

Luciane Senra de Souza Braga

**ANÁLISE DE UMA COORTE DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS
ACOMPANHADOS NO NÚCLEO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDOS E
PESQUISAS EM NEFROLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE
FORA (NIEPEN-UFJF)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração Saúde Brasileira - da Universidade Federal de Juiz de Fora como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Hélydy Sanders Pinheiro

Juiz de Fora
2015

Luciane Senra de Souza Braga

**ANÁLISE DE UMA COORTE DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS
ACOMPANHADOS NO NÚCLEO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDOS E
PESQUISAS EM NEFROLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE
FORA (NIEPEN-UFJF)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração Saúde Brasileira - da Universidade Federal de Juiz de Fora como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em: ____ / ____ /2015

BANCA EXAMINADORA

Hélady Sanders Pinheiro – Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Lúcio Roberto Requião Moura
Hospital Albert Einstein

Darcília Maria Nagen da Costa
Universidade Federal de Juiz de Fora

Marcus Gomes Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

A Deus: pelo dom da vida e o amigo fiel de todas as horas.

A minha família: pelo amor e incentivo.

Ao meu marido e companheiro Adriano: pela paciência e compreensão.

Aos meus filhos, Adriano e Maria Eduarda: pela inspiração.

A Elisa Marsicano e Luciana Tirapani: que ouviram pacientemente minhas angústias, demonstrando carinho e disposição em ajudar. Obrigada!

Aos professores e doutores: Lúcio Roberto Requião Moura, Marcus Gomes Bastos e Darcília Maria Nagen da Costa: que dispuseram de tempo e aceitaram prontamente o convite para compor a banca.

A minha orientadora: Prof^a Dr^a Hélydy Sanders Pinheiro, pelo voto de confiança.

Aos funcionários e amigos da Fundação IMEPEN, da Hemodiálise do HU-UFJF e Serviço de Transplante Renal o meu sincero carinho, pois todos contribuíram para a realização desse trabalho.

E, finalmente: A todos os amigos que direta ou indiretamente me deram força e companheirismo para mais esta etapa.

RESUMO

Desde o primeiro transplante renal bem sucedido, que a clínica vêm sendo monitorada, medida e descrita, de forma a nortear a atividade transplantadora em todo o mundo. Neste trabalho, avaliamos dados de prontuário médico de todos os pacientes transplantados renais entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012, acompanhados no Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN-UFJF). Este estudo, retrospectivo e de coorte, foi idealizado a partir da coleta de dados para alimentação do Cadastro Nacional de Transplantes (CNTx), tendo como objetivo principal descrever a sobrevida de pacientes e do enxerto renal, bem como o impacto de diferentes variáveis clínicas sobre estes desfechos, em um serviço de baixa atividade transplantadora.

Foram incluídos 162 pacientes, com média de idade de $44 \pm 11,5$ anos, dos quais 92% tiveram doador vivo relacionado. A sobrevida dos pacientes, do enxerto e do enxerto censurada para óbito foram analisadas através do método de Kaplan-Meier, e sua associação com os fatores de risco estudados foi verificada por meio do teste log-rank, ou pelo modelo de Cox, conforme indicado. A sobrevida dos pacientes em 1, 3 e 5 anos foi de 88,6%, 86% e 82,9%, respectivamente. A sobrevida do enxerto foi de 86,9%, 83% e 77%, e a sobrevida do enxerto censurada para óbito foi de 98,1%, 96,6% e 92,9% para os mesmos períodos. A maioria das perdas de enxerto ocorreram durante o primeiro ano pós-transplante, devido a infecções. Após ajustes estatísticos, observamos que pacientes com idade acima de 42 anos (HHR 3,94, IC 1,39 a 11,13), com doador falecido (HHR 11,41, CI 1,2 a 108,35) ou escolaridade entre 8 e 11 anos apresentaram risco aumentado de perda do enxerto, de forma independente.

Em resumo, apesar da elevada mortalidade observada no primeiro ano pós-transplante, as taxas de sobrevida de pacientes e do enxerto foram similares àquelas descritas em grandes bases de dados preexistentes. Acreditamos que a melhoria do cuidado no período pós-transplante é fundamental no sentido de melhorar as taxas de sobrevida, especialmente em centros de baixa atividade transplantadora, que correspondem a cerca de 30% da atividade transplantadora

nacional, mas representam enorme potencial para crescimento do número absoluto de transplantes no Brasil, nos próximos anos.

Palavras-chave: Transplante renal; Sobrevida; Enxerto.

ABSTRACT

Since the first successful kidney transplant, performance data have been monitored, measured and reported in order to guide transplant activity worldwide. In this paper, we evaluated clinical data from medical records of all kidney transplant recipients followed at the Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia of the Federal University of Juiz de Fora (NIEPEN-UFJF), from January 2002 to December 2012. This is a retrospective cohort study, first conceived from periodical data feeding of the Brazilian National Transplant Control Database (CNTx). The main goal was to describe patient and graft survival, as well as clinical and demographic variables affecting them, in the setting of a low activity transplant center.

We studied 162 patients, with a mean age of 44 ± 11.5 years, and 92% had a living donor. Patient, graft and death-censored graft survival rates were assessed by Kaplan-Meier analysis, and their association with the studied risk factors was assessed through log-rank test, or Cox model, as suitable. Patient survival at 1, 3 and 5 years was 88.6%, 86% and 82.9%, respectively. Graft survival was 86.9%, 83% and 77%, and death-censored graft survival was 98.1%, 96.6% and 92.9% for the aforementioned time points. Most grafts were lost due to patient death caused by infections, which mainly occurred within the first posttransplant year. After statistical adjustments, we observed that age over 42 years (HHR 3.94, CI 1.39 to 11.13), deceased donor (HHR 11.41, CI 1.2 to 108.35) and schooling time between 8-11 years were independently associated with graft loss.

In summary, despite a high early mortality rate, patient and graft survival rates we observed are similar to those described in large databases. We believe that improvements in long-term posttransplant care are a key issue to improve survival rates, especially in low-activity transplant centers, which in Brazil account for roughly 30% of transplant activity, but also represent a great potential source of growth in number of transplants in years to come.

