

# REJEIÇÃO AGUDA EM TRANSPLANTAÇÃO RENAL

## Análise dos Factores de Risco e sua Influência na Disfunção Crónica

ALFREDO MOTA

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

### RESUMO

**Objectivos:** Estudar a incidência e as causas de rejeição aguda (RA) em transplantes renais de cadáver tratados com ciclosporina A, e investigar a influência das RA na sua evolução, nomeadamente na ocorrência de disfunção crónica (DC).

**Material e Métodos:** Estudaram-se 794 transplantes renais de cadáver, realizados entre Dezembro de 1985 e Dezembro de 1999. Analisaram-se os factores do dador, do receptor e do enxerto e a sua influência na evolução do transplante. O diagnóstico de RA foi em 65% dos casos baseado nos elementos clínicos e laboratoriais, febre, diminuição da diurese, dor ou tensão no enxerto e um aumento da creatininémia de pelo menos 0,4 mg/dl, e nos restantes 35% a RA foi diagnosticada a partir do exame histopatológico do material de biópsia. 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:** Dos 794 transplantes renais estudados, 498 (63%) não tiveram RA e 296 (37%) tiveram pelo menos 1 RA. Esta incidência de 37% tem vindo a baixar cifrando-se nos dois últimos anos, 1998 e 1999 em 24% e 25%, respectivamente. A RA associou-se significativamente com factores do dador [causa de morte não traumática ( $p=0,018$ ), perfusão do enxerto com soluto de Eurocollins ( $p=0,008$ ), tempo de isquémia fria > 24 horas ( $p=0,032$ )] e com factores do receptor [idade < 45 anos ( $p=0,000$ ) e imunossupressão com a associação globulina antilinfocitária (ATG)+azatioprina (Aza)+prednisona (Pred)+ciclosporina A (CsA) ( $p=0,006$ )]. Quanto aos factores do enxerto verificou-se que os doentes com necrose tubular aguda (NTA) tiveram um maior número RA (35% de RA sem NTA versus 48% de RA com NTA,  $p=0,008$ ), e por sua vez as RA contribuíram significativamente para o aumento da incidência de disfunção crónica (DC) ( $p=0,000$ ) e para uma pior função do enxerto ao fim de 1 ano ( $p=0,000$ ). Igualmente se constatou que a DC como causa de perda de enxerto duplicou (23% vs 49%) quando houve RA. As sobrevivências actuariais do enxerto aos 1, 3, 5, 10 e 15 anos, foram, no grupo com RA de 94%, 85%, 74%, 50% e 38%, respectivamente, e no grupo sem RA de 97%, 91%, 87%, 77% e 67%, respectivamente. A diferença de sobrevivência entre estes dois grupos foi significativa ( $p=0,000$ ). A RA não influenciou a sobrevivência do doente ( $p=0,814$ ).

**Conclusões:** A nossa incidência média de RA (37%) tem vindo a baixar situando-se no último ano nos 25%. A incidência de RA aumentou significativamente com enxertos provenientes de dadores cadáver com causa de morte não traumática, perfundidos com soluto de Eurocollins, com tempos de isquémia > 24 horas e em receptores com idade

igual ou inferior a 45 anos e que fizeram imunossupressão com a associação ATG+Aza+Pred+CsA. A NTA aumentou a incidência de RA e esta contribuiu para o aumento da DC e para pior função do enxerto ao fim de 1 ano. A DC como causa de perda de enxerto duplicou na presença de RA. A sobrevivência de enxerto foi significativamente pior nos doentes que tiveram RA. A sobrevivência do doente não foi influenciada pela RA.

*Palavras-chave: factores de risco, transplante renal, rejeição aguda, disfunção crónica, sobrevivência actuarial.*

## SUMMARY

### ACUTE REJECTION IN CADAVERIC RENAL TRANSPLANTATION UNDER CYCLOSPORINE BASED THERAPY

#### Analysis of the risk factors and its influence on chronic dysfunction

**Objectiv:** The aim of this study was to study the incidence and causes of acute rejection (AR) on cadaveric renal transplants under cyclosporine A-based immunosuppression, and to investigate the AR effect on the occurrence of chronic dysfunction (CD) and on the outcome of transplantation.

