

Disfunção crónica em 771 transplantes renais sob terapêutica com ciclosporina

Alfredo Mota, Margarida Bastos*, Carlos Bastos, Linhares Furtado

Unidade de Transplantação, Serviço de Endocrinologia*. Hospitais da Universidade de Coimbra. Portugal.

Recebido em 07/10/2002

Aceite em 13/12/2002

RESUMO

Uma das principais causas de perda do enxerto renal é a disfunção crónica (DC). O objectivo deste trabalho foi estudar a incidência, as causas e os efeitos da DC em 770 doentes transplantados renais todos sob terapêutica com ciclosporina (CsA).

Material e Métodos: De um total de 770 transplantes renais todos tratados com CsA, realizados entre Janeiro de 1992 e Dezembro de 2001 (10 anos), elegeram-se para o estudo 701 com um mínimo de sobrevivência de 6 meses. Destes 685 (97,7%) foram de cadáver e 16 (2,3%) de dador vivo aparentado. Consideraram-se com DC os doentes com creatinénia estabilizada $\geq 2,5$ mg/dl ou com exame histológico sugestivo. Analisaram-se os factores do dador, do receptor e do enxerto e a sua influência na evolução do transplante. Determinaram-se as causas de perda de enxerto e a mortalidade. O estudo estatístico compreendeu análise univariada e análise multivariada. Para a determinação das sobrevivências

do doente e do enxerto usou-se o método de Kaplan-Meier com o teste "log-rank".

Resultados: A DC foi diagnosticada em 144 (20,5%) doentes (em 35 deles pela análise histológica) e associou-se significativamente com a idade do dador > 45 anos ($p=0,000$), a causa de morte não traumática ($p=0,033$), perfusão do enxerto com soluto de Eurocollins ($p=0,000$) e a idade do receptor ≤ 45 anos ($p=0,004$). O protocolo de imunossupressão com maior incidência de DC foi a associação ATG+Aza+Pred+CsA (27,3%) e aquele com o qual se verificou menor incidência de DC foi MMF+Pred+CsA (13,6%) ($p=0,003$). Constatou-se que a necrose tubular aguda (NTA) e a rejeição aguda (RA) contribuíram significativamente para o aumento de DC ($p=0,009$ e $p=0,000$, respectivamente). Uma dose de CsA ≥ 5 mg/kg/dia no final do 1º ano aumentou significativamente a incidência de DC ($p=0,006$). Verificou-se que a taxa de DC foi significativamente maior ($p=0,000$) nos doentes com pior função do enxerto ao fim de 1 ano (25% de DC nos doentes com creat $> 1,2$ mg/dl vs 9% de DC nos doentes com creat $\leq 1,2$ mg/dl). As principais causas da perda de 188 enxertos

(24,4%) foram a morte com enxerto funcionando (MEF) (34%) e a DC (32,4%). As principais causas de morte de 92 doentes (11,9%) foram as doenças cardiovasculares (44%). As sobrevivências actuariais do enxerto aos 1, 3, 5 e 10 anos, foram, no grupo com DC de 87%, 73%, 55% e 26%, respectivamente, e no grupo sem DC de 91%, 88%, 84% e 77%, respectivamente. A diferença de sobrevivência entre estes dois grupos foi significativa ($p = 0,000$). A DC não influenciou a sobrevivência do doente ($p = 0,914$).

Conclusões: A DC foi na nossa série a segunda causa de perda de enxerto (32,4%) logo a seguir à MEF (34%). Os nossos resultados mostraram que os mais importantes factores de risco da DC foram as RA e a idade mais avançada do dador. A perfusão com soluto de Eurocollins, a causa de morte (não traumática) do dador, a idade do receptor (≤ 45 anos), a necrose tubular aguda, a imunossupressão com a associação ATG+Aza+Pred+CsA e uma dose de CsA ≥ 5 mg/kg/dia no final do 1º ano também se revelaram factores de risco da DC. A função mais pobre do enxerto, traduzida numa creatininemia $> 1,2$ mg/dl, no final do 1º ano é fortemente sugestiva de posterior desenvolvimento de DC. A DC piorou significativamente a sobrevivência de enxerto.