Keywords: Kidney transplantation; Survival; Graft.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
Anti-HLA	Anti Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitário Humano)
ASST	Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CAPD	Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
CEP-HUCAS	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário/Centro de Atenção à Saúde
CMV	Citomegalovírus
CNTx	Cadastro Nacional de Transplantes
CTS	Collaborative Transplant Study
DCE	Doador com Critério Expandido
DF	Doador Falecido
DPA	Diálise Peritoneal Automatizada
DRC	Doença Renal Crônica
DV	Doador Vivo
DVI	Doador Vivo HLA Idêntico
DVNI	Doador Vivo HLA Não Idêntico
FI/AT	Fibrose intersticial e atrofia tubular
GNC	Glomerulonefrite Crônica
HLA	Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitário Humano)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Inibidores de calcineurina
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
N/LCE	Nefropatia/Lesão Crônica do Enxerto
NIEPEN	Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia
NTA	Necrose Tubular Aguda
PV	Polioma Vírus

RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
SNT	Sistema Nacional de Transplante
SPT	Sociedade Portuguesa de Transplantação
SUS	Sistema Único de Saúde
TCE	Traumatismo craniano encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF	Taxa de Filtração Glomerular
TIF	Tempo de Isquemia Fria
TxR	Transplante Renal
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1- Resumo dos resultados individuais de serviços transplantadores brasileiros	20
Quadro 2- Mecanismos envolvidos na sobrevida do enxerto	22
Figura 1- Número de transplante renal por ano	33
Figura 2- Composição da amostra	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	HISTÓRICO.....	13
2.2	TRANSPLANTE RENAL COMO TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	15
2.3	RESULTADOS DOS TRANSPLANTES RENAI.....	17
2.3.1	Dados internacionais	17
2.3.2	Dados nacionais	19
2.4	CAUSAS DE PERDA DO ENXERTO	20
2.5	FATORES QUE INFLUENCIAM NOS RESULTADOS DO TRANSPLANTE RENAL.....	21
2.5.1	Fatores antígenos-dependentes	23
2.5.1.1	Compatibilidade no sistema HLA entre receptor e doador.....	23
2.5.1.2	Rejeição.....	23
2.5.1.2.1	Rejeição hiperaguda.....	23
2.5.1.2.2	Rejeição aguda.....	24
2.5.1.2.3	Rejeição crônica	25
2.5.2	Fatores antígenos-independentes	26
2.5.2.1	Complicações cirúrgicas	26
2.5.2.2	Imunossupressores	26
2.5.2.3	Lesão Isquemia-reperfusão	27
2.5.2.4	Infecções	28
2.5.2.5	Fatores socioeconômicos	28
2.5.2.6	Aderência ao tratamento.....	29
3	HIPÓTESE	30
4	JUSTIFICATIVA	31
5	OBJETIVOS	32
5.1	OBJETIVO GERAL.....	32
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
6	PACIENTES E MÉTODOS	33
6.1	DESENHO DO ESTUDO.....	33

6.2	POPULAÇÃO	34
6.3	COLETA DE DADOS	34
6.4	VARIÁVEIS A SEREM AVALIADAS	35
6.4.1	Variáveis comuns ao receptor e doador	35
6.4.2	Variáveis relativas ao receptor	36
6.4.3	Variáveis relativas ao doador.....	37
6.4.4	Variáveis peri cirurgia	37
6.4.5	Variáveis clínicas	37
6.4.6	Sobrevidas do enxerto e do paciente	38
6.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
9	CONCLUSÕES.....	67
	REFERÊNCIAS.....	69
	ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI), a Doença Renal Crônica (DRC) é definida como a perda progressiva, lenta e irreversível da função renal tendo como base a redução na taxa de filtração glomerular (TGF) e/ou presença de lesão renal evidenciada por proteinúria por um período igual ou superior a três meses. As principais causas são a Hipertensão Arterial e/ou Diabetes Mellitus. A hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal (TxR) são as modalidades terapêuticas para a substituição da função renal (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; FOLEY; COLLINS, 2007; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002; ROMÃO JÚNIOR, 2004).

O transplante renal, quando indicado, é uma das modalidades terapêuticas que apresenta melhor qualidade de vida, diminui os eventos cardiovasculares e a mortalidade quando comparando com a diálise (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006; TONELLI et al., 2011).

Desde o primeiro TxR bem sucedido, que há uma preocupação por parte dos especialistas em avaliar os resultados desta modalidade. Isso vem ocorrendo ao longo dos anos e, nas últimas décadas, pode-se observar um aumento da sobrevida do enxerto renal em curto prazo. Dados da população americana, analisando um número grande de pacientes, mostraram sobrevida do enxerto no primeiro ano com rins de doadores vivos (DV) de 96,5% e doadores falecidos (DF) de 92,0%. Paralelamente, nesta mesma população, a proporção de pacientes com episódios de rejeição aguda vem diminuindo, visto que para transplantes executados entre 2005 e 2009, apenas 11,6% dos pacientes transplantados com DF e 10,0% dos pacientes com rins de DV apresentaram rejeição aguda durante o primeiro ano pós-transplante. O desafio agora é como aumentar a sobrevida em longo prazo, visto que os resultados tardios apresentados na população americana não são tão bons quanto os resultados de curto prazo (GONDOS, DOHLER, BRENNER E OPELZ, 2013; OPTN, 2012).

O que possibilitou o crescimento da população transplantada, assim como melhoria dos resultados, foi o melhor entendimento dos mecanismos imunológicos juntamente com a evolução dos potentes fármacos imunossupressores. Estes

aspectos, em conjunto, ajudaram no manejo dos medicamentos e dos diferentes tipos de rejeição e, conseqüentemente, uma melhoria da sobrevida e da qualidade de vida do indivíduo transplantado renal (AKBAR et al., 2005; ÁVILA et al., 2004; NORONHA; MANFRO; SILVA FILHO, 2007; PALÁCIOS-J. et al., 2002; TANTRAVAHÍ; WOMER; KAPLAN, 2007).