**Methods:** We analyzed 794 renal transplants from cadaver donor between December, 1985 and December, 1999. We examined the major donor, recipient and graft-related factors and their influence in graft outcome. The diagnosis of AR was in 65% based in clinical and laboratorial findings: fever, decrease of diuresis, graft pain and/or strained and a serum creatinine increase of at least 0,4 mg/dl, and in 35% the diagnosis of AR was biopsy-proven. Statistics included univariate and multivariate analysis. Graft and patient survival rates were calculated by Kaplan-Meier method (with log-rank test).

**Results:** In the 794 renal transplants included in the study, 498 (63%) didn't have AR and 296 (37%) had at least one episode of AR. This overall incidence of AR of 37% is decreasing and in the last two years, 1998 and 1999 remained in 24% and 25%, respectively. The AR was associated with cadaver donor-related factors [ non traumatic cause of death ( $p=0,018$ ), perfusion with Eurocollins solution ( $p=0,008$ ) and cold ischemia time > 24 hours ( $p=0,032$ )] and with recipient-related factors [age < 45 years ( $p=0,000$ ) and immunosuppression with antithymocyte globulin (ATG) + azathioprine (Aza) + prednisone (Pred) + cyclosporine A (CsA) ( $p=0,006$ )]. Concerning graft-related factors acute tubular necrosis (ATN) was related with higher incidence of AR (35% of AR without ATN versus 48% of AR with ATN,  $p=0,008$ ) and this, was responsible by a significative increase of chronic dysfunction (CD) ( $p=0,000$ ) and by the worst graft function at the end of the first year ( $p=0,000$ ). Our results also showed that CD as a cause of graft loss increased substantially (23% vs 49%) in the presence of AR. The 1, 3, 5, 10 and 15-year graft survival in the patients with AR were, 94%, 85%, 74%, 50% and 38%, respectively, and in the patients without AR, 97%, 91%, 87%, 77% and 67%, respectively. These results were statistically significant ( $p=0,000$ ). The AR didn't influence patient survival ( $p=0,814$ ).

**Conclusions:** Our overall incidence of AR (37%) is decreasing reaching in the last year 25%. The AR incidence increased significantly with grafts from cadaver donors with non-traumatic cause of death, preserved with Eurocollins solution, with cold ischemia times > 24 hours and in recipients with age < 45 years and with ATG+Aza+Pred+CsA immunosuppression regimen. ATN increased the AR incidence and this was associated with a higher occurrence of CD and a worst graft function at 1 year. The graft lost by CD duplicate in the patients with AR. Graft survival was significantly worse in the patients with AR. The AR did not adversely affect patient survival.

*Key Words: risk factors, renal transplant, acute rejection, chronic dysfunction, actuarial survival.*

## INTRODUÇÃO

A rejeição aguda (RA) é um dos principais factores de letérios do enxerto renal, podendo levar à sua falência, nomeadamente no primeiro ano pós transplante<sup>1,2</sup>. Além disso é-lhe atribuída a principal responsabilidade no desenvolvimento da rejeição/disfunção crónica (DC)<sup>\* 3,4</sup>. Em qualquer dos casos a sua influência negativa na sobrevivência do enxerto é inquestionável<sup>5,6</sup>. Mas não é só a perda de enxerto que tem efeitos negativos na evolução do transplante, a morbilidade causada pelas terapêuticas anti-rejeição, como as infecções (CMV), a diabetes, a hipertensão arterial, a obesidade e a osteoporose, têm implicações que podem reflectir-se na própria sobrevivência do doente.

O objectivo desta análise retrospectiva é estudar nos doentes submetidos a transplantação renal de cadáver na nossa Unidade, todos sob terapêutica com ciclosporina A, (1) a incidência de rejeição aguda, (2) quais as principais causas responsáveis pela sua ocorrência e (3) a sua influência na ocorrência de DC e no comportamento do enxerto e do doente.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1 de Dezembro de 1985 e 31 de Dezembro de 1999 realizaram-se 866 transplantes renais, sendo 854 (98,6%) transplantes de cadáver (834 primeiros transplantes, 19 segundos transplantes e um terceiro transplante) e 12 (1,4%) de dador vivo.

O diagnóstico de RA foi feito em 65% dos casos com base em elementos clínicos e laboratoriais, febre, diminuição da diurese, dor e tensão no enxerto, e aumento da creatininemia de pelo menos 0,4 mg/dl, e em 35% das situações foi o exame histopatológico do material de biópsia que permitiu o diagnóstico. Houve 60 transplantes renais que não foram avaliáveis por falta de um diagnóstico exacto e/ou por terem perdido o enxerto precocemente por razões não imunológicas (trombose vascular, morte). Igualmente se excluíram do estudo 12 transplantes de dador vivo, tendo por isso a nossa investigação incidido em 794 transplantes renais de cadáver.

