

Comorbilidade em doentes com enxerto renal funcionando há pelo menos dez anos

Carmen do Carmo¹, Luís Freitas¹, Fernando Macário¹,
Jorge Pratas¹, Alfredo Mota², Mário Campos¹

¹Serviço de Nefrologia

²Unidade de Transplantes.

Hospitais da Universidade de Coimbra.
Coimbra.

RESUMO

Os autores avaliaram o tipo e a frequência da comorbilidade nos doentes com enxerto renal funcionando, há pelo menos dez anos, transplantados na Unidade de Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Julho de 1980 e Dezembro de 1993.

Foram incluídos 190 doentes, com uma mediana de idades, à data do transplante, de 37 anos e uma relação entre os sexos, masculino e feminino, de 1.97:1. A patologia mais frequente foi a HTA, em 53.2% dos doentes, seguida da infecção pelo VHC, em 41,6%, a diabetes mellitus, em 17.4% e as infecções do tracto urinário baixo, em 11.6%. As restantes patologias, tiveram todas frequências inferiores a 7%.

A comorbilidade foi idêntica à das séries publicadas em países com características demográficas e ambientais semelhantes às nossas, à excepção da patologia vascular, cuja frequência foi inferior à esperada. Tal facto poderá traduzir um bom controlo dos factores de risco vascular e ser responsável, em grande medida, pela boa evolução destes doentes.

Palavras-chave: Insuficiência renal crónica; transplante renal; comorbilidade.

SUMMARY

COMORBIDITY IN PATIENTS WITH A TEN YEAR HISTORY OF FUNCTIONING RENAL TRANSPLANT.

The authors evaluated the type and frequency of comorbidity in patients with a ten year history of functioning renal transplant. The trans-

Received for publication: 12/12/2005

Accepted in revised form: 20/09/2006

plants were carried out at the Renal Transplantation Unit of the Coimbra University Hospital between July 1980 and December 1993.

Our study population is composed of 190 patients with a mean age of 37 years at the time of transplantation and a male to female ratio of 1.97:1. The most frequent pathology was hypertension: 53.2% of the patients, followed by HCV infection: 41.6%, diabetes *mellitus*: 17.4% and urinary tract infections, 11.6%.

The comorbidity in our study was identical to that in series published in countries with demographic and environmental features similar to Portugal, with the exception of cardiovascular disease, which was less than expected. This is due to good control of vascular risk factors and is responsible for these patients' positive progression.

Keywords: Chronic renal failure; renal transplant; comorbidity.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é a terapêutica de eleição para a insuficiência renal crónica (IRC) terminal, sempre que não existam contra-indicações^{1,2}. Esta terapêutica exige uma vigilância especializada, de forma a garantir a boa função do enxerto pelo período mais longo possível. Tal objectivo só é alcançável com a optimização da terapêutica imunossupressora e com a prevenção e tratamento da comorbilidade, que supostamente poderá ter uma elevada frequência nestes doentes. Atendendo a que a melhoria do controlo da imunossupressão é um facto que se tem vindo a verificar ao longo dos anos, procedemos, então, à avaliação do tipo e da frequência com que a comorbilidade surgiu nos doentes com enxerto funcionante, há pelo menos dez anos, uma vez que este factor as-

sume um papel cada vez mais importante na determinação da sobrevivência do enxerto^{1,3,4}.

DOENTES E MÉTODOS

Analisaram-se, retrospectivamente, os casos clínicos dos doentes submetidos a transplante renal, na Unidade de Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Julho de 1980 e Dezembro de 1993 e, que em 31 de Dezembro de 2003 mantinham o enxerto funcionante, há pelo menos dez anos.

Os dados foram colhidos dos processos clínicos e tratados de forma descritiva com o intuito de identificar as características dos doentes e a comorbilidade antes e após transplante. No período pós-transplante, fez-se a descrição de subgrupos de doentes de acordo com os seguintes factores: rejeição aguda (RA), patologia vascular, hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DMT), patologia infecciosa, neoplasias e taxa de filtração glomerular (TFG).

A RA foi classificada de acordo com os critérios de *Banff 97*⁵.

A HTA foi diagnosticada segundo os critérios do *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII)⁶, a DMT segundo os critérios da *American Diabetes Association* (ADA)⁷ e a dislipidémia segundo os critérios do *Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP-ATP III)⁸.

As restantes patologias foram classificadas de acordo com o *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision* (ICD-10)⁹.