Palavras-chave: disfunção crónica; rejeição aguda; transplante renal; factores de risco.

SUMMARY

CHRONIC GRAFT DYSFUNCTION IN 771 KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS UNDERGOING CYCLOSPORINE THERAPY

Chronic dysfunction (CD) continues to be one of the most prevalent causes for kidney graft loss. The purpose of this paper was to study the incidence, the causes and the effects of CD in a series of 770 renal transplants under cyclosporine-based therapy (CYA).

Methods: We analysed 770 renal transplants treated with CYA, performed between January 1992 and December 2001. We have only considered grafts with a minimum of 6 months survival to define CD. Therefore 701 renal transplants remain eligible for the CDs study. Out of those 701 renal transplants 685 (97,7%) were from cadaver donor and 16 (2,3%) from related living donor. CD was defined as a progressive decline of renal function with a stabilized serum creatinine (SCr) ≥ 2.5 mg/dl or biopsy-proven. We examined the major donor, recipient and graft-related factors and their influence on CD. We investigated the graft loss and mortality causes. Statistics included univariate and multivariate analysis. Graft and patient survival rates were calculated by Kaplan-Meier method with log-rank test.

Results: CD was diagnosed in 144 (20,5%) patients (in 35 biopsy-proven) and it appeared to be significantly related to donor age > 45 years ($p = 0,000$), non traumatic cause of death ($p = 0,033$), perfusion with Eurocollins solution ($p = 0,000$) and to recipient age ≤ 45 years ($p = 0,004$). The incidence of CD was significantly less (13,6%) with Micofenolate of Mofetil (MMF)+CYA+Prednisone (Pred) regimen comparatively to ATG+Azathioprine (Aza)+Pred+CYA (27,3%) ($p = 0,003$). Acute tubular necrosis (ATN) ($p = 0,009$) and acute rejection (AR) ($p = 0,000$) were also factors significant to CD. The 1-year CYA dosage ≥ 5 mg/kg/day increased ($p = 0,006$) the CD incidence significantly. The 1-year SCr $> 1,2$ mg/dl was significant ($p = 0,000$) correlated with later

development of CD (25% of CD with SCr > 1,2 mg/dl vs. 9% of CD with SCr < 1,2 mg/dl). In this series of 770 renal transplants we lost 188 (24,4%) grafts, with principal causes death with functioning graft (34%) and CD (32,4%). The mortality of 92 (11,9%) patients was principally due to cardiovascular diseases (44%). The 1, 3, 5 and 10-years graft survival was 87%, 73%, 55% and 26% in the CD group, respectively, and 91%, 88%, 84% and 77% in the group without CD, respectively. These differences in graft survival were statistically significant ($p= 0,000$). CD didn't influence patient survival ($p= 0,914$).

Conclusions: In our series, CD was the second cause of graft loss (32,4%) , with death with functioning allograft (34,2%) the first. Our data showed that the most important risk factors for CD were AR episodes and donor age > 45 years. Other risk factors for CD were the perfusion with Eurocollins solution, donor non traumatic cause of death, recipient age ≤ 45 years, ATN, immunosuppression regimen with ATG+Aza+Pred+CYA and a CYA dosis at the end of the first year ≥ 5 mg/kg/day. The SCr > 1.2 mg/dl at 1 year emerged as a prognostic factor to CD. The long-term graft survival was significantly poorer in patients with CD.

Key-words: chronic dysfunction; acute rejection; renal transplant; risk factors.

INTRODUÇÃO

Apesar de todos os progressos alcançados os resultados da transplantação renal a longo-prazo continuam a ser relativamente pobres⁽¹⁾. Isto tem na sua génese fundamentalmente duas causas que são as principais responsáveis pela perda de enxerto: a morte

com o enxerto funcionante e a disfunção crónica⁽²⁻⁴⁾.

A disfunção crónica (DC), que engloba a rejeição crónica e a nefropatia crónica, é consequência de factores imunológicos e não-imunológicos⁽⁵⁻⁷⁾, e é definida como a progressiva deterioração da função do enxerto com obliteração vascular gradual e outras alterações que ocasionam a sua fibrose⁽⁸⁾. Estas alterações conduzem a um declínio acentuado da taxa de filtração glomerular e ao desenvolvimento de proteinúria e hipertensão arterial.