O tratamento da RA foi sempre, em primeiro lugar, com corticosteróides: metilprednisolona em injeção intravenosa em *bolus*, numa dose total que variou entre os 1750 mg e 3500 mg repartida por quatro dias consecutivos. Nos casos de rejeições corticoreistentes usaram-se habitualmente os anticorpos policlonais (ATG *Fresenius* 5 mg/Kg/dia ou Timoglobulina *Pasteur* 10 mg/kg/dia ambas

em perfusão i.v. durante 10 dias) ou mais raramente os anticorpos monoclonais (OKT3).

A necrose tubular aguda (NTA) foi definida pela ausência de função do enxerto, com necessidade de diálise no pós-operatório imediato do transplante renal, após se excluírem todas as outras causas de anúria (rejeições agudas, nefrotoxicidade pela ciclosporina e complicações cirúrgicas arteriais, venosas e/ou complicações urológicas).

Considerou-se o doente obeso com um índice de massa corporal (IMC = peso em kgs / altura ao quadrado em metros) > 27.

Para a definição de DC considerámos apenas os enxertos com um mínimo de seis meses de sobrevivência (excluindo os perdidos anteriormente por qualquer razão - técnica, rejeição aguda, morte), com declínio progressivo da função renal traduzido numa creatinina plasmática (CrP) > 2,5 mg/dl.

A falência do enxerto foi definida como a perda permanente de função renal com regresso à diálise, remoção cirúrgica do enxerto ou morte do receptor.

A base de dados a que recorremos foi organizada a partir dos registos nos processos clínicos dos dadores e dos receptores.

Foram estudadas variáveis do dador (idade, centro de origem, causa de morte, soluto de perfusão, tempo de isquémia fria e creatininemia), do receptor (idade, peso, tempo de diálise pré-transplante, patologia associada, compatibilidades HLA e imunossupressão) e do enxerto (necrose tubular aguda). Analisou-se a influência destas variáveis na incidência de RA e estabeleceu-se a correlação desta com a DC, com a função do enxerto no primeiro ano e com as sobrevivências do enxerto e do doente. Não estudámos a influência do grau de sensibilização (PRA) do receptor na ocorrência de RA, porque a sua incidência foi irrelevante (2%). Em relação ao estado dos dador e receptor quanto ao CMV, muitos processos clínicos não nos permitiram retirar conclusões.

### Estatística

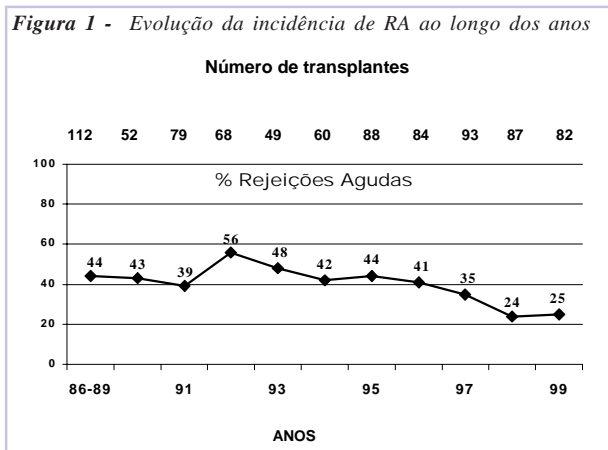
A análise estatística incluiu a análise univariada realizada com o teste exacto de Fisher e a regressão logística múltipla para avaliar os efeitos das variáveis do dador e do receptor na RA (*odds ratio* - OR e valores do p). O método de Kaplan-Meier usou-se para determinar as sobrevivências do enxerto e do doente e o teste *log rank* para comparar as taxas de sobrevivência entre os dois grupos (com e sem RA). Para todos os testes adoptou-se como significativo o valor de  $p < 0,05$  (IC 95%).

## RESULTADOS

Dos 794 transplantes renais estudados, 498 (63%) não

\*O termo disfunção crónica compreende todos os processos (imunológicos e não imunológicos) que conduzem à nefropatia crónica do enxerto e/ou à rejeição crónica.

tiveram RA e 296 (37%) tiveram pelo menos um RA. Verificou-se uma tendência para a diminuição da incidência de RA nos últimos anos, como se constatou nas taxas observadas em 1998 e 1999 que foram de 24% e 25%, respectivamente (figura 1).