As hepatites víricas crónicas, por VHB e VHC, foram consideradas em separado das complicações infecciosas, em virtude das suas

particularidades, no que diz respeito à epidemiologia, evolução clínica e prognóstico, as distinguirem da restante patologia infecciosa observada nos doentes estudados.

A TFG foi calculada pelo método radioisotópico, utilizando 99mTcDTPA¹⁰.

Utilizou-se o teste do χ^2 para obter inferências acerca da distribuição da comorbilidade segundo o sexo, a idade à data do transplante e a terapêutica imunossupressora.

RESULTADOS

Foram analisados 190 casos clínicos, que correspondiam a 46.2% do total dos doentes transplantados, durante o período considerado.

Os 190 doentes apresentavam uma mediana de idades, à data do transplante, de 37 anos, com uma amplitude de variação de 7 a 69 anos e uma relação entre os sexos, masculino e feminino, de 1.97:1. Fizeram terapêutica hemodialítica pré-transplante por um período mediano de 27 meses, com uma amplitude de variação de 1 a 189 meses.

A IRC era de etiologia indeterminada, em 38.9% dos casos. A patologia associada à IRC, com maior frequência, antes do transplante, foi a HTA, em 44.2% dos doentes. Apenas 2.5% dos casos apresentaram doença cerebrovascular ou cardiovascular e 1.6% DMT.

A patologia mais frequente, durante o período de seguimento, foi também, a HTA, em 53.2% dos doentes, seguida da infecção pelo VHC, em 41,6%. A DMT apresentou uma frequência de 17.4%, as infecções do tracto urinário baixo, 11.6% e a doença coronária isquémica, 8.9%. As restantes patologias, tiveram todas, frequências inferiores a 7%, destacando-se, no entanto, a doença cerebrovascular, a doença arterial periférica e a infecção por vírus *herpes zoster*, cada uma com 5.8% (Quadro I).

Quadro I
Comorbilidade após transplante

	n=190	%
Patologia vascular		
Doença coronária isquémica	17	8.9
Doença cerebrovascular	11	5.8
Doença arterial periférica	11	5.8
Hipertensão arterial	101	53.2
Diabetes mellitus	33	17.4
Patologia infecciosa		
Pneumonia	14	7.4
Cistite	22	11.6
Pielonefrite do enxerto	12	6.3
Tuberculose	1	0.5
Infecção por vírus Herpes Zoster	11	5.8
Infecção por Citomegalovirus	9	4.7
Infecção por Papilomavirus Humano	8	4.2
Candidíase esofágica	1	0.5
Neoplasias		
Carcinoma espinhocelular da pele	7	3.7
Carcinoma da laringe	1	0.5
Carcinoma da mama	1	0.5
Carcinoma da mama e ovário	1	0.5
Carcinoma da próstata	1	0.5
Linfoma gástrico	2	1.1
Sarcoma de <i>Kaposi</i>	1	0.5
Patologia hepatobiliopancreática		
Infecção por VHB	8	4.2
Infecção por VHC	79	41.6
Infecção por VHB + VHC	6	3.6
Litíase biliar	19	10
Colecistite aguda	2	1.1
Pancreatite aguda	5	2.6
Patologia gastrointestinal		
Úlcera péptica	7	3.7
Doença diverticular do cólon	2	1.1
Angiodisplasia do cólon	2	1.1
Outras patologias		
Litíase do enxerto	2	1.1
Necrose asséptica da cabeça do fémur	3	1.6
Glomerulonefrite de novo/recorrente	3	1.6

A RA ocorreu em 22.6% dos doentes, com uma relação entre os sexos, masculino e feminino, de 0.79:1. Nos doentes que não tiveram RA essa relação foi de 2.27:1. O tempo de isquémia fria e o número de compatibilidades HLA não apresentaram diferenças apreciáveis entre os grupos de doentes com rejeição e sem rejeição (medianas 22 vs 21h e 2 vs 2). No grupo de doentes que tiveram RA, a terapêutica com prednisona(P)+azatioprina(AZA)+ciclosporina (CsA)+globulina antitimócito(ATG) foi a mais utilizada, em 60.5% dos casos, seguida da terapêutica com P+AZA+CsA, em 34.9% e P+AZA, em 4.6%. No grupo de doentes sem RA a terapêutica mais utilizada foi P+AZA+CsA, em 64.6%, seguida de P+AZA+CsA+ATG, em 27.9%, P+AZA, em 6.1% e P+AZA+ATG, em 1.4%.