A presente investigação sobre DC nos nossos doentes transplantados renais todos tratados com ciclosporina (CsA), tem como o objectivos avaliar a sua incidência, os factores do dador, do receptor e do transplante que contribuem para o seu aparecimento e a sua influência nas sobrevivências de enxerto e de doente.

DOENTES E MÉTODOS

Analísaram-se 770 transplantes renais realizados entre 1 de Janeiro de 1992 e 31 de Dezembro de 2001 (10 anos), sendo 753 (97,8%) de cadáver e 17 (2,2%) de dador vivo aparentado. Destes perderam-se 188 enxertos (24,4%), incluindo 92 que morreram (11,9%), com um tempo médio de seguimento de 4,7 anos. Para diagnosticar a DC só se consideraram os transplantes com um mínimo de 6 meses de sobrevivência tendo-se excluído 69 enxertos perdidos antes por diversas razões (técnicas, rejeição aguda, morte), pelo que se investigaram 701 transplantes renais, com pelo menos 1 ano de seguimento. A DC foi definida como o declínio progressivo da função renal, traduzido numa creatininémia $\geq 2,5$ mg/dl ou diagnosticada pela biópsia. Desta forma foi possível estabelecer o diagnóstico de DC em

144 de 701 doentes (20,5%), em 109 dos quais pelos elementos clínico-laboratoriais e em 35 pela análise histológica do material de

QUADRO I
Causas de perda de 188 enxertos (24,4%) em 770 transplantes renais sob terapêutica com CsA (seguimento - 1 a 11 anos; média - 4,7 anos)

	Total (n = 188)
Rejeição Aguda	10 (5,3%)
Disfunção Crônica	61 (32,4%)
"Non Compliance"/Outra	12 (6,4%)
Infeção	6 (3,2%)
Técnicas/Trombose	12 (6,4%)
Recidiva	2 (1,1%)
Morte com Enxerto Funcionante	64 (34%)
RNF*/Morte (enxerto não funcionante)	21 (11,2%)

* RNF, rim nunca funcionante

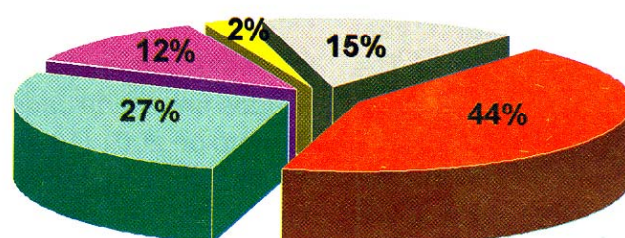
biópsia. Investigaram-se os factores do dador (idade, causa de morte, centro de origem, solução de perfusão/preservação, tempo de isquemia fria e creatininemia), do receptor (idade, peso, tempo de diálise, patologia associada, compatibilidades HLA e imunossupressão) e do transplante (necrose tubular aguda e rejeições agudas). Estudou-se a influência das rejeições agudas (RA) na perda de enxerto por DC e a relação entre a função do enxerto no

final do 1º ano avaliada pela creatininemia e a DC. Também se investigou a correlação entre a dose de CsA no final do 1º ano ($<$ ou $\geq$ 5 mg/kg/dia) e a incidência de DC. As principais causas de perda de enxerto foram a morte com enxerto funcionante (34%) e a DC (32,4%). A principal causa de mortalidade foram as doenças cardiovasculares (44%). Determinaram-se as causas da perda de 188 enxertos (Quadro I) e as causas da morte de 92 doentes, em que se destacam com 43% as doenças cardiovasculares (Fig. 1) O estudo estatístico compreendeu análise multivariada e univariada com o teste exacto de Fisher. Para calcular as sobrevivências usou-se o método de Kaplan-Meier com o teste "log-rank". Considerou-se significativo $p \leq 0,005$.

RESULTADOS

Nestes 701 transplantes renais diagnosticou-se DC em 144, portanto em 557 doentes não houve DC.