**Factores do dador**

O risco de RA aumentou significativamente com enxertos provenientes de dadores cadáver que morreram vítimas de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (*Odds Ratio* [OR]= 1,81), com a perfusão do enxerto com soluto de Eurocollins (EC) (OR= 1,49) e com enxertos com tempos de isquémia superiores a 24 horas (OR= 1,41) (*quadro I*).

Dador	Sem RA (n = 498)	Com RA (n = 296)	P	OR	IC 95%
Idade (anos)			0,060		
< 45 (Média= 25,89 ± 9,09)	438 (65%)	239 (35%)			
> 45 (Média= 54,52 ± 6,06)	60 (51%)	57 (49%)			
Origem			0,827		
Local	472 (63%)	275 (37%)			
Nacional	26 (55%)	21 (45%)			
Causa de morte			0,018	1,810	1,106-2,962
Traumática	459 (65%)	251 (35%)			
Não traumática	39 (46%)	45 (54%)			
Soluto Perfusão			0,008	1,496	1,110-2,017
EC	192 (58%)	140 (42%)			
UW	306 (66%)	156 (34%)			
Isquémia (horas)			0,032	1,416	1,029-1,946
≤ 24 (Média= 17,65 ± 4,43)	370 (66%)	193 (34%)			
> 24 (Média= 28,01 ± 4,61)	128 (55%)	103 (45%)			
Creatinina (mg/dl):			0,638		
≤ 1,2 (Média= 0,92 ± 0,19)	323 (62,5%)	194 (37,5%)			
> 1,2 (Média= 1,69 ± 0,40)	175 (63%)	102 (37%)			

Abreviaturas - OR, *odds ratio* (razão de probabilidades); IC, intervalo de confiança

**Quadro I - Análise multivariada dos factores de prognóstico do dador e sua influência na RA, obtida por regressão logística**

**Factores do receptor**

Os receptores com idade inferior a 45 anos revelaram

probabilidade de incidência de RA 1,9 vezes mais elevada. Também quanto à terapêutica imunossupressora a associação ATG+Aza+Pred+Csa mostrou uma probabilidade de RA cerca de 2 vezes maior (*quadro II*).

**Quadro II - Análise multivariada dos factores de prognóstico do receptor e sua influência na RA, obtida por regressão logística**

Receptor	Sem RA (n = 498)	Com RA (n = 296)	P	OR	IC 95%
Idade (anos)			0,000	1,876	1,370-2,568
≤ 45 (Média= 30,87 ± 9,24)	270 (58%)	199 (42%)			
> 45 (Média= 54,00 ± 5,78)	228 (70%)	97 (30%)			
Peso (kg)*			0,419		
Não obeso (Média= 58,86 ± 10,59)	418 (62%)	256 (38%)			
Obeso** (Média= 79,48 ± 9,16)	79 (67%)	39 (33%)			
Tempo de Diálise (meses)***			0,261		
< 60 (Média= 22,76 ± 14,88)	391 (62,5%)	235 (37,5%)			
≥ 60 (Média= 100,06 ± 39,71)	103 (64%)	57 (36%)			
Patologia Associada****			0,071		
Não	253 (64%)	140 (36%)			
Sim	242 (61%)	156 (39%)			
Compatibilidades HLA			0,361		
0,1 ou 2 (Média= 1,55 ± 0,63)	279 (61%)	177 (39%)			
3,4 ou 5 (Média= 3,20 ± 0,43)	219 (65%)	119 (35%)			
Imunossupressão:			0,006	1,968	1,214-3,190
Aza+Pred+Csa	311 (63%)	185 (37%)			
ATG+Aza+Pred+Csa	73 (54%)	62 (46%)			
MMF+Pred+Csa	114 (70%)	49 (30%)			

\* A falta de alguns dados não permite igualar o n° total de casos

\*\* Consideraram-se obesos os doentes com um IMC ≥ 27.

\*\*\* Alguns doentes foram transplantados sem terem iniciado programa de hemodiálise.

\*\*\*\* 51% dos receptores tinham patologia associada (48% cardiovascular, 15% hepática, 9% urológica, 8,5% osteodistrofia, 7% diabetes, 5% hiperimunização, 4% gástrica, 2,6% respiratória, 0,9% neoplásica).

