

# Transplante renal na Santa Casa de Porto Alegre: uma análise de 520 casos em 17 anos

VALTER GARCIA, JOÃO CARLOS GOLDANI, ANTONIO BITTAR, ELIZETE KEITEL, CLOTILDE GARCIA, DOLORES BENDER, ROSANA BRUNO, ALEXANDRE LOSEKANN, ALEXANDRE MESSIAS, JOÃO BIANCHINI, PATRÍCIA D'ALMEIDA, MÔNICA BECKER, GUIDO CANTISANI, SANTO VITOLA, ENILDE GUERRA, EDUARDO DIDONE, SANDRA FERNANDES E JORGE NEUMANN

## SINOPSE

Apresentamos os dados disponíveis relativos aos primeiros 520 transplantes renais na Santa Casa de Porto Alegre. A partir de 1989 foram realizados em média 75 transplantes por ano, sendo que em 1993 este número foi de 108, com 51,9% provenientes de doadores cadavéricos. A sobrevida do enxerto no 1º ano nos transplantes realizados após 1988 passou a ser de 89,8% para doadores vivos e de 75% para doadores cadavéricos. Durante o período de observação (máximo de 17 anos e mínimo de 6 meses), 187 enxertos foram perdidos (36%). Permanecem com enxerto funcionante 333 pacientes, com seguimento médio de  $43,9 \pm 31,7$  meses. Em conclusão, dois terços de nossos pacientes foram reabilitados e retornaram à vida produtiva, mostrando que o transplante renal não pode mais ser encarado como uma terapêutica de elite, mas sim como uma forma de tratamento capaz de beneficiar a maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica.

**UNITERMOS:** Insuficiência Renal Crônica, Diálise, Transplante, Imunologia, Imunossupressão.

## ABSTRACT

*Data concerning the first 520 kidney transplants are reported. Since 1989 an average of 75 transplants were performed each year, with 108 grafts implanted in 1993. 51.9% of these grafts were from cadaveric donors. Considering only the transplants performed after 1988, the graft survival was 89.8% for living donors and 75% for cadaver donors at 12 months posttransplant. During the observation period (follow-up from 6 months to 17 years) 187 grafts were lost (36%). We presently have 333 patients with a functioning graft, with an average follow-up of 43.9 months. In conclusion, two thirds of our patients were rehabilitated and went back to a socially productive life, showing that kidney transplant is a very effective form of therapy.*

**KEY WORDS:** *Chronic Renal Failure, Dialysis, Transplant, Immunology, Immunosuppression.*

Trabalho realizado no Serviço de Nefrologia e Laboratório de Imunologia e Transplantes da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Endereço para correspondência:

Valter Garcia

Rua Correia Lima, 1493 - CEP: 90850-250, Porto Alegre - RS

## INTRODUÇÃO

Até o início dos anos 60 a insuficiência renal se apresentava como uma doença terminal para a qual não havia terapêutica específica. A utilização de fármacos e dietas especiais apenas prolongava a vida dos pacientes por algumas semanas ou meses, constituindo-se o diagnóstico de uremia uma sentença de morte.

O advento da diálise e a transformação do transplante renal em uma realidade clínica modificaram esta situação e atualmente dezenas de milhares de pacientes com o diagnóstico de uremia são mantidos vivos.

Embora a diálise e o transplante se complementem como forma de tratamento, este é considerado como a melhor opção terapêutica para a maioria dos pacientes urêmicos crônicos, pois além de ser de menor custo oferece maior sobrevida e melhor reabilitação e qualidade de vida que a diálise (1, 2, 3).

No Rio Grande do Sul os transplantes renais tiveram início em 1970, tendo sido realizados até dezembro de 1993, considerando-se todos os tipos de doadores, 1.853 transplantes (4).

Com o objetivo de avaliar os resultados em relação à sobrevida do paciente e do enxerto, apresentar as complicações imunológicas e determinar as causas de morte do receptor e de perda do enxerto, foram analisados os 520 transplantes renais realizados na Santa Casa de Porto Alegre entre maio de 1977 e julho de 1993, acompanhados todos pela mesma equipe clínico-cirúrgica.

## PACIENTES E MÉTODOS

No período de maio de 1977 a julho de 1993 foram realizados 520 transplantes renais em 493 pacientes. 37 pacientes receberam 2 enxertos e 1 paciente recebeu 3. Destes, 27 receberam seus 2 rins na Santa Casa, enquanto que 11 receberam apenas o último enxerto em nosso serviço. Transplante conjugado de rim e pâncreas foi realizado em 7 pacientes.

Conforme apresentado na Figura 1, 54,6% dos receptores eram do sexo masculino, 11,3% eram crianças (idade <15 anos) e a média de idade foi de 32,7 +/- 13,7 anos.

A doença básica responsável pela insuficiência renal crônica não foi diagnosticada ou foi considerada como "rins contraídos finais" em 193 casos (39,1%). As causas da uremia nos demais 300 pacientes podem ser vistas na Tabela 1, sendo as mais freqüentes as doenças glomerulares (39,3%) e a nefrosclerose hipertensiva (17,6%). Apenas 14 pacientes com nefropatia diabética foram transplantados.

Com relação à forma de tratamento pré-transplante, 470 (90,3%) pacientes realizavam hemodiálise, 21 (9,1%) estavam em programa de diálise peritoneal contínua ambulatorial, 10 (1,9%) em diálise peritoneal intermitente e 19 (3,6%) estavam em tratamento conservador, sendo que 16 entre estes foram transplantados sem diálise prévia. Três retransplantes foram realizados antes que o paciente tivesse necessidade de retornar à diálise.

O número de transplantes renais realizados por ano, assim como o tipo de doador utilizado estão apresentados na Figura 2. A partir de 1989 foram realizados, em média, 75 transplantes por ano. Em 1993 foram realizados 108 enxertos, sendo 54,6% com doador cadáver.

Em 160 (30,7%) foram utilizados rins de doadores cadáveres, sendo que 2 destes, realizados em 1980 e 1981, foram provenientes de recém-nascidos anencefálicos. Em 316 (60,8%) foram empregados rins de doadores vivos relacionados (parentes de 1º grau), sendo que 100 eram oriundos de pais, 181 de irmãos e 35 de filhos. Doadores vivos não relacionados foram utilizados em 44 ocasiões (8,5%). Dentre estes, 19 eram parentes de 2º grau (tios, primos e sobrinhos), 13 de cônjuges (sendo que 2 eram também primos), 1 de filho adotivo e 13 de pessoas emocionalmente relacionadas. Esta última forma de doação foi abandonada em 1986, devido aos riscos éticos envolvidos.