1) Factores do Dador



■ CARDIOVASC ■ INFECÇÃO ■ D. MALIGNA ■ INS. HEPÁTICA ■ OUTRAS

Figura 1: Causas de morte em 92 doentes (11,9%) de 770 transplantes renais sob terapêutica com CsA (seguimento de 1 a 11 anos - média 4,7 anos)

QUADRO II
Factores do dador e DC (Regressão logística)

Factores do Dador	DC (n = 144)	P	OR	IC 95%
Idade (anos) :		0,000	2,770	1,761-4,359
≤ 45	16,7%			
> 45	37,4%			
Causa de morte:		0,033	1,752	1,047-2,932
Traumática	18,6%			
Não traumática	34%			
Origem:		0,266		
Local	17%			
Nacional	21%			
Perfusão/Preservação		0,000	2,617	1,616-4,237
EC	34,7%			
UW	18%			
Isquémia Fria (horas)		0,565		
≤ 24	19%			
> 24	24%			
Creatinina (mg/dl):		0,332		
≤ 1,2	18,7%			
> 1,2	25,7%			

Abreviaturas: OR (*Odds Ratio*), Razão de probabilidades; IC, Intervalo de confiança; EC, Eurocollins; UW, Universidade de Wisconsin

Dos factores estudados no dador, a *idade superior a 45 anos* (OR= 2,7; p= 0,000), a *causa de morte não traumática* (OR= 1,7; p= 0,033) e o uso do *soluto de Eurocollins (EC) na perfusão/preservação* (OR= 2,6; p= 0,000), mostraram ter significado estatístico como responsáveis pelo desencadear da DC (Quadro II).

2) Factores do Receptor

Os doentes transplantados com *idade menor ou igual a 45 anos* revelaram 1,8 vezes maior risco de desenvolver DC. Também ficou demonstrado que a *imunossupressão* quadrupla sequencial com ATG+Aza+Pred+CsA tem 2,3 vezes maior probabilidade de originar DC. O protocolo de *imunossupressão* com menor taxa de DC foi a tripla associação MMF+Pred+CsA (13,6%) e a regressão logística confirmou a diferença estatística entre o este protocolo e os outros (p= 0,003) (Quadro III).

QUADRO III
Factores do receptor e DC (Regressão logística)

Factores do Receptor	DC (n = 144)	P	OR	IC 95%
Idade (anos):		0,004	1,822	1,210-2,746
≤ 45	24%			
> 45	15,8%			
Peso/Obesidade:		0,901		
IMC ≤ 27	20,5%			
IMC > 27	20,5%			
Tempo de diálise (meses):		0,203		
≤ 60	19,2%			
> 60	26,7%			
Patologia Associada		0,051		
EC	18,9%			
UW	22,7%			
Compatibilidades HLA (horas)		0,832		
0, 1 e 2	21%			
3, 4 e 5	20%			
Imunossupressão:		0,003		
Aza+Pred+CsA	23,2%			
ATG+Aza+Pred+CsA	27,3%	0,011	2,332	1,215-4,478
MMF+Pred+CsA	13,6%			

Abreviaturas: IMC, Índice de massa corporal; Aza, Azatioprina; Pred, Prednisona; CsA, Ciclosporina; ATG, globulina antilinfocitária; MMF, Micofenolato de mofetil

QUADRO IV
Factores do transplante e DC (Análise univariada)

Factores do Transplante	DC (n = 144)	P	OR	IC 95%
NTA:		0,009	1,943	1,198-3,150
Não	19%			
Sim	31%			
Rejeição Aguda:		0,000	5,199	3,499-7,724
Não	11%			
Sim	38%			

QUADRO V
Correlação da dose de ciclosporina no final do 1º ano e DC
(Análise univariada)

	DC	P	OR	IC 95%
Dose de CsA no 1º ano:		0,006	1,779	1,184-2,674
< 5 mg/kg/dia)	18%			
≥ 5 mg/kg/dia	28%			

QUADRO VI
Correlação entre a CrP no final do 1º ano e a DC

	DC	P	OR	IC 95%
Creatinina no 1º ano:		0,000	3,520	2,208-5,613
≤ 1,2 mg/dl (Média= 1,19)	9%			
> 1,2 mg/dl (Média= 1,68)	25%			

3) Factores do transplante

Estudámos a influência da *necrose tubular aguda* (NTA) e das *rejeições agudas* (RAs) na evolução do transplante (Quadro IV), e verificámos que ambas têm uma significativa responsabilidade no desenvolvimento da DC. As RAs e a NTA aumentam as probabilidades de ocorrência de DC 5,2 e 1,9 vezes, respectivamente.