**Factores do enxerto**

A NTA influenciou significativamente a incidência de RA, aumentando a probabilidade da sua ocorrência 1,7 vezes (*quadro III*).

**Quadro III - Relação NTA / RA. Análise univariada**

Enxerto	Sem RA (n = 498)	Com RA (n = 296)	P	OR	IC 95%
NTA			0,008	1,688	1,146-2,487
Não	434 (65%)	237 (35%)			
Sim	64 (52%)	59 (48%)			

Por sua vez a RA contribuiu significativamente (4,8 vezes) para o aparecimento de disfunção crónica (*quadro IV*) e para uma pior função do enxerto ao fim do primeiro ano traduzida num aumento da percentagem de doentes com creatininemia superior a 1,2 mg/dl (OR= 2,41) (*quadro V*).

**Quadro IV** - Relação RA / DC. Análise univariada

Enxerto	Sem DC	Com DC	P	OR	IC 95%
RA			0,000	4,865	3,383-6,997
Não	422 (88%)	58 (12%)			
Sim	169 (60%)	113 (40%)			

**Quadro V** - Relação RA / Creatinina plasmática (CrP) (mg/dl) no final do 1º ano. Análise univariada

Enxerto	CrP ≤ 1,2	CrP > 1,2	P	OR	IC 95%
RA:			0,000	2,411	1,778-3,271
Não (Creat. média = 1,252 ± 0,355)	275 (57,5%)	203 (42,5%)			
Sim (Creat. média = 1,532 ± 0,615)	100 (36%)	178 (64%)			

### Correlação entre RA e DC e perda de enxerto

Relacionando as causas de perda de 184 enxertos e a ocorrência de RA, verificou-se que a DC foi responsável pela perda de 23% dos enxertos quando não houve RA, subindo essa percentagem para 49% e 50% consoante houve um ou mais RA, respectivamente (*quadro VI*).

**Quadro VI** - Relação entre as causas de perda de 184 enxertos e a incidência de rejeições agudas

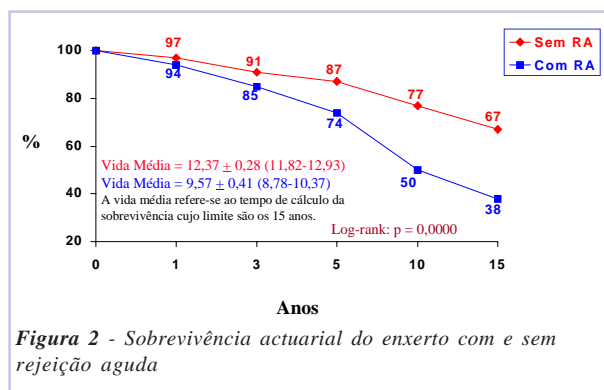
Causa da perda de enx.	Nº e Tempo das RAs		
	0 (n=80)	1RA no 1º A (n=84)	> 1 RA no 1º A (n=20)
RA	0	6 (7,1%)	5 (25%)
DC	18 (22,5%)	41 (48,8%)	10 (50%)
NCompl.	2 (2,5%)	6 (7,1%)	1 (5%)
Recid.	0	3 (3,6%)	0
Infecção	4 (5%)	1 (1,2%)	0
Tc./Tromb	1 (1,3%)	0	0
MEF	52 (65%)	25 (29,8%)	3 (15%)
Morte (ENF)	3 (3,8%)	2 (2,4%)	1 (5%)

Abreviaturas - RA, rejeição aguda; DC, disfunção crónica, NCompl, "non compliance"; Recid, recidiva;

Tc/Tromb, técnicos/trombose; MEE, morte com enxerto funcionante; ENF, enxerto não funcionante.

### Correlação entre as RA e as sobrevivências actuariais de enxerto e de doente

As sobrevivências actuariais do enxerto aos 1, 3, 5, 10 e 15 anos (*figura 2*), foram, no grupo com RA de 94%, 85%, 74%, 50% e 38%, respectivamente, e no grupo sem RA de 97%, 91%, 87%, 77% e 67%, respectivamente. A diferença de sobrevivência entre estes dois grupos foi significativa ( $p = 0,000$ ). As sobrevivências actuariais do doente aos 1, 3, 5, 10 e 15 anos, foram no grupo com RA de 98%, 96%, 93%, 77% e 66%, respectivamente, e no grupo sem RA de 97%, 93%, 90%, 82% e 77%, respectivamente. A diferença de sobrevivência entre estes dois grupos não foi significativa ( $p = 0,814$ ).