No entanto, há fatores imutáveis como a idade do receptor e do doador, doença de base da DRC, tempo de terapia dialítica, número de transfusões sanguíneas, presença de anticorpos anti-HLA (*Human Leukocyte Antigen*), compatibilidade em antígenos HLA, função retardada do enxerto (FRE), causa mortis do doador (se DF) e tempo de isquemia fria (TIF), que interferem de forma impactante na sobrevida do enxerto e do paciente (ÁVILA et al. 2004; CEPEDA et al., 2005; CORRÊA et al., 2003; GALANTE et al., 2002; IANHEZ et al., 1997; NANKIVELL; KUYPERS, 2011; OJO et al., 2000; PALÁCIOS-J. et al., 2002; PERES et al., 2003).

Diante da complexidade e dos fatores conhecidos que intervêm nos resultados, há uma necessidade de avaliação constante do acompanhamento dos transplantes realizados para que possamos identificar pontos relevantes do processo. No Brasil esta avaliação é feita pela Associação de Transplantes de Órgãos e Tecidos (ABTO), que coleta, organiza e divulga anualmente os resultados gerais nacionais desde 2009. A ferramenta utilizada é o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), que é voluntariamente preenchido pelos serviços transplantadores brasileiros, que incluem os transplantes realizados e informam a evolução deles no tempo (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011).

Assim, anualmente, esse registro possibilitou, o conhecimento do número total de procedimentos realizados, por região e equipe, além de informar os resultados gerais de sobrevida dos transplantes. Através destes dados, é possível visualizar, de acordo com número de transplantes realizados, qual o nível da atividade transplantadora de cada equipe. No ano de 2013, do total das equipes credenciadas (165) para realizar transplante renal no Brasil, 77% realizavam menos de 50 transplantes por ano. O que os classificam de baixa atividade transplantadora (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2013).

Mesmo com este avanço, o RBT não avalia os serviços transplantadores individualmente, não identifica os fatores que influenciam os resultados, nem tampouco caracteriza as populações avaliadas. Como o Núcleo Interdisciplinar de

Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN-UFJF) participa no envio dos dados para avaliação geral por parte da ABTO e realiza menos de 50 transplantes renais assemelhando-se a maioria dos serviços brasileiros, acreditamos que nossos resultados são semelhantes aos nacionais (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011). Porém não havia até o momento, avaliação individual dos resultados deste serviço. Dessa forma, nos propusemos a coletar e analisar nossos resultados e comparar aos resultados nacionais e internacionais.

Por isso, objetivamos neste trabalho a criação de registro e alimentação de dados para análise e divulgação de dados descritivos que poderão beneficiar não somente a atividade realizada por nosso serviço, bem como diversos outros serviços transplantadores que, por ventura, possam identificar-se com as características deste tipo de serviço. Tal atividade localiza-se fora do âmbito das capitais, com recursos limitados e, de acordo com número anual de transplantes, pode ser classificado como baixa atividade transplantadora. Portanto, pode traduzir-se em benefício a uma importante parcela da população de transplantados renais e serviços em nosso país e em outros países emergentes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HISTÓRICO

O transplante renal (TxR) foi o primeiro dos procedimentos de transplante de órgãos largamente utilizados no tratamento de falência terminal de órgãos. As técnicas cirúrgicas básicas do TxR foram desenvolvidas no princípio do século XX por Alexis Carrel, ganhador do prêmio Nobel de 1912, e ainda hoje são adotadas (SALMELA et al., 1995). Em 1954, Joseph Murray e John Merrill realizaram com sucesso, o primeiro TxR da história com um doador vivo, entre gêmeos univitelinos. O paciente transplantado teve uma sobrevida de oito anos com função renal satisfatória, vindo a falecer com enxerto funcionante (LAMB, 2000; MURRAY, 2011). As atividades de TxR no Brasil iniciaram em 1964, no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro e em Minas Gerais no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais em 1969 (ASSIS, 2000; TÁVORA et al., 1977; VASCONCELOS et al., 1998).

O acompanhamento clínico no pós-transplante é de grande importância, visto que através dos resultados podemos investir em melhorias futuras. As avaliações dos acompanhamentos clínicos ocorridas no Brasil evoluíram juntamente com o crescimento de cirurgias. Em 1973, foi possível conhecer a avaliação dos cem primeiros transplantes renais realizados através da tese de doutorado do Dr. Emil Sabbaga. E, após doze anos, o mesmo autor avaliou os mil transplantes renais realizados no Brasil, que foi sua tese de livre-docência (GARCIA 2006).

Com o aumento crescente do TxR no Brasil, houve a necessidade de legislação específica com intuito de resguardar os direitos do cidadão, como também dos profissionais envolvidos. Para tanto, em fevereiro de 1997, foi promulgada a Lei n. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 (BRASIL, 1997) – Lei dos Transplantes, com o objetivo de dispor sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplantes. Nesse mesmo momento, foi criado, no âmbito do Ministério da Saúde, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Esse órgão tem como atribuição desenvolver o processo de captação e distribuição de tecidos, órgãos e partes retiradas do corpo humano para finalidades terapêuticas, além de

credenciar equipes e hospitais para a realização de transplantes, definir o financiamento e portarias que regulamentam todo o processo, desde a captação até o acompanhamento pós-transplante (MEDINA-PESTANA, 2011).

A legislação vem se aprimorando e se modernizando. Uma das resoluções mais recentes determinou, entre outras medidas, que para renovação do credenciamento que visa realizar o TxR, as equipes deverão informar as taxas de sobrevida do paciente e enxerto durante a vigência do credenciamento bienal anterior. A medida regulamentar fundamenta o preceito da avaliação dos resultados como instrumento primário de diagnóstico e posterior implementação de modificações necessárias, bem como de qualidade mínima para exercício da atividade assistencial no país (BRASIL, 2009).

Com empenho e organização, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) brasileiro tornou-se o maior programa público de TxR no mundo. Mais de 95% das cirurgias de transplantes realizados no Brasil ocorrem no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2009 foram gastos 990,5 milhões de reais pelo governo federal brasileiro em procura de doadores, procedimentos de remoção, transplante, acompanhamento pós-transplante e medicações imunossupressoras (BRASIL, 2009; MEDINA-PESTANA, 2011).