4) Correlação entre a dose de ciclosporina e a creatininémia no final do 1º ano e a disfunção crónica

Ao analisarmos a relação entre a dose (mg/kg/dia) de ciclosporina no final do 1º ano (< 5 mg/kg/dia versus ≥ 5mg/kg/dia) e a incidência de DC, constatámos que a incidência desta última é significativamente maior com doses mais elevadas de ciclosporina ($p=0,006$) (Quadro V).

Para estabelecer a correlação entre a DC e a CrP no final do 1º ano (Quadro VI) retirámos 34 doentes já com o diagnóstico de DC estabelecido no final do 1º ano e que tinham uma CrP > 2,5 mg/dl. A CrP ao fim de 1 ano foi claramente mais elevada nos doentes com

ramente mais elevada nos doentes com DC como se comprova pela CrP média (1,19 versus 1,68). Por outro lado a percentagem de doentes com CrP > 1,2 mg/dl no fim de 1 ano que vão desenvolver DC é significativamente

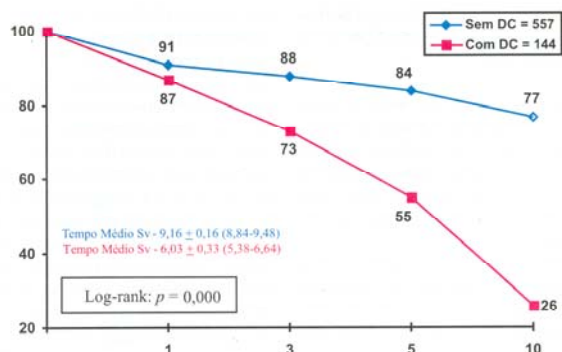


Figura 2: Sobrevida actuarial do enxerto com e sem disfunção crónica em 918 transplantes renais

maior (25% versus 9%), podendo-se concluir que o risco de aparecimento de DC nos doentes com CrP > 1,2 mg/dl no final do 1º ano é 3,5 vezes maior do que nos doentes com CrP ≤ 1,2 mg/dl no mesmo período ($p=0,000$). Como se pode observar na Fig. 2 a DC contribuiu significativamente para uma pior sobrevivência do enxerto. A DC não influenciou a sobrevivência do doente.

DISCUSSÃO

A DC continua a ser uma das principais causas de perda de enxerto como o atestam os nossos resultados em que surge como responsável pela falência de 32,4% dos enxertos perdidos, logo depois da morte com o enxerto funcionante com 34%.

Este estudo permitiu-nos evidenciar vários factores do dador, do receptor e do transplante que contribuem para o aparecimento da DC. Dos factores do dador salientam-se a idade (> 45 anos), a causa de morte não traumática e a perfusão do enxerto com soluto de Eurocollins. A idade dos dadores é referida por diversos autores como um factor de grande importância. Foi demonstrado que enxertos provenientes de dadores pediátricos (< 15 anos) ou de idosos (> 55 anos) se associam a piores resultados⁽⁹⁾. Matas et al⁽¹⁰⁾ analisando os dados do grupo de Minnesota em transplantação renal com 752 dadores vivos e 447 dadores cadáver, concluíram que os receptores que receberam rins de dadores com idade $\geq$ 50 anos tiveram uma sobrevivência aos 5 anos de 71% vs 93% para os que foram transplantados com rins de dadores < 50 anos. O factor idade do dador está bem expressa na conclusão de Terasaki et al⁽¹¹⁾, após analisar o registo da UNOS referente a 47.063 transplantes primários de cadáver, realizados entre 1991 e 1998, concluiu que dadores de 40 anos de idade ou mais velhos constituíram o factor mais adverso nos resultados do transplante.