**Figura 2** - Sobrevivência actuarial do enxerto com e sem rejeição aguda

## DISCUSSÃO

A rejeição aguda diminuiu de forma apreciável nos últimos anos<sup>7-9</sup>, diminuindo igualmente de forma significativa a perda de enxerto da sua responsabilidade directa<sup>8,10,11</sup>, mas apesar disso continua a ser um dos problemas mais complexos em transplantação renal. As preocupações com a RA relacionam-se com as suas causas mas, principalmente, com as suas consequências. Estas últimas associam-se à perda de enxerto, que a curto-prazo (primeiro ano) quase se tornou ocasional, mas que a longo-prazo conduzem à DC, segunda maior causa de perda de enxerto depois da morte com enxerto funcionante (MEF)<sup>4,8,12,13</sup>.

Nesta série de 794 transplantes renais de cadáver verificou-se uma incidência média de RA de 37%, embora a tendência para a sua diminuição, crescentemente referida na literatura, também no nosso caso se constate, com a sua ocorrência a baixar de forma notória, nomeadamente nos últimos dois anos (*figura 1*), facto que atribuímos à introdução, em finais de 1996, do micofenolato de mofetil (MMF) no nosso arsenal terapêutico. Apesar desta incidência, ainda considerável, a RA só foi responsável pela perda de 11 enxertos (6%).

A regressão logística efectuada para determinar a responsabilidade dos factores do dador, na ocorrência de RA, permitiu-nos evidenciar três: causa de morte não traumática, perfusão com soluto EC e tempo de isquémia fria superior a 24 horas (*quadro 1*). Em relação ao primeiro, há estudos<sup>14,15</sup> que mostraram que os enxertos provenientes de dadores que morreram de AVC tiveram uma evolução menos favorável porque provavelmente já têm lesões a nível glomerular e vascular (nefroangiosclerose devido à hipertensão arterial). A perfusão e preservação pelo frio e o tempo de isquémia fria mais prolongado são dois factores que favorecem a lesão de isquémia-reperusão, que o soluto EC não evita, e cujas lesões tubulares<sup>7</sup> ao promoverem a indução de antígenos HLA da classe II e citocinas no epitélio tubular, aumentam a imunogenicidade do enxerto favorecendo a rejeição<sup>16</sup>. Por sua vez a RA e o qua-

dro inflamatório que se lhe associa podem potenciar outros mecanismos de lesão renal, de que resultariam, em última instância, hiperfiltração, inflamação e fibrose, terminando na DC do enxerto<sup>3,15,17,18</sup>.

Em relação aos factores do receptor, dois revelaram ter significativa influência no desencadeamento das RA: a idade do receptor < 45 anos e a imunossupressão com o protocolo ATG+Aza+Pred+CsA (*quadro II*).

O facto dos nossos doentes com idade igual ou inferior a 45 anos terem apresentado uma mais alta taxa de RA é coincidente com as observações de Koyama e Cecka<sup>6</sup> que chamam a atenção para a maior incidência de RA nos doentes mais jovens. Para o explicar, duas hipóteses têm sido avançadas: a primeira refere-se à maior dificuldade dos doentes mais jovens em aderir à terapêutica, que a nossa experiência indicia e que outros sugerem<sup>19</sup>; a segunda, talvez mais consistente, baseia-se no facto de os jovens terem uma resposta imunológica inata mais potente, que poderá originar maior número de RA<sup>20</sup>.