Ocorre atualmente, e desde a colonização, que a população brasileira é distribuída de forma desproporcional, com preferência pelos grandes centros urbanos. A maioria da população vive nas áreas urbanizadas das regiões Sul e Sudeste onde se concentra a maior renda *per capita*. Essa distribuição desproporcional também não é diferente com as equipes transplantadoras que estão concentradas nesta região (72,7%) e juntas realizaram em 2011, 3.956 TxR, correspondendo a 80,1% do total registrado no Brasil. Em todo o território brasileiro contamos com 147 equipes credenciadas para acompanhamento e realização do transplante renal. Os serviços menores, que são em maior número, estão distribuídos irregularmente, assim como acontece com a distribuição da população. Os pequenos serviços possuem desafios e dificuldades tais como falta de recursos humanos especializados e reduzida taxa de doação de órgãos. Mesmo assim o número de transplante nesses serviços tem se mantido constante (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

Os relatos dos resultados dos serviços transplantadores em nosso país são escassos. Com a criação da ABTO em 1986, houve progresso considerável no desenvolvimento de política apropriada, o que resultou o aumento do número de transplantes. A partir de 2009 também passaram a ser registradas as sobrevidas dos TxR realizados no país através do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Periodicamente os serviços de transplantes incluem de modo voluntário o número de transplantes realizados e, mais recentemente, através dessa ferramenta, cada serviço evolui os transplantes e assim, é possível serem conhecidos os dados de sobrevida dos transplantes (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011). Como esse registro é alimentado através da colaboração voluntária dos centros transplantadores, nem todos os dados brasileiros são contabilizados, nem tampouco são coletados os fatores que influenciam na sobrevida. Além disso, o programa não proporciona a avaliação individualizada de cada centro transplantador.

2.2 TRANSPLANTE RENAL COMO TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

O TxR é uma das modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento da DRC em estágio 5 com falência funcional, sendo considerada na maioria dos casos, quando indicado, a melhor opção. Embora acarrete uma série de riscos e possíveis complicações clínicas, é mais custo efetiva (NEIPP; JACKOBS; KLEMPNAUER, 2009; SESSO et al., 1990; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006). O paciente, após o TxR, apresenta, potencialmente, melhor qualidade de vida, e a sua expectativa de vida é maior, quando comparada àquele mantido cronicamente em diálise, pois diminuem as complicações cardiovasculares (GILL, 2006; MENG; JIAMEI, 2000; WOLFE et al., 1999).

Entre 1991 a 1997, num estudo dos EUA, a mortalidade foi 68% inferior para os receptores de transplante, quando comparado aos pacientes que permaneceram na lista de espera para TxR com mais de três anos de acompanhamento (WOLFE et al., 1999). Em outro estudo, a taxa de mortalidade, ajustada para sexo e raça nos

pacientes em diálise, foi descrita como sendo 6,7 a 8,5 vezes superiores em relação à população geral, enquanto que essa mesma taxa foi somente 1,3 a 1,6 vezes superior à população geral no grupo de pacientes transplantados renais com enxerto funcionante (COLLINS et al., 2010). Mesmo o transplante com utilização dos critérios expandidos para DF tem apresentado melhores resultados na sobrevida dos pacientes transplantados em relação aos pacientes em lista de espera por TxR. Dados demonstram que a sobrevida dos pacientes em lista é 5% menor em 1 ano e 8-12% inferior em 3-5 anos, quando comparada a receptores de rim de DF com critério expandido (OJO, 2005).

O TxR foi estabelecido como terapêutica adequada para o tratamento da DRC, a partir da década de 60, com a introdução da azatioprina e prednisona, esquema clássico de imunossupressão, mas foi a partir da introdução da ciclosporina A em 1980 que os resultados melhoraram substancialmente (DANOVITCH, 2005; KAHAN, 1989). A sobrevida no TxR tem melhorado gradativamente e essa melhora se deve ao cuidado na seleção e preparo do receptor, aos melhores cuidados com o controle do potencial doador e do órgão doado, além de técnica cirúrgica refinada, melhora e padronização das técnicas de histocompatibilidade, em conjunto à maior eficácia das medicações imunossupressoras, monitorização e acompanhamento cuidadoso dos pacientes transplantados. O uso de imunossupressores após o transplante aumentou a sobrevida do paciente e do enxerto e é alcançada através da depleção de linfócitos, desvio do tráfego destas células ou do bloqueio de suas vias de sinalização. Os imunossupressores são utilizados para indução, manutenção, reversão e controle da rejeição (DANOVITCH, 2005; SALOMÃO, 2007).

Mesmo com o desenvolvimento e investimento cada vez maior e melhor nas pesquisas para aprimoramento do TxR, o enxerto tem uma sobrevida limitada em virtude de sua condição crônica e evolução clínica. O enxerto renal evolui com deterioração progressiva da sua função, culminando na sua falência. O transplantado renal é considerado portador de DRC. Estudos que avaliaram as TGF em transplantados renais encontraram que a população se distribui nos diferentes estágios da doença, permanecendo na maioria nos estágios 3A e 3B (DJAMALI et al., 2006; GILL, 2006; PINHEIRO et al., 2004; SAMAN et al., 2011).

2.3 RESULTADOS DOS TRANSPLANTES RENAIIS

2.3.1 Dados internacionais

Os resultados e o número de TxR variam de acordo com a política e estrutura de saúde de cada país. De acordo com o *Collaborative Transplant Study* (CTS), que organiza dados de serviços transplantadores do todo o mundo, informados voluntariamente, o número de transplantes renais vem aumentando consideravelmente. Ao avaliarem a sobrevida do paciente e do enxerto ao longo desses 10 anos relatam uma melhoria significativa tanto dos transplantes com DV quanto DF. Observamos que para DVR no período de 1985 a 2001 a sobrevida do enxerto em dois anos para DV era de 93% e a meia vida estimada em anos era de 24,4 anos e neste mesmo período para DF a sobrevida do enxerto foi de 78% e a meia vida foi de 11,9 anos. Em avaliação posterior, acrescidos mais oito anos de observação, o valor da meia vida aumentou para 28,4 anos para DVR e 13,6 anos para DF um ganho de 5% em anos, ocorrendo assim um melhor resultado de sobrevida do enxerto, que para DV foi de 97% e para DF foi de 85% (COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY, 2012).