A determinação dos antígenos HLA foi realizada por microlinfocitotoxicidade (5) e empregada em 344 transplantes renais com doador vivo. Entre estes, 51 eram pares HLA idênticos, 250 haploidenticos e 43 HLA distintos. Prova cruzada pré-transplante por linfocitotoxicidade foi realizada em todos os casos. Desde janeiro de 1993 a prova cruzada pré-transplante, para todos os enxertos, consiste de citotoxicidade contra linfócitos T, T + Antiglobulina humana (AGH) e B, sempre em triplicata com e sem Ditiotretol (DTT). Desta forma, baixos títulos de anticorpos, bem como anticorpos maus fixadores de complemento, são evidenciados (pelo uso da AGH), e a participação dos anticorpos IgM é revelada (pela presença do DTT). Também desde janeiro de 1993 todos os pacientes levados a transplante são analisados previamente quanto a sua reatividade contra painel. Este grau de sensibilização prévio foi avaliado em no mínimo 30 células selecionadas pela sua tipagem HLA. Hoje os pacientes são também avaliados no pré-transplante pela citometria de fluxo.

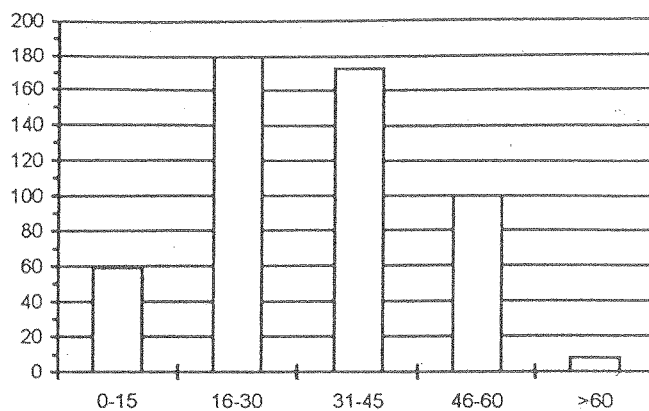


Figura 1 - Idade dos 493 receptores de 520 transplantes renais.

TABELA 1 - Causas conhecidas de uremia em 300 pacientes

Causa	n	%
Glomerulonefrites	118	39,3
Nefrosclerose hipertensiva	53	17,6
Nefropatias do refluxo	30	10,0
Doença renal policística	29	9,7
Uropatias obstrutivas	23	7,7
Nefropatia diabética	14	4,7
Síndrome de Alport	10	3,3
Acidose tubular renal	6	2,0
Nefrites intersticiais crônicas	6	2,0
Lúpus eritematoso sistêmico	5	1,7
Nefronofitose	2	0,7
Displasia/Hipoplasia	2	0,7
Síndrome hemolítico-urêmica	1	0,3
Tuberculose	1	0,3
Total	300	100

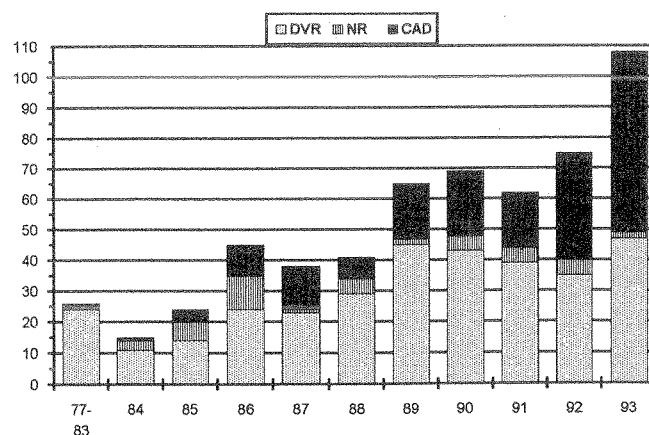


Figura 2 - Número de transplantes efetuados por ano e por tipo de doador.

Nos 96 transplantes realizados até 1986 foram empregadas pelo menos 3 transfusões sanguíneas pré-transplante, como parte do protocolo de imunossupressão. A partir daquela data os pacientes urêmicos passaram a receber transfusões sanguíneas pré-transplante apenas quan-

do necessário para o tratamento das manifestações da anemia destes pacientes. Nos 424 transplantes realizados desde então, 107 não receberam nenhuma transfusão (20,5%), 66 receberam uma transfusão (12,6%) e 251 receberam 2 ou mais transfusões pré-transplante (48,2%)

Antibioticoterapia profilática foi utilizada em todos os receptores, sendo empregada cefalotina por 48 horas até 1983 e ampicilina, ampicilina e oxacilina em dose única pré-transplante desde 1984.

Os rins foram implantados em fossa ilíaca nos receptores adultos e no flanco, em posição dorsolombar, em crianças, sendo realizada anastomose da artéria renal terminolateral na artéria ilíaca externa, ou terminoterminal na artéria hipogástrica e anastomose da veia renal terminolateral na veia ilíaca externa. Em 80 casos (15,4%) foram utilizados rins com múltiplas artérias renais. O ureter foi implantado na bexiga em 510 casos. Em 314 destes pela técnica de Politano-Leadbetter (ureteroneocistotomia interna), em 193 pela técnica de Lich-Gregoir e por implante em retalho de estômago em 3 casos. Nos demais 10 casos foram realizadas anastomoses ureterouretéricas, ureteropielílicas ou pielopielílicas.

Em 3 épocas distintas foram empregados 4 esquemas diferentes de imunossupressão, conforme explicitado na Tabela 2.

Até 1985 todos os pacientes receberam imunossupressão profilática convencional, composta de azatioprina e prednisona em alta dose (1 mg/kg/dia) até 1981 e em baixa dose (20 mg/dia) a partir de 1982. Em ambos os protocolos a dose de prednisona era gradualmente reduzida até atingir 10 mg/dia a partir do 6º mês.

A partir de 1986, com a introdução da ciclosporina, a imunossupressão profilática triplíce foi empregada em crianças, idosos, diabéticos, hipersensibilizados, retransplantes, HLA distintos, pacientes sem transfusão prévia ou com doadores cadáveres. Pacientes com doador vivo

parente HLA haploidêntico, randomizados, passaram a receber imunossupressão triplíce desde 1990.

Em 2 casos foram utilizados azatioprina e ciclosporina como imunossupressão profilática. Ambos haviam desenvolvido necrose asséptica de osso pelo uso de prednisona para tratamento da doença básica e esta droga foi evitada no pós-transplante.

As rejeições agudas foram diagnosticadas pelo aumento da creatinina, geralmente acompanhada por manifestações clínicas de febre, dor e aumento do enxerto, hipertensão e ganho de peso. Quando julgado necessário o diagnóstico foi confirmado por biópsia renal. No tratamento das rejeições agudas foi utilizada, até 1981, a metilprednisona EV na dose de 1000 mg/dia e 500 mg/dia, por 3 dias, a partir de 1982.