O facto de ter sido com o protocolo de imunossupressão ATG+Aza+Pred+CsA que tivemos a mais significativa incidência de RA, dever-se-á provavelmente à circunstância de a introdução, na terapêutica, da CsA não ser logo de início mas ter sido diferida para o terceiro dia, no caso de diurese imediata ou até ao 10.º dia, no caso de diurese tardia, suspendendo-se então o ATG. Este protocolo de imunossupressão quadrupla sequencial, teve como objectivo evitar ou reduzir os efeitos nefrotóxicos da CsA sobre um enxerto ainda sem função e fragilizado pela preservação e pela isquémia que Hodge et al<sup>21</sup> e Cole et al<sup>22</sup> demonstraram aumentar a incidência de NTA. Também Light<sup>10</sup> optou por um esquema semelhante diferindo a administração de CsA tendo assim conseguido melhor função renal inicial. Com este protocolo conseguimos diminuir claramente a incidência de NTA (de 17% para 11%) mas quando fazíamos a transição do ATG para a CsA, mesmo com sobreposição terapêutica dos dois imunossuppressores, durante dois dias, verificámos uma alta incidência de RA (46%). A associação MMF+Pred+CsA foi aquela que demonstrou menor incidência de RA (30%) permitindo assim evidenciar os efeitos benéficos do MMF, que se confirmaram posteriormente (24% e 25% de RA em 1998 e 1999, respectivamente - *figura 1*), o que está de acordo com os resultados apresentados por Neylan<sup>9</sup>.

Na nossa análise verificou-se que a incidência de RA nos doentes com NTA foi maior do que nos doentes sem NTA (48% e 35% respectivamente), sendo esta diferença significativa (p=0,008) (*quadro III*). Ora o aumento de RA em doentes com NTA tem sido referido por diversos autores<sup>23-27</sup> sendo atribuída ao facto de esta aumentar a

imunogenicidade do enxerto, devido a um reforço da expressão dos antígenos de histocompatibilidade por parte das células tubulares isquémicas<sup>28</sup>. Será esta uma das razões mais consistente que justifica que a função imediata do enxerto seja um factor de bom prognóstico<sup>25</sup>.

A RA revelou-se, na nossa experiência, como o principal factor causador de DC (incidência de DC 12% sem RA vs. 40% com RA) aumentando as probabilidades do seu aparecimento em 4,8 vezes (p=0,000; OR=4,865) (*quadro IV*) Este resultado não nos surpreendeu porque as referências da literatura à responsabilidade e importância da RA na génese da DC são abundantes e significativas<sup>2,3,29-31</sup>. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais, a partir da RA se desenvolve a DC, são de dois tipos: primeiramente dá-se uma agressão imunológica que promove a libertação local de citocinas que vão causar lesão progressiva ao enxerto, com destruição da sua estrutura e desenvolvimento de um processo cicatricial com fibrose<sup>32</sup>; numa segunda fase a redução da quantidade de nefrónios funcionantes vai desencadear a hiperfiltração da massa nefrónica restante, com posterior glomeruloesclerose e hipertensão<sup>28,32</sup>.

Basadonna et al<sup>4</sup> mostraram uma incidência de DC aos cinco 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 relacionam com a DC<sup>11</sup>. Chavers et al<sup>33</sup> revelaram 17% de incidência de DC após RA Banff I e II, e 27% após RA Banff III.

Como Matas<sup>11</sup>, também nós verificámos que a perda de enxerto por DC duplicou quando houve um ou mais RA (23% vs 49% e 50%) (*quadro VI*).

As RA tiveram uma influência negativa na função do enxerto avaliada no final do primeiro ano pela CrP que foi superior a 1,2 mg/dl em 64% dos doentes com RA, baixando essa taxa para 43% nos doentes sem RA (*quadro V*). Esta diferença que foi estatisticamente significativa (p=0,000) poderá servir para comprovar a gravidade (afectando a sobrevivência do enxerto) de algumas das RA, já que nas menos graves os valores da CrP regressam ao normal, não interferindo com a sobrevivência do enxerto.

A RA interferiu negativamente na sobrevivência de enxerto a longo-prazo e na vida média do enxerto, de forma significativa (p=0,000) (*figura 2*), não tendo influenciado a sobrevivência do doente (p=0,814).

Resumindo a RA, apesar da diminuição da sua incidência, continua a ser um dos principais factores deletérios do enxerto renal quer pela sua acção negativa imediata quer pela sua determinante responsabilidade na ocorrência de DC. Os factores do dador que mostraram maior in-

fluência no aparecimento da RA foram a causa de morte não traumática, a perfusão com soluto EC e o tempo de isquemia fria superior a 24 horas. Do receptor identificaram-se como principais factores de risco a idade < 45 anos e a imunossupressão quádrupla sequencial com ATG+Aza+Pred+CsA. A RA revelou-se como a principal causa de DC e mostrou ter uma significativa influência na pior função do enxerto ao fim do primeiro ano. A DC como causa de perda de enxerto duplicou na presença de RA. A RA contribuiu de forma significativa para uma pior sobrevivência do enxerto a longo-prazo não tendo tido influência na sobrevivência do doente.