Os resultados mais modestos obtidos com enxertos de dadores pediátricos e de dadores idosos, terão a sua justificação na menor massa de nefrónios desses rins, que irá causar um processo de hiperfiltração, com sobrecarga funcional e deterioração dos restantes

nefrónios^(2,8,10,12). É por esta razão que Takemoto et al⁽¹³⁾, referem que os transplantes renais de dadores muito jovens ou idosos, do sexo feminino e de raça negra (têm menos nefrónios que os de raça caucasiana⁽¹⁴⁾), apresentam um significativo risco de DC, nomeadamente para receptores do sexo masculino de maior superfície corporal.

A causa de morte não traumática do dador também se revelou significativa embora de menor importância que os outros dois factores. A maior parte destes dadores morreram devido a AVC (principal causa de morte não traumática) na sequência de doença hipertensiva arterial já com meses ou anos de evolução que provavelmente afectou esses rins transplantados (arteriopatía, hialinose, fibrose) como sugerem Guidi et al⁽¹⁵⁾, o que criou as condições favoráveis ao aparecimento rápido e precoce da DC.

Outro factor que mostrou ter influência na ocorrência de DC foi o tipo de soluto usado na perfusão. O risco aumentado 2,6 vezes de DC que tivemos com o soluto EC comparativamente com o UW está de acordo com outros estudos que referem melhor comportamento dos enxertos quando são perfundidos com UW⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Quanto aos factores do receptor revelaram-se significativos a idade do receptor ($\leq$ 45 anos) e a imunossupressão com a associação ATG+Aza+Pred+CsA. Em relação à idade mais jovem dos receptores também McLauren et al⁽¹⁹⁾ constataram que os doentes com menos de 50 anos tinham um risco acrescido de DC. Uma explicação possível relaciona-se com o maior número de rejeições agudas observável nos doentes mais jovens⁽²⁰⁾ devido à sua resposta imunológica mais potente⁽²¹⁾ ou como outros sugerem, e a nossa experiência indicia, porque nesse grupo etário há menor aderência à terapêutica⁽²²⁾.

O nosso protocolo de imunossupressão com o MMF associou-se a uma menor incidência de DC, o que implicou que a diferença em relação ao protocolo com maior incidência de DC (ATG+Aza+Pred+CsA) fosse significativa. O facto de com este último protocolo quadruplo sequencial, se ter verificado uma taxa de DC maior, explica-se pelo facto de termos tido uma alta incidência de rejeições agudas quando suspendíamos o ATG e introduzíamos a CsA, o que aconteceu por volta do 5º dia pós-transplante.

A necrose tubular aguda também contribuiu para o aumento da DC, o que pode ser devido ao facto desta, associada à lesão de isquémia/reperfusão porpocional, levar à destruição de nefrónios, predispondo a massa nefrónica restante a um processo de hiperfiltração terminando na DC^(8,12,23,24).

A agressão imunológica essencialmente atribuída à RA é quase unanimemente considerada como o factor mais importante de DC^(12,25-30). A RA é um evento imunológico, no qual a libertação local de citocinas causa uma lesão progressiva ao enxerto, com destruição da sua estrutura e desenvolvimento de um processo cicatricial com fibrose do parênquima renal, sendo este um dos factores essenciais na patogénese da DC⁽⁸⁾. Uma outra consequência deste processo é a redução da quantidade de nefrónios funcionantes originando hiperfiltração, lesão glomerular, hipertensão e glomerulosclerose^(8,12).

Basadonna et al⁽²⁶⁾ mostraram uma incidência de DC aos 5 anos inferior a 1%, quando não houve RA, comparativamente com uma incidência média de 50% com RA prévia. A frequência e a intensidade dos episódios de RA também se relaciona com a DC⁽²⁾. Chavers et al⁽²⁸⁾ revelaram 17% de incidência de DC após RA Banff I e II, e 27% após RA Banff III. O nosso estudo também confirmou a forte influência da RA na posterior ocorrência de

DC, tendo-se verificado que nos doentes sem RA houve uma incidência de DC de 11% e naqueles com 1 ou mais episódios de RA a DC apareceu em 38% (Quadro IV).