Os episódios de rejeição aguda foram considerados corticorresistentes quando havia piora da função renal após o tratamento, com persistência das manifestações clínicas de rejeição ou piora do fluxo renal pela cintilografia. Este diagnóstico era sempre confirmado por biópsia renal. No tratamento destes casos foi utilizado, entre 1977 e 1981, a irradiação do enxerto, com 3 doses de 150 rads. Entre 1982 e 1985 não se utilizou nenhum tratamento adicional para este tipo de rejeição. A partir de 1986 foram utilizados a plasmaferese, de 3 a 5 sessões a cada 2 dias com plasmafiltro, a ciclosporina, na dose de 14mg/kg/dia, reduzindo-se 2 mg/kg a cada 5 dias até a suspensão, e OKT3, na dose de 5 mg/dia em adultos e 2,5 mg/dia em crianças durante 10 dias.

Rejeição crônica foi diagnosticada pelo lento aumento da creatinina, geralmente após o 6º mês, habitualmente acompanhada por hipertensão e proteinúria, sendo confirmada pela histologia. O tratamento utilizado foi a adição de ciclosporina em baixas doses (4 a 6 mg/kg/dia) nos pacientes que ainda não estavam recebendo a droga.

Todos os pacientes foram acompanhados no ambulatório de transplante do Serviço, tendo sido considerado perda do enxerto os casos em que o receptor retornou à diálise por qualquer razão, ou houve óbito mesmo com enxerto funcionante.

**TABELA 2 – Imunossupressão profilática utilizada nos períodos de 1977-1981, 1982-1985 e a partir de 1986**

Período	Esquema	n (%)
1977-1981	azatioprina: 2,5-3,0* prednisona alta dose: 1,0*	20 (3,8%)
1982-1985	azatioprina: 2,5-3,0* prednisona baixa dose: 20**	45 (8,7%)
1986 em diante	azatioprina: 2,5-3,0* prednisona baixa dose: 20*	122 (23,4%)
	azatioprina: 2,0* prednisona baixa dose: 20** ciclosporina: 8-12*	331 (63,7%)
	azatioprina: 2,5* ciclosporina: 10*	2 (0,4%)
Total:		520 (100%)

\* mg/kg/dia, \*\* mg/dia.

## RESULTADOS

A sobrevida atuarial dos receptores de enxertos de doadores vivos foi de 93,7 e 88,3% em 1 e 3 anos e de 88,1 e 77,2% também em 1 e 3 anos para doadores cadáveres. Estes números estão representados na Figura 3.

A sobrevida atuarial do enxerto aos 12 e 36 meses foi, para doadores vivos, de 87,1 e 73,9%, respectivamente, enquanto que para doadores cadáveres foi de 67,8 e 54,5% ao fim do primeiro e terceiro ano, respectivamente (Figura 4). Comparando-se a sobrevida do enxerto nos transplantes realizados até 1988 com os transplantes realizados após esta data, observa-se um significativo aumento da sobrevida média (Figura 5), tendo passado de 83,3 para

89,8% para enxertos com doadores vivos aos 12 meses e de 68,7 para 78,8% no 3º ano. Com doadores cadavéricos a sobrevida do enxerto no 1º ano, nos transplantes realizados a partir de 1988, passou a ser de 75%, comparada a 43% no período anterior (Figura 6).

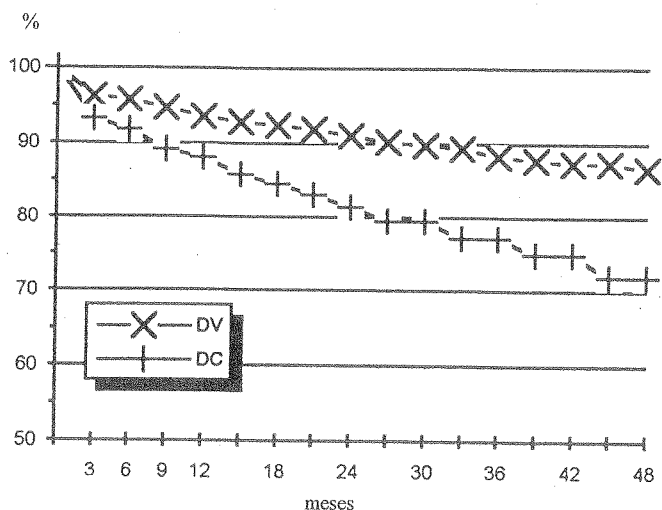


Figura 3 - Sobrevida atuarial do receptor, por tipo de doador.

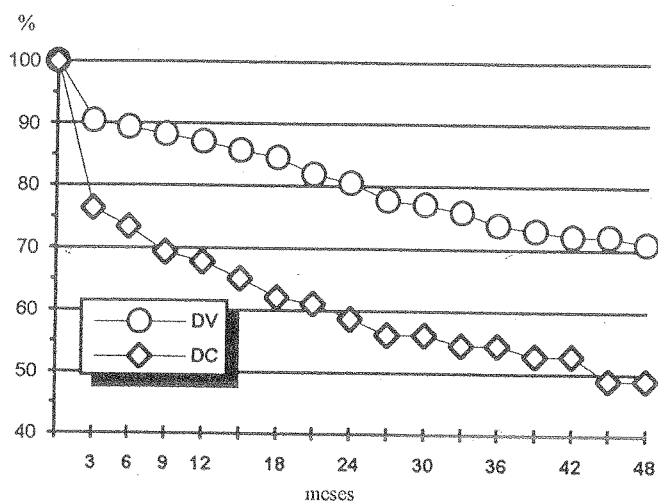


Figura 4 - Sobrevida atuarial do enxerto, por tipo de doador.

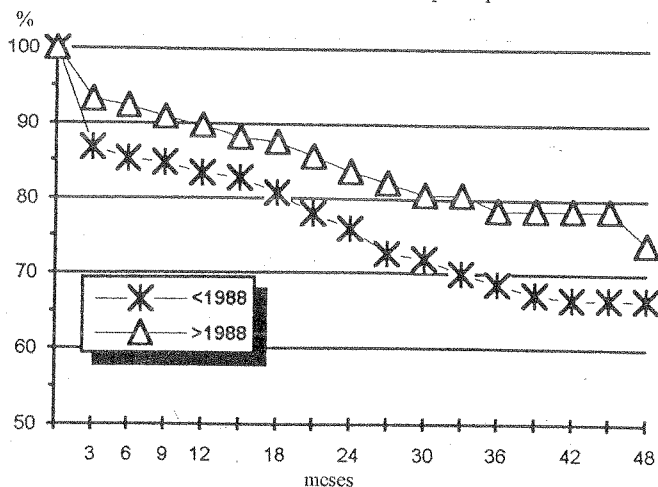


Figura 5 - Sobrevida atuarial do enxerto com doadores vivos, antes e após 1988.