Quando avaliamos os dados americanos, foi observado que a meia-vida aumentou 45% para DF, passando de 10,1 anos para transplantes realizados em 1991 para 14,7 anos para transplantes realizados em 2007. Já para transplantes com DV, a meia-vida aumentou 68,2%, de 15,8 anos para transplantes realizados em 1991 para 26,6 anos no caso dos transplantes realizados em 2007. Paralelamente, a proporção de pacientes que apresentaram episódios de rejeição aguda vem diminuindo. Assim, dos transplantes executados entre 2005 e 2009, apenas 11,6% dos pacientes com doador falecido e 10,0% dos pacientes com rins de doadores vivos apresentaram rejeição aguda durante o primeiro ano pós-transplante. A sobrevida em um ano do enxerto com DV é 96,5% e com DF é 92% (OPTN, 2012).

Num estudo de coorte entre Estados Unidos (n = 9.609) e Espanha (n = 3.808), ao comparar os resultados em longo prazo dos TxR com DF realizados em 1990, 1994, 1998 e 2002, foram observados melhores resultados na coorte espanhola. Na

Espanha a taxa de sobrevida do enxerto após 10 anos foi de 71% e 76% quando o óbito foi censurado. Já nos Estados Unidos os resultados foram 53% e 76% para os mesmos desfechos (OJO et al., 2013).

Em outro estudo comparativo entre Estados Unidos e Europa, os TxR realizados na Europa têm melhores resultados em longo prazo do que os realizados nos Estados Unidos. Enquanto a taxa de sobrevida em um ano foi de 90%, tanto na Europa e nos Estados Unidos, após cinco anos, a sobrevida era de 77% na Europa, enquanto nos Estados Unidos, essa taxa era apenas de 71% nos pacientes brancos americanos. Depois de dez anos, a sobrevida do enxerto para os dois grupos foi de 56% e 46%, respectivamente. As menores taxas de sobrevida em comparação com a Europa também se aplicam aos hispano-americanos, que tinham sobrevida de 48% em dez anos, e para os afros americanos, que a sobrevida do enxerto foi de 33% (GONDOS, et al., 2013).

Em Portugal, de acordo com dados divulgados pela Autoridade para os Serviço de Sangue e da Transplantação, realizaram-se em 2011, 530 TxR com uma taxa de 50,2 pmp. Apresentaram resultados com taxas de sobrevida do enxerto em 1, 5 e 10 anos de 91%, 84,2% e 74,1% respectivamente e a sobrevida do paciente no mesmo período foi 96,6%, 93,5% e 88,4% respectivamente (MACÁRIO, FILIPE, SOCIEDADE PORTUGUESA DE TRANSPLANTAÇÃO, 2010).

Na Austrália e Nova Zelândia dados recentes do ANZDATA mostram sobrevida do enxerto e do paciente em um ano na Austrália: 95% enxerto e 98% paciente e Nova Zelândia: 96% enxerto e 98% paciente. As taxas de perda anual do enxerto e de morte com enxerto funcionando na Austrália em 2010 foram de 2,3% e 1,7% respectivamente. Na Nova Zelândia, estes valores foram de 2,1% e 2,2%, respectivamente. No período de 2001- 2010 foram 3458 perdas e as causas mais frequentes foram: morte com enxerto funcionando (1511) e Nefropatia crônica do enxerto (1312) que continuam sendo os principais entraves para a sobrevida do enxerto em longo prazo. E entre as causas de morte com o funcionamento do enxerto a doença cardiovascular e neoplasia foram predominantes (THE AUSTRALIA AND NEW ZEALAND DIALYSIS AND TRANSPLANT REGISTRY, 2011).

2.3.2 Dados nacionais

No Brasil, existem disparidades regionais explicadas pelo diferente estágio de desenvolvimento de cada região. Mesmo assim, em 2009, o Brasil foi o segundo maior país em número absoluto de transplantes renais (4.259) e ocupa posição de destaque na realização de transplantes na América Latina (SILVA JÚNIOR et al., 2011). Quando se considera o número absoluto total de TxR por país da América Latina, o Brasil encontra-se em primeiro lugar (DURO-GARCIA; MEDINA-PESTANA; SANTIAGO-DELPIN, 2009). Em nosso país, encontramos um dos cinco maiores centros transplantadores do mundo em número absoluto de TxR/ano (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2009).

Em 2011, o número de transplantes com DF elevou-se em 10,21%, enquanto a taxa de TxR com doador vivo demonstrou queda de 1,64% em relação ao ano anterior. O número total de TxR foi de 4.940, sendo 1.627 com doador vivo e 3.313 com doador falecido, perfazendo uma taxa de 25,9 pmp. Neste período, em Minas Gerais, foram realizados 188 transplantes com DV, 313 com DF, o que alcança taxa de 25,6 pmp. Em Juiz de Fora, o número total de transplantes renais realizados foi de 28, sendo que 16 foram realizados no nosso serviço (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011).

Dados do RBT 2011 mostraram sobrevida de um ano do paciente e do enxerto com DV de 97% e 92%; e com DF de 91% e 83%. As taxas de sobrevida de pacientes e enxertos neste período contemplam apenas as equipes que informaram 100% dos seus transplantes, assim, das 147 equipes somente 83 foram incluídas, o que corresponde a apenas 56% do total dos serviços (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011).

Ao procurarmos resultados de serviços transplantadores brasileiros encontramos poucos estudos. O Quadro 1 ilustra os estudos encontrados e seus principais resultados.

