. Monaco A. Review of transplantation. – 1998. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999:349-397.
50. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1998, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999:1-16.
51. Terasaki PI, Ceca JM, Gjertson DW, Cho YW. Spousal and other living renal donor transplants. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1997, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1998:269-284.
52. Gridelli B, Remuzi G. Current concepts: strategies for making more organs available for transplantation. *N. Eng. J. Med.* 2000;343:6.
53. Park K, Kim S, Kim Y-S, Moon J-II, Choi K-H, Lee H-Y et al. Results of kidney transplantation from 1979 to 1997 at Yonsei University. In: Ceca JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants* 1997, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1998:149-156.

54. Matas AJ, Garvey CA, Jacobs CL, Kahn JP. Nondirected donation of kidneys from living donors. *N. Eng. J. Med.* 2000;343:6.
55. Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney International* 1995;47:1491.
56. Matas AJ. Acute rejection is a major risk factor for chronic rejection. *Transplant. Proc.* 1998;30:1766-1768.
57. Chavers BM, Mauer M, Gillingham KF, Matos AG. Histology of acute rejection (AR) impacts renal allograft survival (GS) in patients (pt) with a single rejection episode (SER). *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1076.
58. Humar A, Kerr S, Hassoun A, Granger D, Suhr B, Matas A. The association between acute and chronic rejection in kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 1999; 31:1302-1303.
59. Hofmann GO, Schneeberger H, Land W. Risk factors for chronic transplant failure after transplantation. *Transplant. Proc.* 1995;27; 2031-2032.
60. Neylan J. "Clinical trials design: Are the endpoints adequate?". First Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation. Chicago, 2000.
61. Sokolowski R, Aho P, Myllamiemi M, Kallio E, Hayry P. Inhibition of early chronic rejection in rat aortic allografts by mycophenolate mofetil (RS 61443). *Transplant. Proc* 1995;27 (1); 435.
62. Morris RE, Cao W, Huang X, Gregory CR, Billingham ME, Rowan R, Shorthouse RA. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle DNA synthesis in vitro and suppresses narrowing of arterial allograft in balloon-injured carotid arteries evidence that rapamycin antagonizes growth factor action on immune and non-immune cells. *Transplant. Proc.* 1995; 27; 430.
63. Groth CG, Bäckman L, Morales GM et al. Sirolimus (Rapamicin). – Based Therapy in Human Renal Transplantation. *Transplantation* 1999;67;1036-1042.
64. Mourad G, Vela C, Ribstein J et al. Long-term improvement in renal function after cyclosporine reduction in renal transplant recipients with histologically proven chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 1998;65;661-667.
65. Adler JL, Tack I, Lloveras JJ et al. Renal function reserve in cyclosporine-treated recipients of kidney transplant. *Kidney International* 1994;45;1657.
66. Flechner SM, Modin CS, Serrano DP, et al. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine. – treated recipients. *Transplantation* 1996;62;1235-1241.