A patologia vascular afectou 16.8% dos doentes. Neste grupo, a relação entre os sexos masculino e feminino, foi de 4.3:1 e, nos doentes sem patologia vascular, foi de 1.7:1. Da comparação entre doentes com e sem patologia vascular, constatou-se que aqueles tinham uma mediana de idades superior (53 vs 34 anos) e uma frequência mais elevada dos factores de risco vascular avaliados (doença vascular prévia, 15.6 vs 0%; hábitos tabágicos, 40,6 vs 9.5%; HTA, 71.9 vs 49.4%; DMT, 31.2 vs 14.5%; dislipidémia, 37.5 vs 24% e; poliglobulia, 25 vs 8.8%) e uma frequência de RA inferior (12.5 vs 24.7%).

A HTA foi diagnosticada em 53.2% dos doentes. A relação entre os sexos masculino e feminino, neste grupo, foi de 2.5:1 e, nos doentes sem HTA, foi de 1.5:1. Não se verificaram diferenças apreciáveis entre os grupos de doentes, com e sem HTA, no que diz respeito à mediana de idades (37 vs 37 anos), frequência de RA (21.8 vs 23.6%), tipo de terapêutica imunossupressora (P+AZA+CsA, 53.5 vs 62.9%; P+AZA+CsA+ATG, 38.6 vs 31.5%; P+AZA, 5.9 vs 5.6% e P+AZA+ATG, 2 vs 0%), mediana da

TFG (59.9 vs 61.9 ml/min) e incidência de glomerulonefrite (2 vs 1.1%).

Em 15.8% dos doentes foi diagnosticada DMT no período pós transplante e em 1.6% o diagnóstico foi efectuado antes do transplante. A relação entre os sexos masculino e feminino, nos doentes de novo, foi de 3.3:1, nos doentes previamente diabéticos, foi de 2:1 e, no grupo de doentes sem diabetes, foi de 1.8:1. A mediana de idades nos doentes diabéticos de novo foi superior (46 anos) às dos outros grupos de doentes (40 e 34 anos, respectivamente). A frequência de RA foi menor no grupo de doentes com diagnóstico no período pós-transplante (10% vs 66.7% nos doentes com diabetes pré-transplante e 24.2% nos doentes sem diabetes). Não se verificaram diferenças apreciáveis nas terapêuticas imunossupressoras entre os três grupos, diabetes de novo, diabetes pré-transplante e sem diabetes (P+AZA+CsA, 63.3/66.7/56.8%; P+AZA+CsA+ATG, 26.7/33.3/36.9%; P+AZA, 6.7/0/5.7% e P+AZA+ATG, 3.3/0/0.6%).

As complicações infecciosas, com excepção das hepatites por VHB e VHC, afectaram 27.9% dos doentes. A relação entre os sexos masculino e feminino, neste grupo, foi de 0.56:1 e, nos restantes doentes, foi de 3.6:1. A frequência de RA foi superior nos doentes que contraíram infecções (37.7 vs 16.8%). No grupo de doentes que tiveram infecções, a terapêutica com P+AZA+CsA foi a mais utilizada, em 45.3% dos casos, seguida da terapêutica com P+AZA+CsA+ATG, em 43.4%, P+AZA, em 9.4% e P+AZA+ATG, em 1.9%. Nos restantes doentes a terapêutica mais utilizada foi P+AZA+CsA, em 62.8%, seguida de P+AZA+CsA+ATG, em 32.1%, P+AZA, em 4.4% e P+AZA+ATG, em 0.7%.

A patologia oncológica surgiu em 7.4% dos doentes, com uma relação entre os sexos masculino e feminino de 1.8:1. Nos doentes que não tiveram patologia oncológica a relação é de 1.98:1. Não há diferença apreciável entre as

medianas de idades (44 vs 35 anos) e as terapêuticas utilizadas (P+AZA+CsA, 50 vs 54.3%; P+AZA+CsA+ATG, 42.8 vs 32.2%; P+AZA, 7.2 vs 5.4% e P+AZA+ATG, 0 vs 1.1%). A mediana dos tempos de evolução após o transplante até ao diagnóstico de neoplasia foi de 9.5 anos.

À data do estudo, 51% dos doentes apresentavam uma clearance da creatinina superior a 60 ml/min. Nestes doentes, a patologia mais frequente foi a HTA, em 51.5% dos casos, seguida das infecções, em 23.7%, a DMT, em 17.5%, a patologia vascular, em 14.4% e as neoplasias, em 5.1%. Nos doentes com clearance de creatinina inferior a 60 ml/min a HTA, também foi a patologia mais frequente, em 54.8% dos doentes, seguida das infecções, em 32.3%, a patologia vascular, em 19.4%, a DMT, em 17.2% e as neoplasias, em 9.7%. Os doentes com clearance inferior a 30 ml/min, eram 8,9% do total e tiveram uma maior frequência de RA (52,9%).