A sobrevida do enxerto nos transplantes com doador vivo, de acordo com a tipagem HLA, está apresentada na Figura 7, sendo a sobrevida em um ano, para enxertos HLA idênticos de 92,2%, para receptores de rins HLA haploidênticos de 86,9 e de 79,1% para receptores de rins HLA distintos.

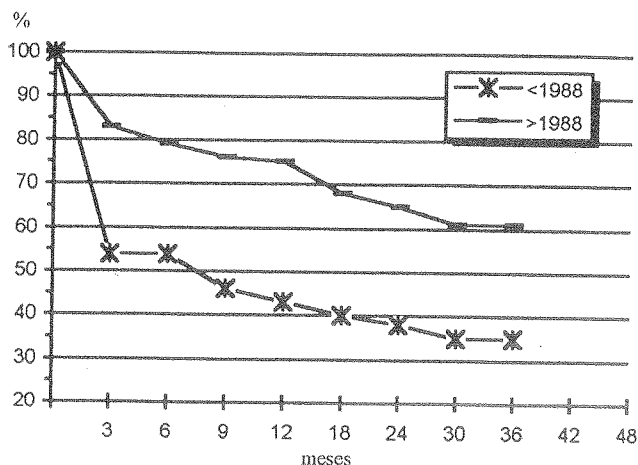


Figura 6 - Sobrevida atuarial do enxerto em transplantes com doador cadáver, antes e após 1988.

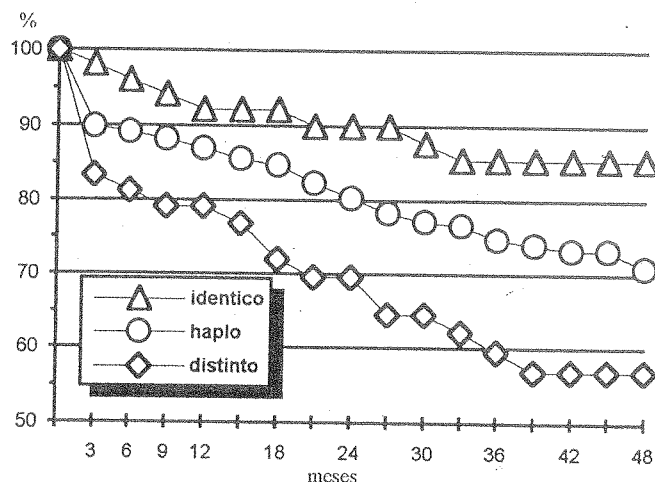


Figura 7 - Sobrevida atuarial do enxerto, conforme a identidade HLA entre doadores vivos.

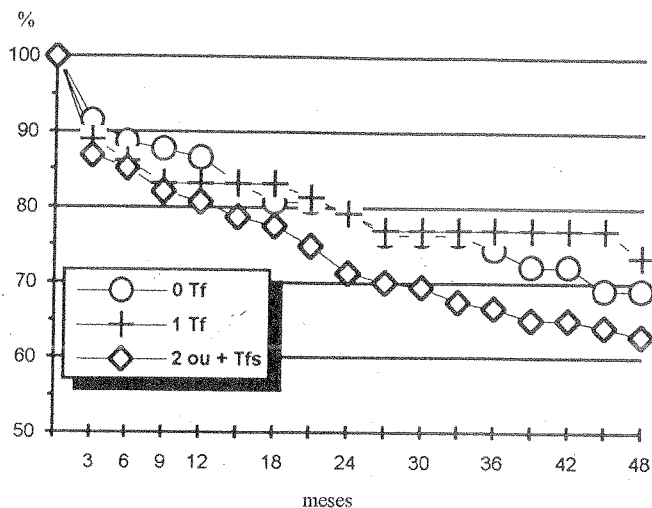


Figura 8 - Sobrevida atuarial do enxerto, conforme o número de transfusões pré-transplante.

A sobrevida do enxerto no 1º ano pós-transplante, nos pacientes submetidos ao procedimento a partir de outubro de 1986, sem transfusão sanguínea prévia, com uma transfusão, ou ainda com duas ou mais transfusões, foi, respectivamente, de 86,5, 83,2 e 80,7%, não apresentando diferença estatisticamente significativa.

Os episódios de rejeição aguda ocorridos nos 520 transplantes realizados até julho de 1993, com acompanhamento mínimo pós-transplante de 6 meses, de acordo com o tipo de imunossupressão empregada, estão apresentados na Tabela 3. Em 26,0% dos transplantes não foram observados episódios de rejeição aguda, enquanto que o número médio de rejeições agudas foi de 0,94 por paciente, não havendo diferença estatisticamente significativa no número de episódios de rejeição entre os esquemas de imunossupressão empregados.

A Tabela 4 registra que 60,7% dos transplantes realizados com doador vivo HLA idêntico não apresentaram crises de rejeição nos primeiros 6 meses pós-transplante (0,45 por paciente). O número de episódios de rejeição, por transplante, foi similar nos receptores com doador haploidentico (0,98) e HLA distinto (0,95), e ambos significativamente mais elevados do que nos receptores HLA idênticos ( $p < 0,05$ ).

Ocorreram 87 episódios de rejeição córtico-resistente (18,8%), sendo 27,3% naqueles que receberam azatioprina e prednisona em alta dose, 27,8% nos imunossuprimidos com azatioprina e prednisona em baixa dose e 13,7% nos que receberam imunossupressão triplíce (Tabela 5). No tratamento deste tipo de rejeição a irradiação do en-

xerto foi utilizada em 3 casos, tendo sido ineficaz em todos, sendo abandonada em 1981. Plasmaferese foi empregada em outros 3 casos, tendo revertido 1 episódio de rejeição. Ciclosporina foi introduzida para a reversão da rejeição córtico-resistente em 35 casos, sendo eficaz em 25 (71,4%), enquanto que o anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3) reverteu 19 dos 28 episódios em que foi utilizado (67,9%).

As perdas de enxerto por rejeição aguda (RA) córtico-resistente ocorreram em 8,6% dos pacientes transplantados (Tabela 5), tendo sido de 17,6% dos pacientes que receberam azatioprina e prednisona em altas doses, em 10,6% naqueles que receberam azatioprina e prednisona em baixas doses e em 7,1% nos que receberam imunossupressão profilática triplíce.