Quadro 1. Resumo dos resultados individuais de serviços transplantadores nacionais

Autores	Ano	Local e número de participantes	Fatores que influenciaram nos desfechos	Sobrevida do enxerto (DV)	Sobrevida do paciente (DV)
Carvalho et al.	2000	Botucatu – SP N = 108	Compatibilidade, nefropatia crônica do enxerto, perdas técnicas.	1 ano:74,1% 3anos: 63,7% 5anos: 56,1%	1ano: 92,4% 3anos: 92,4% 5anos: 89,2%
Peres et al.	2003	Cascavel – PR N = 188	Idade do receptor maior 40 anos, necrose tubular aguda, menor compatibilidade e rejeição aguda.	1 ano:83,6% 3 anos:75,7% 5 anos:75,7%	1ano: 85,0% 3anos: 75,1% 5anos: 56,3%
Harada et al.	2008	São Paulo – SP N = 2364	Tipo de doador, função retardada do enxerto e rejeição aguda.	1ano: 91,8% 2anos: 93,1%	1ano: 95,3% 2anos: 88,3%
Oliveira et al.	2012	Maranhão N = 215	Idade do receptor > 40 anos, perdas técnicas, nefropatia crônica do enxerto e rejeição aguda.		1ano: 97,8% 3anos: 94,1% 5anos:92,9%

Não dispomos, portanto dos dados de todos os serviços transplantadores brasileiros, uma vez que o RBT vem conseguindo compilar apenas cerca de apenas 60% do conjunto total de dados (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011). Além disso, os relatos individuais dos serviços são muito escassos, principalmente dos serviços de baixa atividade transplantadora – que realizam menos de 50 procedimentos por ano. Quando, porém, avaliamos os resultados publicados, podemos verificar que esses são bons e muito próximos dos dados nacionais e internacionais (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2011; COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY, 2012; THE AUSTRALIA AND NEW ZEALAND DIALYSIS AND TRANSPLANT REGISTRY, 2011; UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING, 2012).

2.4 CAUSAS DE PERDA DO ENXERTO

Ao longo dos anos pós TxR, as causas de falha do enxerto são variadas e podem acontecer em qualquer período. O paciente transplantado já possui doenças prévias que podem, no decorrer do tempo, agravar sua condição clínica e causar sua morte, não pela DRC e sim pelas comorbidades pré-existentes ou adquiridas após o transplante. A morte com enxerto funcionando é uma das causas mais

frequente de perdas do paciente e enxerto. Em seguida, as doenças cardiovasculares (DCV), infecções e neoplasias se sucedem como as causas mais importantes (DJAMALI et al., 2006; RAMA; GRINYÓ, 2010; TRAYNOR et al., 2012). Se separarmos em porcentagem, as perdas tardias do enxerto dividem-se em: 50% por disfunção crônica do enxerto renal e 50% por morte do paciente com enxerto funcionando (PASCUAL et al., 2002; TRAYNOR et al., 2012).

Entre os receptores de TxR a prevalência de fatores de risco cardiovascular é alta, o que resulta em um risco anual de morte por DCV de 3,5 a 5% (OJO, 2005). Outras doenças que podem ocorrer e agravar a condição clínica do paciente são: Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial ou dislipidemia que pode ser adquirida no pós-transplante em decorrência do efeito colateral de alguns imunossupressores (FELLSTRÖM et al., 2005; PADIYAR; AKOUM; HRICIK, 2008). Ao avaliar os fatores clínicos dos pacientes após vinte anos de transplante renal na Irlanda, os autores associaram uma alta taxa de mortalidade e de morbidade precoce entre os receptores de transplante. Dentre as causas de morte, a mais comum foi a DCV e malignidade. Das comorbidades, as mais presentes foram câncer de pele (36,1%), doença coronariana (17,3%) e outras neoplasias (14,5%) (TRAYNOR et al., 2012).

Como há uma grande variedade de doses dos esquemas imunossupressores, as recomendações são complexas, uma vez que as escolhas entre os diferentes regimes implicam em um equilíbrio entre os benefícios e os danos. Mesmo assim a utilização da terapia imunossupressora melhorou a sobrevida do enxerto e do indivíduo, porém o paciente fica mais susceptível a infecções e câncer influenciando os resultados em longo prazo (FISHMAN, 2007; OPELZ; DÖHLER, 2012).

2.5 FATORES QUE INFLUENCIAM NOS RESULTADOS DO TRANSPLANTE RENAL

O uso de novos agentes imunossupressores, que muito contribuíram para a significativa diminuição da taxa de rejeição aguda, não tem sido capaz de impedir o aparecimento e a evolução da disfunção crônica do enxerto, na maioria dos casos. Os episódios de rejeição aguda não mais constituem uma causa frequente de perda do enxerto, embora representem um importante fator predisponente para a disfunção

crônica do enxerto ou nefropatia/lesão crônica do enxerto (N/LCE). A N/LCE é caracterizada por perda progressiva da função renal, acompanhada por quadro histológico característico, composto por diferentes combinações dos seguintes processos: rejeição mediada por anticorpo, rejeição mediada por células T, nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina (IC), fibrose intersticial e atrofia tubular (FI/AT) sem evidência de etiologia específica, além de diversos elementos de cunho não imunológico como hipertensão arterial, obstrução crônica, pielonefrite bacteriana, infecções virais (MARCÉN; TERUEL, 2008; PASCUAL et al., 2002; TEDESCO-SILVA JÚNIOR; PRISMISH, 2006).

O dano ao enxerto renal e sua sobrevida são resultado da interação de vários processos patogênicos que podem ser classificados em antígenos-dependentes e antígeno-independentes. O primeiro grupo está relacionado à resposta do sistema imune aos antígenos HLA presentes nas células do enxerto do doador, ou seja, a resposta imunológica do receptor ao órgão doado e o segundo à história clínica pregressa do receptor que são todos os outros envolvidos (Quadro 2).

Quadro 2. Mecanismos envolvidos na sobrevida do enxerto

Fatores antígenos-dependentes	Fatores antígenos-independentes
Compatibilidade HLA entre doador e receptor	Comorbidades associadas
Episódios de rejeição aguda	Tempo em diálise
Nefropatia/injúria crônica do enxerto	Características do doador e do órgão
Sensibilização prévia	Complicações pós-operatórias
Resposta autoimune subaguda crônica	Necrose tubular aguda (NTA) e função retardada do enxerto (FRE) Esquema imunossupressor Aderência aos imunossupressores Infecções pós TxR Fatores socioeconômicos do paciente

Fonte: Modificado de Gordon et al., 2010; Morrissey et al., 2007; Neipp, Jackobs e Klempnauer, 2009; Pascual et al., 2002.