A distribuição por sexos dos vários grupos de patologias avaliados, permite verificar que o único grupo que apresenta diferença estatisticamente significativa entre os sexos, é o da patologia infecciosa, que é mais frequente no sexo feminino (53.1%). (Quadro II).

A distribuição pelos vários escalões etários dos grupos de patologias estudados, mostra

Quadro II
Comorbilidade/Sexo

	Sexo Masculino		Sexo Feminino		χ^2
	n=126	%	n=64	%	
Rejeição aguda	19	15	24	37.5	ns
Patologia vascular	26	20.6	6	9.3	ns
Hipertensão arterial	72	57.1	29	45.3	ns
Diabetes mellitus	25	19.8	8	12.5	ns
Patologia infecciosa	19	15.1	34	53.1	p<0.01
Neoplasias	9	7.1	5	7.8	ns

diferenças estatisticamente significativas no grupo da patologia vascular e no da DMT, que são mais frequentes na sexta década de vida, com frequências de 40.6% e 31.2%, respectivamente (Quadro III).

A distribuição pelos vários tipos de terapêutica imunossupressora das patologias estudadas, identifica diferença estatisticamente significativa no grupo da rejeição aguda, que foi mais frequente nos doentes submetidos a terapêutica com P+AZA+CsA+ATG, tendo afectado 38.8% dos doentes a quem essa terapêutica foi administrada (Quadro IV).

Quadro III
Comorbilidade/Escalões etários (à data do transplante)

Idade (anos)	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	>61	χ^2
	19 (10%)	46 (24.2%)	47 (24.8%)	36 (18.9%)	32 (16.8%)	10 (5.3%)	
Rejeição aguda	4 (21%)	12 (26.1%)	12 (25.5%)	5 (13.9%)	7 (21.9%)	3 (30%)	ns
Patologia vascular	–	4 (8.7%)	5 (10.6%)	6 (16.7%)	13 (40.6%)	4 (40%)	p<0.01
HTA	8 (42%)	25 (54.3%)	25 (53.2%)	19 (52.7%)	20 (62.5%)	4 (40%)	ns
Diabetes mellitus	–	5 (10.8%)	7 (14.9%)	9 (25%)	10 (31.2%)	2 (20%)	p<0.01
Patologia infecciosa	7 (36.8%)	11 (23.9%)	9 (19.1%)	10 (27.8%)	13 (40.6%)	3 (30%)	ns
Neoplasias	–	1 (2.2%)	5 (10.6%)	2 (5.5%)	6 (18.7%)	–	ns

Quadro IV
Comorbilidade/Terapêutica

	P+AZA+CsA n=110 (57.9%)	P+AZA+CsA+ATG n=67 (35.3%)	P+AZA n=11 (5.8%)	P+AZA+ATG n=2 (1%)	χ^2
Rejeição aguda	15 (13.6%)	26 (38.8%)	2 (18.2%)	-	p<0.01
Patologia vascular	16 (14.5%)	12 (17.9%)	2 (18.2%)	2 (100%)	ns
Hipertensão arterial	54 (49%)	39 (58.2%)	6 (54.5%)	2 (100%)	ns
Diabetes mellitus	21 (19.1%)	9 (13.4%)	2 (18.2%)	1 (50%)	ns
Patologia infecciosa	24 (21.8%)	23 (34.3%)	5 (45.5%)	1 (50%)	ns
Neoplasias	7 (6.4%)	6 (8.9%)	1 (9.1%)	-	ns

DISCUSSÃO

Em termos gerais, as características dos doentes, à data do transplante, indicavam um bom prognóstico. A maioria dos doentes tinha menos de quarenta anos de idade e fez hemodiálise por um período inferior a três anos. O factor de risco vascular mais frequente era a HTA, que afectava menos de metade dos doentes e os restantes factores eram desprezíveis¹¹.

Durante o período do estudo o tipo de patologia identificado foi o esperado para este tipo de doentes. A frequência dessas patologias foi idêntica à das séries publicadas em países com características demográficas e ambientais semelhantes às nossas, à excepção da patologia vascular, cuja frequência foi muito inferior à esperada. Tal facto traduz uma particularidade do grupo estudado, que é a baixa frequência de patologia vascular pré transplante e, também, um bom controlo dos factores de risco vascular após o transplante, condição fundamental para prevenir o desenvolvimento deste tipo de patologia^{1,12,13}.