A avaliação do grau de sensibilização contra painel (PRA) revelou que a grande maioria dos pacientes transplantados está compreendida entre não-sensibilizados (PRA < 10%) e sensibilizados (PRA > 10 e < 50%), sendo que apenas 14% dos receptores apresenta grau de reatividade contra painel acima de 50%. Os resultados estão resumidos na Tabela 6.

Durante o período de observação (máximo de 17 anos e mínimo de 6 meses), 187 (36,0%) enxertos foram perdidos entre os 520 transplantes realizados. Sessenta e duas perdas foram causadas por óbito com enxerto funcional (33,2%). Rejeição aguda foi responsável por 43 (23%) e rejeição crônica por 60 (32,1%) perdas de enxerto. As demais razões de perda foram trombose de artéria renal em 9 casos (4,8%), trombose de veia renal em 4 (2,1%),

TABELA 3 – Episódios de rejeição aguda nos 6 meses pós-transplante, de acordo com a imunossupressão empregada

Imunossupressão	Nº de Tx		Nº de episódios de RA				Nº de episódios de RA	
	Total	c/>6m*	0	1	2	3	Total	p/Tx
Aza + Pred ad	20	17	8	7	2	0	11	0,65
Aza + Pred bd	167	161	39	87	34	1	158	0,98
Aza + Pred + CyA	331	311	79	180	44	8	292	0,94
Aza + CyA	2	2	1	1	0	0	1	0,50
Total (n)	520	491	127	275	80	9	463	0,94
(%)			26	56	16	2		

\* Com acompanhamento superior a seis meses.

TABELA 4 – Episódios de rejeição aguda, de acordo com a tipagem HLA em transplantes com doadores vivos parentes

HLA	Nº de Tx		Nº de episódios de RA				Nº de episódios de RA	
	<12/91	c/>6m*	0	1	2	3	Total	p/Tx
Idêntico	51	51	31	17	3	0	23	0,45
Haplo	248	238	55	137	42	4	233	0,98
Distinto	43	40	10	22	8	0	38	0,95
Total (n)	342	329	96	176	53	4	294	0,89

\* Com acompanhamento superior a seis meses.

TABELA 5 – Rejeição aguda córtico-resistente, de acordo com a imunossupressão empregada: incidência, conduta e resultados

Imunossup.	Nº Tx	Nº Episód. Rej.	Nº Rej. Cort. Res	Conduta	Resultado	
					Perda	RFR
Aza + Pred ad	17	11	3 (27,3%)	Irradiação enxerto (3)	3	0
Aza + Pred bd	161	158	44 (27,8%)	Abandono (9) CyA (35) sem resposta em 10 ⇒ abandono (6) ⇒ plasmaferese (2) ⇒ OKT3 (2)	9 6 1 1	0 25 0 1 1
Aza + Pred + CyA	311	292	40 (13,7%)	⇒ abandono (13) ⇒ plasmaferese (1) ⇒ OKT3 (26)	13 1 8	0 0 18
Aza + CyA	2	1	0		–	–
Total	491	462	87 (18,8%)		42 (8,6%)	45

RFR = recuperação de função renal.

recorrência da doença original em 2 (1,1%) e enxerto de doador cadáver nunca funcionante, por causa não diagnosticada, em 6 (3,2%) e obstrução ureteral em 1 caso (0,5%).

Dentre as 60 perdas de enxerto por rejeição crônica, 14 foram ocasionadas pela suspensão voluntária da medicação imunossupressora, em média  $23,4 \pm 16,3$  meses pós-transplante, sendo que entre estes, 6 tinham idade inferior a 15 anos na data do transplante.

Ocorreram 77 óbitos (14,8%), sendo 42 no primeiro ano (8,1%), 28 entre o 1º e o 5º ano (5,4%) e 7 após o 5º ano de acompanhamento (1,3%). Entre estes óbitos, 62 foram em pacientes com enxerto funcionante e 15 ocorreram nos primeiros 3 meses após o retorno à diálise.

Entre as causas de óbito com enxerto funcionante, infecção foi a mais freqüente (40,3%), seguida por alterações cardiovasculares (24,3%). A causa mais precoce de óbito foram os sangramentos, ou através da artéria renal ou do enxerto (em 4 casos), ou pelo tubo digestivo (em 2 casos). Nestes casos o óbito ocorreu em média no 9º dia pós-transplante. Neoplasias, hepatopatias e pancreatites foram as causas mais tardias de óbito, ocorrendo, em média, após o 3º ano (Tabela 7).

Entre os 15 pacientes que morreram nos 3 primeiros meses após o retorno à diálise, 14 (93,3%) foram a óbito por infecção, geralmente decorrente do uso de altas doses de drogas imunossupressoras, na tentativa de reverter as crises de rejeição, ou em pacientes leucopênicos com rejeição crônica. A outra causa de óbito foi sangramento digestivo. O óbito neste grupo ocorreu em média  $10,8 \pm 14,4$  meses pós-transplante, sendo que em 4 deles ocorreu no 1º mês.

Permanecem com enxerto funcionante, em controle ambulatorial, 333 pacientes (67,5%) com tempo de seguimento médio pós-transplante de  $43,9 \pm 31,7$  meses, variando de 6 a 171 meses.

A função renal deste grupo, avaliada pela creatinina sérica, é apresentada na Tabela 8. Apresentam creatinina

TABELA 6 – Reatividade contra Painel entre os receptores, com e sem DTT

Faixa de reativ. (%)	% dos pac. s/DTT	% dos pac. c/DTT
>75	10,8	8,0
50-74	8,3	6,0
10-49	34,5	20,8
0-9	46,4	65,2

TABELA 7 – Óbito em pacientes com enxerto funcionante. Causas e tempo pós-transplante

Causa do Óbito	n (%)	Tempo pós Tx (meses)	Varição (meses)
Infecção	25 (40,3)	$20,2 \pm 31,7$	< 1 a 126
Cardiovascular	15 (24,3)	$24,1 \pm 20,6$	< 1 a 55
Sangramento	6 (9,7)	$9,0 \pm 5,4$ (dias)	
Hepatopatia	5 (8,1)	$43,4 \pm 26,2$	21 a 72
Pancreatite	3 (4,8)	$47,6 \pm 32,9$	23 a 85
Câncer	3 (4,8)	$43,3 \pm 22,9$	16 a 72
Insuf. resp. aguda	3 (4,8)	$9,3 \pm 15,3$	< 1 a 27
AIDS	1 (1,6)		
Eclâmpsia	1 (1,6)		
Total	62 (100)		

TABELA 8 – Função renal de 333 transplantados, avaliada pela creatinina sérica

Creatinina (mg%)	n	%
≤ 1,5	201	60,4
1,5 a 3,0	104	31,2
≥ 3,1	28	8,4
Total	333	100

sérica menor ou igual a 1,5 mg% 63,1% dos transplantados. A creatinina média de todos os pacientes é de  $1,69 \pm 0,97$  mg%.