## BIBLIOGRAFIA

1. CECKA JM: Early rejection: analyses of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clinical Transplants* 1990, Terasaki (ed) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1991; 577-583
2. CECKA M: Clinical outcome of renal transplantation. Factors influencing patient and graft survival. *Surg Clin N A* 1998, 78: 133-148
3. ALMOND PS, Matas A, Gillingham K et al: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55: 752-756
4. BASADONNA GP, Matas AJ, Gillingham KJ et al: Early versus later acute renal allograft rejection: impact of chronic rejection. *Transplantation* 1993; 55: 993-995
5. CECKA JM, Young WC, Terasaki PI: Analyses of the UNOS scientific renal transplant registry at three years: early events affecting transplant success. *Transplantation* 1992; 53: 59
6. KOYAMA H, Cecka JM: Rejection episodes. *Clinical Transplants* 1992, Terasaki e Cecka (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1993; 391-403
7. 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
8. MEIER-KRRIESCHE H-U, Ojo AO, Hanson JA, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation* 2000; 70:1098-1100
9. NEYLAN J: Clinical trials design: Are the endpoints adequate? *First Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation*. Chicago. May 2000
10. LIGHT JA. A 25 year history of kidney transplantation at the Washington Hospital Center. *Clinical Transplants* 1998, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1999; 159-168
11. MATAS AJ. Risk factors for chronic rejection - a clinical perspective. *Transplant Immunology* 1998; 6: 1-11
12. 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
13. MATAS AJ. Acute rejection is a major risk factor for chronic rejection. *Transplant Proc* 1998; 30: 1766-1768
14. CECKA JM, COOK DJ: Optimal use of cadaver donor kidneys: high risk donors and low-risk recipients. *Transplant Proc* 1989; 21: 1417
15. TROPPEMAN C, GILLINGHAM KJ, GRUESSNER RW et al: Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1331-1337
16. GJERTSON DW: Two-factor reference tables for renal transplantation. *Clinical Transplants* 1995, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996; 433-436
17. AZUMA H, NADEAU K, MACKENZIE HS et al: Nephron mass modulates the hemodynamic cellular and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997; 63: 519-528
18. LAND W: Reactive oxygen species in chronic allograft dysfunction. *Current Opinion in Organ Transplantation* 1999; 4: 16-21
19. SCHWEIZER RT, ROVELLI M, PALMERI D et al: Non-compliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49: 374-377
20. CECKA JM, TERASAKI PI: Early rejection episodes. *Clinical Transplants* 1989, Terasaki (ed) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1990; 425
21. HODGE EE, GOORMASTIC M, STRAFFON RA et al: Changing demographics in renal transplant recipients: The 30 year Cleveland Clinic experience. *Clinical Transplants* 1995, Cecka e Terasaki (eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1996; 221-231
22. COLE EH, CATTRAN DC, FAREWELL VT et al: A comparison of rabbit antithymocyte serum and OKT3. as prophylaxis against renal allograft rejection. *Transplantation* 1994; 57: 60-67
23. FELDMAN HI, GAYNER R, BERLIN JA et al: Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 11; 1306, 1996
24. MARCÉN R, OROFINO L, PASCUAL J et al: Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. *Transplantation* 1998; 66: 461-466
25. OJO AO, WOLFE RA, HELD PJ et al: Delayed graft function: risk factors and implication for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 968-974
26. SHOSKES DA, CECKA JM: Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation* 1998; 66: 1697-1701
27. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E et al: Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1995; 59: 962-968
28. SHOSKES DA, HALLORAN PF: Ischemic injury induces altered MHC gene expression in kidney by an interferon-gamma-dependent pathway. *Transplant Proc* 1991; 23: 599-601.
29. DEMETRIS AJ, DUQUESNOY RJ, FUNG JJ et al: Pathophysiology of chronic allograft rejection. *Transplantation Clinical Management* Vol 2, 2000
30. HÄYRY P: Mechanisms of chronic rejection. *News Horizons in Kidney Transplantation* 2; 5, 1999
31. HUMAR A, KERR S, HASSOUN A et al: The association between acute and chronic rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1302-1303
32. TILNEY NL: Chronic Rejection. In: *Transplantation*. Edited by Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ. Blackwell Science. 1999; 43-59
33. 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