2.5.1 Fatores antígenos-dependentes

2.5.1.1 Compatibilidade no sistema HLA entre receptor e doador

O sistema HLA há muito tempo tem sido considerado um dos principais fatores responsáveis pela adaptação do órgão transplantado. Esta compatibilidade entre doador e receptor está associada à taxa de sobrevida do aloenxerto, ie quanto maior a similaridade ou número de concordância ou *matches* nos genes HLA do doador e receptor, maior será a sobrevida do enxerto (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2005; OPELZ; DÖHLER, 2007, 2012; OPELZ et al., 1999). O reconhecimento de antígenos de histocompatibilidade presentes no enxerto do doador por linfócitos T do receptor, pode se dar através do alorreconhecimento direto e indireto que resulta no processo de rejeição causando disfunção ou perda do enxerto (NANKIVELL; ALEXANDER, 2010; OPELZ; DÖHLER, 2007, 2012).

2.5.1.2 Rejeição

As rejeições podem acontecer em qualquer tempo pós-transplante e são classificadas em hiperaguda, aguda e crônica. Os episódios de rejeição aguda são fatores de risco classicamente reconhecidos para a ocorrência de disfunção e perda do enxerto (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2005; WOOD; GOTO, 2012).

2.5.1.2.1 Rejeição hiperaguda

A rejeição hiperaguda ocorre dentro de 48 horas após a ocorrência da anastomose das artérias e decorre da presença de anticorpos anti-HLA pré-formados presentes no soro do receptor. Estes anticorpos são resultados de estímulo prévio tais como gestação, transfusão de sangue e transplantes. A trombose acontece, pois ocorre a ligação de anticorpos citotóxicos no endotélio

vascular ativando o complemento e agregação de neutrófilos e plaquetas. É um evento irreversível e a remoção imediata do enxerto é a única opção de tratamento. Causa de perda do enxerto precoce e o seu maior risco está em pacientes hipersensibilizados. Sua frequência é muito baixa, atualmente, devido à disponibilidade das técnicas mais modernas de tipagem HLA e de prova cruzada (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2005).

2.5.1.2.2 Rejeição aguda

A rejeição aguda pode ocorrer mais frequentemente dentre 6 a 120 dias após o transplante. Passado esse período, em geral, é decorrente de manipulação indevida da imunossupressão ou por falta de aderência ao esquema imunossupressor. Esse processo é mediado por células T e/ou anticorpos, podendo causar tubulite e vasculite. Sua incidência varia de acordo com protocolo usado de imunossupressores, variando entre 10 a 20% com os protocolos de imunossupressão atuais (FURIAN et al., 2007; KAHAN, 2000). A rejeição mediada por célula T é o tipo mais comum, e altas doses de esteroides e drogas antilinfocitárias são efetivos no controle do dano tecidual (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2005).

Já as rejeições agudas mediadas por anticorpos estão associadas com a presença de anticorpos circulantes direcionados a antígenos HLA classe I ou II do doador, ou ainda a outros antígenos localizados no endotélio do enxerto. O diagnóstico de rejeição induzida por anticorpos implica na presença da deposição da fração C4d que é liberado do componente C4 durante a ativação do sistema clássico do complemento que se segue à reação antígeno-anticorpo. O principal mecanismo de dano tecidual na rejeição aguda mediada por anticorpo é a ativação, por meio deste, da via clássica do complemento (SINGH; PIRSCH; SAMANIEGO, 2009). Quando não tem meios para pesquisa de anticorpos anti-HLA, que é uma realidade na maioria dos serviços transplantadores, suspeita-se do diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos quando a rejeição se associa com necrose tubular aguda, glomerulite, infiltração de leucócitos polimorfonucleares ou monócitos nos capilares peritubulares, ou arterite (BRASIL, 2012).

2.5.1.2.3 Rejeição crônica

Na rejeição crônica observamos piora lenta da função do enxerto em associação a achados histológicos particulares. A etiologia da rejeição crônica não é clara. Apesar de a rejeição crônica ocorrer mais tarde no período pós-transplante, pode desenvolver-se de 6 a 12 meses após o transplante. As lesões morfológicas que podem ser classificadas como rejeições crônicas, de acordo com a classificação de Banff, são: duplicação e/ou multilaminação da membrana basal glomerular e/ou fibrose intersticial/atrofia tubular com ou sem perda de capilares peritubulares, fibrose intimal em artérias sem duplicação da camada elástica. Especificamente na rejeição crônica do enxerto mediada por células ocorre ativação de células T, arteriopatia crônica do enxerto, fibrose intersticial e atrofia tubular, sem evidência de alguma etiologia específica (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2005; SOLEZ et al., 2007). Por outro lado, para uma avaliação completa e diagnóstica de rejeição mediada por anticorpo, deve-se encontrar achados morfológicos, imunopatológicos e sorológicos juntamente com a disfunção do enxerto (TAKEMOTO et al., 2004).

A N/LCE nem sempre é sinônimo de rejeição crônica e nem disfunção crônica do enxerto, e isso dificulta o diagnóstico diferencial. É sabido que mesmo antes da ativação da resposta imune adaptativa, a resposta imune inata tem uma contribuição na injúria do aloenxerto causada pela isquemia e reperfusão do órgão e nos eventos inflamatórios iniciais que ocorrem no enxerto. Porém, há discussões que esses eventos muito iniciais na resposta ao aloenxerto têm implicação na evolução mais tardia, tanto em relação ao desenvolvimento de episódios de rejeição aguda como de rejeição crônica (NANKIVELL; CHAPMAN, 2006; PASCUAL et al., 2002).