## DISCUSSÃO

Esta casuística de 520 transplantes renais, de maio de 1977 a julho de 1993, é a maior do Estado do Rio Grande do Sul, representando aproximadamente 30% de todos os transplantes realizados desde 1970. Os 108 transplantes deste serviço em 1993 correspondem a 45% dos 230 transplantes renais realizados pelos 16 centros de transplante em atividade no Estado naquele ano (4).

Na fase inicial, entre 1977 e 1983, foram implantados 26 enxertos, sendo que apenas 2 destes a partir de órgão oriundo de doador cadáver, ambos recém-nascidos anencefálicos. Este fato é reflexo da falta de um programa de procura de órgãos de doador cadáver naquele período. Estas dificuldades propiciaram a utilização, a partir de 1984, de doadores vivos não parentes, isto é, todo doador que não fosse pai, irmão ou filho.

O emprego de doadores vivos não parentes, com exceção de parentes de 2º grau, cônjuges ou pais adotivos – todos em situações excepcionais –, foi abandonado no final de 1986 devido ao início do programa de doadores cadáveres e pelas questões éticas envolvidas com este tipo de doação. A legislação brasileira atual impõe restrições ao uso de doadores não parentes, exigindo autorização judicial expressa prévia ao transplante (6, 7). A nosso ver, não há hoje justificativa para o uso deste tipo de doador, considerando-se entre outros fatores que estamos utilizando menos de 20% dos potenciais doadores cadavéricos (4).

A proporção de transplantes realizados com doadores cadavéricos em nosso serviço vem progressivamente crescendo, tendo passado de 22,2% em 1986 para 30,4% em 1990 e 51,9% em 1993. Este aumento de proporção dos transplantes renais com doador cadáver acompanha uma tendência no Rio Grande do Sul, onde este tipo de doador passou de 20,1% em 1987 para 62,9% em 1993 (4), bem como no Brasil, que passou de 28,5 para 50,7% entre 1988 e 1992 (8). Esta melhora reflete uma organização mais eficiente das Coordenadorias de Transplantes em alguns estados, a exemplo do Rio Grande do Sul (9,10). Esta situação, no entanto, ainda está distante da que encontramos nos países mais desenvolvidos, que realizam, em sua maioria, entre 70 e 100% dos transplantes renais com doador cadáver.

O número médio de 75 transplantes por ano, desde 1989, coloca a Santa Casa de Porto Alegre entre os 3 centros mais ativos do Brasil, junto com o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e o Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina, que realizam um número semelhante de transplantes.

A predominância de receptores do sexo masculino (54,6%) nesta casuística corresponde ao percentual de pacientes do sexo masculino que ingressam em diálise no Rio Grande do Sul (52,8%) e é menor que a publicada em 2 séries brasileiras (11, 12) e também menor que a do registro brasileiro no Sipac-Rim, que está em torno de 64% (8). A média de idade dos receptores, que é de 32,7 anos, é

semelhante à do registro brasileiro e de publicações nacionais (33,7 a 33,9 anos) (8, 11, 12). A proporção de crianças transplantadas, com idade igual ou inferior a 15 anos (11,4%), é superior à do registro brasileiro, que apresenta 9,0% de pacientes com menos de 19 anos (8). 12,5% das crianças foram transplantadas sem diálise prévia, refletindo uma política do serviço em transplantar precocemente crianças e priorizá-las em lista de espera. Apenas 1,5% dos pacientes tinham idade superior a 60 anos no momento do transplante, dado este semelhante ao encontrado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (0,9%) (11), mas em desacordo com a experiência de diversos centros europeus, principalmente os nórdicos, e norte-americanos, que transplantam parentes com idade entre 60 e 75 anos (13). Esta relativa desatenção pelo idoso será provavelmente diferente no futuro, uma vez que a média de idade de ingresso em diálise no Rio Grande do Sul vem crescendo, tendo passado de 45,9 anos no período de 1985 a 1987 para 50,0 anos no período 1992-1993. Os resultados obtidos neste grupo de pacientes têm sido aceitáveis e eles parecem ter menos episódios de rejeição aguda que os receptores mais jovens (14).

A causa básica da IRC não foi diagnosticada em 40% dos nossos receptores, assim como em 32% dos pacientes no registro brasileiro (8). Esta taxa elevada é provavelmente explicada pelo diagnóstico muito tardio da doença renal, quando já não há possibilidade de se estabelecer sua causa básica.

A nefropatia diabética é uma das causas mais frequentes de uremia, porém apenas 4,6% dos transplantes realizados o foram em pacientes portadores de IRC devida ao diabetes (considerando-se apenas os casos levados a transplante com diagnóstico da IRC). Esta proporção é semelhante à encontrada no registro brasileiro e em outras casuísticas nacionais, que registram entre 3,0 e 3,7% de pacientes diabéticos (8, 11, 12), mas bastante distinta da encontrada nos EUA, onde 23% dos transplantes realizados em 1991 foram em diabéticos (15), ou na Suécia e Noruega, com 16,5% (14), ou ainda na Austrália, com 9,1% (16).

Em 7 dos 14 diabéticos transplantados realizamos simultaneamente o enxerto de rim e pâncreas, utilizando pâncreas total com drenagem do segmento pancreático duodenal à bexiga (17). A nossa experiência com este procedimento é ainda limitada, mas nos parece ser uma opção aceitável ao transplante renal para diabéticos insulino-dependentes urêmicos.

O emprego das transfusões sanguíneas específicas e inespecíficas como parte do protocolo imunossupressor foi abandonado pelo nosso serviço já em 1986, devido ao pequeno benefício na sobrevida do enxerto e aos riscos infecciosos e de sensibilização presentes nesta prática (18, 19). Atualmente as transfusões específicas praticamente não estão mais sendo utilizadas e poucos serviços ainda preconizam o uso de transfusões inespecíficas.

Em todo o período utilizamos apenas 4 esquemas imunossupressores profiláticos. O primeiro deles, azatio-

prina e prednisona em alta dose (1 mg/kg/dia), foi empregado nos primeiros 20 transplantes realizados até 1981. A partir de 1982 passamos a utilizar o esquema preconizado pelo grupo de Belfast, com azatioprina e prednisona em baixa dose (20 mg/dia) (20). Com este protocolo, empregado apenas pelo nosso centro no Brasil, realizamos 167 transplantes com resultados aceitáveis.