A introdução dos inibidores da calcineurina no arsenal terapêutico da transplantação, a par de benefícios inegáveis, teve como consequência efeitos secundários tóxicos sobre o enxerto e o sistema cardio-vascular, responsáveis por algumas das situações de disfunção crónica do enxerto^(3,31). Nesta nossa análise, os doentes que ao fim de um ano ainda faziam uma dose de ciclosporina igual ou superior a 5 mg/kg/dia apresentaram maior incidência de DC comparativamente aos doentes que tomavam uma dose de ciclosporina inferior a 5 mg/kg/dia (28% vs 18%), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,006$) e com um risco de originar DC 1,77 vezes maior (Quadro V). Contrariamente a estes nossos resultados, foram os obtidos por Almond et al⁽²⁵⁾ que em estudo semelhante ao nosso, concluem que uma dose de ciclosporina inferior a 5 mg/kg/dia, a par das RAs e das infecções foram os factores de maior risco para a DC. Deve-se, contudo, salientar que a diferença nos resultados destes dois estudos pode ser devida ao facto de nós termos utilizado CsA Neoral que como se sabe é melhor absorvida que a antiga forma de CsA, que pela data do estudo, deve ter sido a utilizada por Almond et al⁽²⁵⁾.

Quanto à correlação entre o valor da CrP no final do 1º ano e a incidência de DC verificámos que os doentes com CrP > 1.2 mg/dl no final do 1º ano correm um risco 3,5 vezes maior de virem a desenvolver DC (Quadro VI). Este resultado é tanto mais significativo porque foi obtido após exclusão dos 34 doentes já com o diagnóstico de DC estabelecido no fim do 1º ano por terem a CrP > 2,5 mg/dl. Sabendo-se que muitos dos enxertos em evolução para a DC iniciam este processo ainda

durante o 1º ano pós-transplante^(3,13,30), mas desconhecendo-se quais, este achado baseado no valor da CrP pode vir a constituir-se como um meio de diagnóstico precoce da DC, após selecção da população de risco a estudar pela biópsia do enxerto.

A estratégia para diminuir a incidência de DC, passa, no futuro imediato, pelo combate ainda mais eficaz às RAs recorrendo a uma terapêutica imunossupressora cada vez mais poderosa e menos tóxica, e por uma compatibilização entre as idades e os pesos do dador e do receptor⁽³²⁾. Para Takemoto et al⁽¹³⁾, nos últimos 4 anos (1995-1998) já há dados que sugerem uma diminuição da DC acompanhando a diminuição das RAs.

CONCLUSÕES

Esta nossa análise de 770 transplantes renais de cadáver permitiu-nos evidenciar que a DC é responsável por 32,4% dos enxertos perdidos, sendo a segunda maior causa de perda de enxerto, logo a seguir à morte com enxerto funcionante (34%).

Num total de 144 doentes com DC (20,4%), esta surgiu especialmente nos transplantados que tiveram RAs e nos que receberam enxertos de *dadores com idade superior a 45 anos*. Outros factores importantes que tiveram influência no aparecimento da DC foram a *causa de morte do dador não traumática*, a *utilização do soluto de Collins na perfusão do enxerto*, a *idade do receptor ≤ 45 anos*, a *imunossupressão quadrupla sequencial com ATG+Aza+Pred+CsA*, a *dose de ciclosporina no final do 1º ano igual ou superior a 5 mg/kg/dia* e a *necrose tubular aguda*. A *imunossupressão com MMF+Pred+CsA* acompanhou-se da mais baixa incidência de DC. A *creatinina plasmática ao fim do 1º ano superior a 1,2 mg/dl* revelou-se, no nosso estudo, como referência importante na previsão da

evolução destes enxertos para a DC. A DC contribuiu significativamente para uma pior *sobrevivência do enxerto*.

Correspondência:

Dr. Alfredo Mota

Rua Miguel Bombarda nº 120

3030-349 Coimbra

Portugal

Referências

1. CECKA JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. Clinical Transplants 1999, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2000; 1-21.
2. MATAS AJ. Risk factors for chronic rejection - a clinical perspective. Transplant Immunology 1998; 6: 1-11.
3. MIHATSCH MJ, NICKELEIT V, GUDAT F. Morphologic criteria of chronic renal allograft rejection. Transplant Proc 1999; 31: 1295-1297.
4. KREIS HA, PONTICELLI C. Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. Transplantation 2001; 71: SS5-SS9.
5. FELLSTROM B, AKÜYREK LM, BACKMAN U et al. The relative influence of antigen-dependent and independent factors for development and progression of chronic rejection. Transplant Proc 1999; 31: 2717-2718.
6. MORAY G, KARAKAYALI H, DEMIRAG A et al. Predisposing factors in the development of chronic allograft dysfunction. Transplant Proc 1999; 31: 1300-1301.
7. TULLIUS SG, REUTZEL-SELKE A, NIEMINEN-KELHÄ M et al. Contribution of donor age and ischemic injury in chronic renal allograft dysfunction. Transplant Proc 1999; 31: 1298-1299.
8. TILNEY NL. Chronic Rejection. In: Transplantation. Edited by Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ. Blackwell Science. 1999; 43-59.
9. CHO YW. Expanded criteria donors. Clinical Transplants 1998, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1999; 421-434.
10. MATAS AJ, GILLINGHAM KJ, HUMAR A et al. Immunologic and nonimmunologic factors. Different risks for cadaver and living donor transplantation. Transplantation 2000; 69: 54-58.

11. TERASAKI PI, CECKA JM, GJERTSON DW. Impact analysis: A method for evaluating the impact of factors in clinical renal transplantation. *Clinical Transplants* 1998; Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1999; 437-441.
12. DEMETRIS AJ, DUQUESNOY RJ, FUNG JJ et al. Pathophysiology of chronic allograft rejection. *Transplantation Clinical Management Vol 2*, 2000.
13. TAKEMOTO SK, CHO YW, GJERTSON DW. Transplant risks. *Clinical Transplants* 1999; Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2000; 325-334.
14. TILNEY NL. Thoughts on the immunobiology of chronic allograft rejection. *Transplant Proc* 1995; 27: 2123-2125.
15. GUIDI E, COZZI MG, MINETTI E et al. Donor and recipient family histories of hypertension influence renal impairment and blood pressure during acute rejections. *J Amer Soc Nephrol* 1998; 9: 2102.
16. MCCABE R, KIMMESTIEL F, COOPER J et al. Rescue perfusion of the cold-stored kidney. *Transplant Proc* 1990; 22: 2219.
17. PLOEG RJ. Kidney preservation with the UW and Euro-Collins solutions. A preliminary report of a clinical comparison. *Transplantation* 1990; 49: 281-284.
18. UEDA Y, TODO S, INVENTARZA O et al. Specific effect of University Wisconsin solution on renal hemodynamics and microvasculature in canine kidney preservation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2216.
19. McLAUREN AJ, FUGGLE SV, WELSH KI et al. Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. *Ann Surg* 2000; 232:98-103.
20. KOYAMA H, CECKA JM. Rejection episodes. *Clinical Transplants* 1992; Terasaki e Cecka (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1993; 391-403.
21. CECKA JM, TERASAKI PI. Early rejection episodes. *Clinical Transplants* 1989; Terasaki (ed) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1990; 425.
22. SCHWEIZER RT, ROVELLI M, PALMERI D et al. Non-compliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 374-377.
23. BRENNER BM, MILFORD EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (S2): 66.
24. GJERTSON DW. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. *Clinical Transplants* 2000; Cecka e Terasaki (eds) UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001; 467-480.
25. ALMOND PS, MATAS A, GILLINGHAM K et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-756.
26. BASADONNA GP, MATAS AJ, GILLINGHAM KJ et al. Early versus later acute renal allograft rejection: impact of chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993-995.
27. CECKA M. Clinical outcome of renal transplantation. Factors influencing patient and graft survival. *Surg Clin N A* 1998; 78: 133-148.
28. CHAVERS BM, MAUER M, GILLINGHAM KF et al. Histology of acute rejection (AR) impacts renal allograft survival (GS) in patients (pts) with a single rejection episode (SRE). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1076.
29. HUMAR A, KERR S, HASSOUN A et al. The association between acute and chronic rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1302-1303.
30. KHAULI RB, FAN P-Y, LOVERWELL TD et al. Chronic rejection of cadaveric renal allografts: role of acute rejection episodes. *Transplant Proc* 1999; 31: 1306-1307.
31. FLECHNER SM, MODIN CS, SERRANO DP et al. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1235-1241.
32. WEIR MR, ANDERSON L, FINK JC et al. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 1997; 64: 1706-1710.