Verificou-se uma maior frequência de RA nos doentes submetidos a terapêutica com P+AZA+CsA+ATG. Os doentes com indicação para este tipo de terapêutica apresentam aspectos clínicos e laboratoriais tradutores de elevado

risco imunológico, que deve ser adequadamente controlado para diminuir a probabilidade de desenvolver RA. No entanto, a maior agressividade da terapêutica faz-se acompanhar de maior frequência de efeitos secundários, que muitas vezes obrigam a redução das doses dos imunossuppressores e, também, a maior probabilidade de interacções medicamentosas que poderão levar a alterações da farmacocinética e diminuição dos níveis séricos dos fármacos utilizados com consequente diminuição da sua eficácia¹⁴. Tais mecanismos explicativos embora não excluam outras hipóteses, parecem-nos relevantes para entender a frequência elevada de RA neste grupo terapêutico.

A patologia vascular e a DMT apresentaram uma frequência, significativamente, mais elevada na sexta década de vida. No grupo estudado, só 22.1% dos doentes tinham mais de cinquenta anos à data do transplante, o que contribuiu, em termos gerais, para os bons resultados obtidos.

A patologia infecciosa, com particular destaque para as infecções do tracto urinário, foi mais frequente em doentes do sexo feminino. Nos indivíduos submetidos a terapêutica com P+AZA+CsA+ATG e com maior frequência de RA, também se verificou uma maior frequência de infecções, em virtude do maior grau de imu-

nossupressão condicionado pela maior agressividade da terapêutica¹⁵.

As neoplasias mais frequentes foram os carcinomas espinhocelulares da pele. O diagnóstico precoce desta patologia, fruto da vigilância apertada e do elevado grau de suspeição, foi fundamental para permitir uma terapêutica atempada e agressiva e contribuir dessa forma para aumentar a sobrevivência destes doentes^{16,17}.

A elevada frequência de infecção por VHC, diagnosticada após o transplante, embora seja sobreponível ao publicado em outras séries, poderá não corresponder, na sua totalidade a casos de novo. Algumas das infecções poderiam ser anteriores ao transplante, mas não foram diagnosticadas porque eram assintomáticas. Os doentes não apresentavam elevação das aminotransferaseas e, não existia forma de efectuar o diagnóstico serológico até 1989^{13,18}.

Apesar da comorbilidade registada e do tempo de evolução pós-transplante, apenas 8.9% dos doentes apresentavam, à data do estudo, uma TFG inferior a 30 ml/min. Tal facto traduz uma vigilância rigorosa que permitiu terapêuticas adequadas e bem controladas de forma a garantir os bons resultados verificados.

Correspondence to:

Dr. Carmen do Carmo
Serviço de Nefrologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Avenida Dr. Bissaya Barreto, 52
3000-075 Coimbra
Correio electrónico: pmgf@mail.telepac.pt

Referências

- Djamali A, Premasathian N, Pirsch J. Outcomes in kidney transplantation. *Seminars Nephrol* 2003; 3: 306-16.
- Rosenberger J, van Dijk JP, Nagyova I, *et al*. Predictors of perceived health status in patients after kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 81:1306-10.
- Adams PL. Long-term patient survival: strategies to improve overall health. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (suppl 2): S65-S85.
- Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med* 2004;164: 1373-88.
- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, *et al*. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55:713.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al*. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 (suppl 1): S37-S42
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, *et al*. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43: 1130-9.
- Taylor A, Nally JV. Clinical applications of renal scintigraphy. *Am J Radiol* 1995; 64:31-41.
- Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial* 2005;18: 487-94.
- Braun EB. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1990;37: 1363-78.
- Hariaran S. Recommendations for the outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006;47 (4 Suppl 2): S22-S36.
- Alberu J, Urrea EM. Immunosuppression for kidney transplant recipients: current strategies. *Rev Invest Clin* 2005;57 (2): 213-24.
- Parasuraman R, Yee J, Karthikeyan V, del Busto R. Infectious complications in renal transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:280-94.
- Gomez-Roel X, Leon-Rodriguez E. Malignant neoplasias in renal transplantation recipients. *Rev Invest Clin* 2005;57:225-9.
- Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006;19:607-20.
- Kamar N, Rostaing L, Selves J, *et al*. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1704-12.