Com o advento da ciclosporina em 1978 (21) e sua comercialização no Brasil a partir de 1986, realizamos 331 transplantes utilizando o esquema imunossupressor triplice com azatioprina, prednisona e ciclosporina. Até 1988 foi utilizada a dose inicial de 12 mg/kg/dia e a partir de 1989, 8 mg/kg/dia. Devido ao elevado custo, este protocolo foi empregado inicialmente apenas em casos especiais, que requeriam imunossupressão mais eficiente, como crianças, pacientes com diabetes, retransplantes e pobre compatibilidade imunológica entre doador e receptor. Neste período a ciclosporina era retirada, de forma eletiva, precocemente após o 4º ou, tardiamente, após o 18º mês. Esta abordagem, entretanto, provocou rejeição aguda em 20% dos casos e aumentou o risco de perda do enxerto (22). A retirada eletiva da ciclosporina está presentemente sendo reavaliada, sendo sempre precedida de biópsia renal e sendo levada a efeito apenas em situações selecionadas.

Devido aos melhores resultados obtidos com o esquema triplice e ao fornecimento da ciclosporina pelo Ministério da Saúde, este esquema possuiu a ser o utilizado na maioria dos pacientes, excetuando-se os HLA idênticos e de parte dos haploidênticos, participantes de um estudo randomizado, ainda não concluído, que está avaliando a imunossupressão triplice em comparação com a clássica neste grupo de receptores.

O quarto esquema imunossupressor, a associação de isolada de ciclosporina com azatioprina, foi utilizado com sucesso em duas ocasiões, nas quais o corticóide estava contra-indicado. Esta associação parece ser uma opção

aceitável para determinados grupos de pacientes nos quais o corticóide é prejudicial, como idosos e crianças.

A sobrevida dos pacientes e do enxerto, com doadores vivos e cadáveres, em 1 e 3 anos pós-transplante, ao longo do período de observação como um todo, é semelhante à do registro brasileiro entre 1987 e 1993, e semelhante também à do registro gaúcho entre 1988 e 1993. Ao se avaliar, entretanto, apenas os transplantes realizados a partir de 1988, os resultados de nosso centro são melhores, ainda que um pouco inferiores aos obtidos na América do Norte e Europa (Tabela 9). A sobrevida média para o 1º ano pós-transplante nos bons serviços do exterior, com doador vivo, deve ser superior a 95% para o paciente e a 90% para o enxerto. Com doador cadáver deve-se esperar médias superiores a 90% para o paciente e 80% para o enxerto. Alguns centros de excelência já estão obtendo sobrevida do enxerto por volta de 85% no primeiro ano com doador cadáver.

Os resultados inferiores obtidos no Brasil refletem a ainda pouca experiência no transplante com doador cadáver pelos centros, bem como problemas na manutenção deste tipo de doador e na remoção, perfusão e preservação destes órgãos. Esta situação ainda é agravada pela quase geral não utilização da tipagem HLA na seleção dos receptores nos transplantes com doador cadáver.

A compatibilidade HLA foi verificada apenas nos transplantes com doadores vivos e, em 4 anos, a sobrevida do enxerto no grupo HLA idêntico foi 15% maior do que no grupo haploidêntico e quase 30% maior que nos receptores de rins HLA distintos. A proporção de pacientes livres de episódios de rejeição aguda chegou a 60% nos receptores de rins HLA idênticos, apesar da menor imunossupressão que este grupo recebe. Estes resultados, já conhecidos de longa data, reforçam a necessidade de investigação imunológica em todos os irmãos dispostos a doar, na tentativa de encontrar um doador HLA idêntico.

TABELA 9 – Quadro geral de sobrevida do receptor e do enxerto nos transplantes renais realizados na Santa Casa de Porto Alegre e em outros locais

	Doador Vivo				Doador Cadáver			
	Paciente		Enxerto		Paciente		Enxerto	
	1 ano	3 anos	1 ano	3 anos	1 ano	3 anos	1 ano	3 anos
Sta. Casa P. Alegre (1977-1993)	94	88	87	74	88	77	68	54
Sta. Casa P. Alegre (1977-1987)			83	69	73	63	43	35
Sta. Casa P. Alegre (1988-1993)			90	79	92	81	75	60
Reg. Brasileiro (1987-1993) (8)	93	86	84	71	86	76	71	55
Reg. Brasileiro (1987-1989)			82		83		66	
Reg. Brasileiro (1990-1992)			86		88		73	
Reg. Gaúcho (1988-1993) (4)					84	78	68	51
Estados Unidos (1992) (25)	97		89		95		84	
Europa (1992) (26)			90	83			85	
Austrália (1990) (16)					93	86	86	76
Austrália (1992)					94		87	



Não ocorreram episódios de rejeição aguda em 26% dos pacientes acompanhados por mais de 6 meses e o número de episódios de rejeição aguda por receptor, de 0,94, é semelhante nos vários esquemas imunossupressores empregados. Provavelmente contribuiu para este achado o fato de que nos transplantes imunologicamente mais complicados o esquema imunossupressor utilizado tenha sido triplice.

Presenciamos rejeição córtico-resistente em 87 casos (18,4%), sendo que em 42 ocasiões esta foi a causa da perda do enxerto. Este achado foi menos freqüente nos pacientes que receberam imunossupressão triplice. Três desses episódios ocorreram em nossa série até 1981, tendo todos sido tratados com irradiação do enxerto sem reversão da rejeição, o que provocou o abandono deste esquema de tratamento. Entre 1982 e 1985, embora já houvesse relatos favoráveis ao uso das globulinas antilinfocitárias e antitimocitárias, os 9 episódios de rejeição córtico-resistente observados levaram à perda do enxerto, uma vez que esta alternativa terapêutica não estava disponível no Brasil. A partir de 1986 passamos a utilizar plasmaferese no tratamento de 3 episódios de rejeição córtico-resistente com componente vascular, tendo obtido reversão do processo em 1 caso. No entanto, por ser terapêutica de eficácia duvidosa, necessitando naquele período de plasmafiltros extremamente caros, e por apresentar riscos de complicações graves, o método foi abandonado.

A adição de ciclosporina em altas doses (14 mg/kg/dia), com redução de 2 mg a cada 5 dias até a sua suspensão, mostrou-se eficaz em 71,4% dos 35 casos com rejeição córtico-resistente e imunossupressão profilática clássica em que foi usada (23).

A disponibilidade do anticorpo monoclonal OKT3 em nosso meio a partir de 1988 constituiu-se em outro importante avanço, uma vez que permitiu a reversão de 68% dos 28 episódios de rejeição em pacientes sob imunoprofilaxia triplice, impedindo a destruição destes órgãos.

Todos os pacientes são acompanhados no ambulatório de transplante do serviço. Desta forma temos um preciso registro das causas de perda de enxerto ou óbito ocorridos. Uma causa significativa de perda tardia do rim transplantado é a não-aderência ao tratamento, correspondendo à interrupção voluntária da medicação. Esta interrupção não é provocada por razões financeiras, uma vez que toda medicação é fornecida gratuitamente, mas pode estar relacionada à seleção mais liberal dos receptores transplantados na qual se oferece a oportunidade da cirurgia a praticamente todos que dela necessitam. Esta política mais liberal está presentemente sendo rediscutida, levando-se em conta que há alguns fatores, como dificuldades de aderência ao tratamento dialítico, que podem apontar os pacientes sob maior risco de não-aderência pós-transplante (24).

Infecção associada à imunossupressão mais intensa ainda persiste como a causa mais importante de óbito nesta população, sugerindo que ainda devemos buscar uma imunossupressão mais específica e com menos paraefeitos.

É importante também conhecer o limite de segurança da terapêutica, não insistindo demais nas tentativas de salvar um enxerto sob rejeição correndo o risco de perder o receptor por infecção.

Neste período de acompanhamento, com média de 44 meses, dois terços dos pacientes estão em acompanhamento ambulatorial com enxerto funcionante, a grande maioria deles reabilitados e com vida produtiva.

Em conclusão, o transplante renal não é uma terapêutica de elite, mas uma forma de tratamento capaz de beneficiar a maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica, seja com doador vivo parente ou via lista de espera para órgão de doador cadáver.

Participaram da realização dos transplantes em diferentes etapas, além dos autores:

**Laboratório de Imunologia:** Heloísa Sporleder, Simone Castro, Adriane Silva, Realdete Toresan, Luciane Deboni.

**Cirurgiões:** Loreno Brentano, Luiz Bortolini, Cláudio Conte, Francisco Costa, Paulo Motta, Maria Lúcia Zanotelli.

**Anestesiastas:** Lacy Aguiar, Lúcia Votto, Alexandre Lisboa, Ulisses Dreschler, Frederik Bredemeier.

**Nefrologistas:** Oly Lobato, Luiz Felipe Gonçalves, Gisele Lobato, Nemora Tregnago, César Santos, Annelise Uhlmann.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- EGGERS P. Effects of transplantation on the Medicare End-Stage Renal Disease Program. *N England J Med*, 1988, 318: 223-229.
- SESSO T, STABILE C, DRAIBE S, AJZEN H, RAMOS O. Custo - efetividade do tratamento da Insuficiência Renal Crônica terminal no Brasil. *J Bras Nefrol*, 1987, 9: 45-54.
- BORGES H. Aspectos econômicos e sociais da diálise e transplante renal. *J Bras Nefrol*, 1986, 8: 74-76.
- GARCIA V, HOEFELMANN N, BITTAR A, GOLDANI J. Coordenadoria de Transplantes do Rio Grande do Sul (RS): Análise de 6 anos de atividades. *J Bras Nefrol*. 1994, 16:170-178.
- AMOS B. Cytotoxicity testing. In: Ray J, ed. *Manual of Tissue Typing Techniques*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Health. Bethesda, USA, 1979, 42-45.
- LEI nº 8489, de 18 de novembro de 1992. Dispõe sobre a retirada e transplante de tecidos, órgãos e partes do corpo humano, com fins terapêuticos e científicos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, p. 16065, 20 de novembro de 1992.
- DECRETO nº 879, que regulamenta a Lei nº 8489, *Diário Oficial da União*, 22 de julho de 1993.
- GRUPO DE ESTUDO DO REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE RENAL DO SIPAC - RIM. Sobrevida de 5 anos em 5504 receptores de transplante renal no Brasil: Dados do SIPAC-RIM. *J Bras Nefrol* 1994, 16: 30-36.

9. GARCIA V, HOEFELMANN N, BITTAR A, GOLDANI J. Transplant coordinators in Rio Grande do Sul, Brazil: Initial Analysis. *Transplant Proc* 1991, 23: 2519-2520.
10. GARCIA V, HOEFELMANN N, BITTAR A, GOLDANI J. Cadaveric multiple organ removal in Rio Grande do Sul, Brazil. *Transplant Proc* 1992, 24: 2081-2082.
11. SABBAGA E. 1000 transplantes renais: vinte anos de experiência. Tese de Livre-Docência. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1987.
12. TÁVORA E. Uma experiência clínica em transplantes renais: resultados de 531 casos consecutivos. *J Bras Nefrol* 1993, 15: 43-48.
13. ISMAIL N, HAKIN R, HELDERMAN J. Renal replacement therapy in the elderly. Part II: Renal Transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994, 23: 1-15.
14. LINDHOLM A, OHLMAN S, ALBRECHTSEN D, TUFVESSON G, PERSSON H, PERSSON N. The impact of acute rejection episodes on long term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993, 56: 307-315.
15. CECKA J, TERASAKI P. The UNOS Scientific Transplant Registry - 1991. In: Terasaki P, ed. *Clinical Transplants 1991*, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1991.
16. ANZDATA REPORT 1993. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. Disney A.P.S., Ed., Adelaide, South Australia, 1993.
17. MIRANDA V, KEITEL E, BITTAR A, et al. Combined kidney and pancreas transplantation: A latin american center experience. *Transplant Proc* 1995, 27:1827.
18. GARCIA V, GOLDANI J, BITTAR A., et al. Renal transplantation without previous blood transfusions. *Transplant Proc* 1992, 24: 3094-3095.
19. GARCIA V, KRAEMER E, PROMPT C, et al. Donor specific blood transfusions do not improve graft survival in living related donor transplantation. *Transplant Proc* 1987, 19: 2271 - 2273.
20. MCGEOWN M, DOUGLAS J, BROWN W, et al. Advantages of low dose steroid from the day following transplantation. *Transplantation* 1980, 29: 287-289.
21. CALNE R, WHITE D, EVANS D, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaveric donors. *Lancet* 1978, 2: 1323-1327.
22. KEITEL E, BITTAR A, LOSEKAN A, et al. Elective cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients maintained on triple therapy. *Transplant Proc* 1992, 24: 2606-2608.
23. GARCIA V, GOLDANI J, GARCIA C, et al. Cyclosporine as treatment for corticosteroidresistant rejection episodes in renal transplantation., *Transplant Proc* 1989, 21: 1643-1645.
24. BITTAR A, KEITEL E, GARCIA C, et al. Patient non compliance as a cause of late kidney graft failure. *Transplant Proc* 1992, 24: 2720-2721.
25. CECKA J, TERASAKI P. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In: Terasaki P. & Cecka J, eds. *Clinical Transplants 1993*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1993
26. OPELZ G. Colaborative Transplant Study. Newsletter, May 1992..