A disfunção crônica do enxerto renal pode ocorrer por lesões imunológicas, que é a rejeição crônica verdadeira ou por fibrose intersticial e atrofia tubular inespecífica. Há também toxicidade pelos inibidores de calcineurina e outras drogas, doenças recorrentes e rejeição aguda (PASCUAL et al., 2002; SOLEZ et al., 2008). Existem, portanto, fatores não imunológicos que podem causar mudanças histopatológicas e funcionais. Esses são os mesmos fatores de risco tradicionais que causam deterioração da função renal, tais como: hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, proteinúria e obesidade, que seguem presentes, aumentando o risco de decaimento da função renal ao longo dos anos, atribuindo

maior risco de complicações cardiovasculares e óbito. Assim, para prevenção e minimização da ocorrência da nefropatia, faz-se necessário reduzir a exposição aos fatores de risco associados (FERNÁNDEZ-FRESNEDO et al., 2009; MARCÉN et al., 2009; MATTHEW; RAVINDER, 2009; NANKIVELL; CHAPMAN, 2006; SILVA; MATOS, 2007).

2.5.2 Fatores antígenos-independentes

Existem diversos fatores não imunológicos que acometem o enxerto e que podemos dividir de acordo com as fases do transplante. No período peri transplante relacionado ao doador: idade, qualidade do órgão, massa renal, necrose tubular aguda e/ou função retardada do enxerto, tempo de isquemia fria. Há também os fatores relacionados ao receptor: tempo em diálise, complicações técnicas cirúrgicas. No pós-transplante podemos citar: esquema imunossupressor, o uso de imunossupressão de indução, infecções (CMV e BK).

2.5.2.1 Complicações cirúrgicas

Podem acarretar a perda do enxerto ou intercorrências que conseqüentemente induzem uma nova intervenção cirúrgica. As intercorrências cirúrgicas estão relacionadas a particularidades técnicas e as que acarretam perda do enxerto. São trombose da veia ou artéria renal, estenose da artéria rena, ruptura renal, ruptura da anastomose arterial (CAMPAGNARI, 2007; SINGER; GRITSCH; ROSENTHAL, 2005).

2.5.2.2 Imunossupressores

As barreiras imunológicas estão minimizadas através da utilização dos imunossupressores que ao longo do tempo alavancou os transplantes no mundo,

pois atuam em diferentes etapas da ativação do sistema imunológico, bloqueando a resposta imune e prevenindo a rejeição do enxerto. Atualmente os medicamentos imunossupressores são: Azatioprina, Ciclosporina, Sirolimo, Micofenolato sódico, Micofenolato mofetil, Tacrolimo e Everolimo. A Prednisona, que é um corticoide, compõe a terapia medicamentosa. Esses agentes imunossupressores são utilizados através de combinações e a maioria dos centros transplantadores adota o esquema tríplice ou protocolo convencional de imunossupressão, o qual é um inibidor de calcineurina, o corticoide e uma droga antiproliferativa. Esse esquema é o mais utilizado por ser o que vem apresentando melhor resultado na sobrevida do enxerto (DANOVITCH, 2005; KDIGO, 2009; SALOMÃO, 2007).

O obstáculo a vencer atualmente são os efeitos secundários do uso prolongado dos imunossupressores, a mortalidade e morbidade aumentaram ao passo que o número de incidência de rejeição aguda diminuiu e melhorou a sobrevida do enxerto (ALBERÚ; URREA, 2005; WATT et al., 2010).

2.5.2.3 Lesão Isquemia-reperfusão

A lesão de isquemia-reperfusão ocorre durante o tempo que precede a retirada do órgão, em consequência à instabilidade do doador; após nefrectomia, quando é interrompido o suprimento sanguíneo até sua restauração no receptor. A variável mais frequentemente medida para avaliá-la é o tempo de isquemia fria (TIF), que é definido pelo tempo entre a interrupção do fluxo sanguíneo, preservação sob resfriamento, até ser levado ao campo cirúrgico para o início das anastomoses vasculares. Quanto maior esse tempo, que no DV é de menos de duas horas e no DF pode chegar até 36h, maior é a chance de se desenvolver função retardada do enxerto (FRE), o que tem implicações importantes nos resultados, devido à redução no número de néfrons funcionantes e por expor a fenômenos inflamatórios (KAYLER; SRINIVAS; SCHOLD, 2011). O TIF está relacionado a uma menor sobrevida do enxerto aos cinco anos quando é maior do que 12 horas, comparados aos com TIF menor do que 12 horas. A redução do tempo de isquemia fria é um fator importante na função do enxerto pós-transplante (KAYLER; SRINIVAS; SCHOLD, 2011; McANULTY, 2010; OJO et al., 1997; TERASAK, 2011).

2.5.2.4 Infecções

As infecções são causa importante de perda do enxerto, decorrente de efeitos indiretos ou por ser causa de óbito com enxerto funcionando. Algumas infecções, principalmente as virais, podem contribuir para N/LCE e doenças sistêmicas (FISHMAN, 2007). As infecções que afetam indiretamente a sobrevivência do enxerto são: Citomegalovírus (CMV) e o Poliovírus (BKV). O primeiro aumenta o risco de rejeição aguda, visto que estimula a resposta imune por causar inflamação, assim pode levar eventualmente a disfunção crônica e perda do enxerto (SAGEDAL et al., 2002). Já o segundo causa nefropatia pelo BKV, levando a perda do enxerto em 50% dos casos no período de 6 a 60 meses após o transplante (EGLI et al., 2007).

As infecções estão relacionadas a terapia imunossupressora utilizada que deixa o paciente mais susceptível ao aparecimento das mesmas. Nos primeiros meses pós-transplante tem-se o predomínio de infecções urinárias e da ferida operatória. Entre o segundo e o sexto mês predominam as infecções oportunistas por vírus (Herpes simples, CMV Epstein-Barr, Sarcoma de Kaposi) e fungos. A partir do sexto mês as infecções comunitárias são as mais comuns principalmente as respiratórias (GREEN; AVERY, 2004).

2.5.2.5 Fatores socioeconômicos

A situação socioeconômica do paciente pode influenciar negativamente nos resultados. Nos Estados Unidos, os custos dos medicamentos imunossupressores após o segundo ano são por conta do paciente. Por falta de condições financeiras para tal, os indivíduos não conseguem manter o tratamento ocasionando a perda do enxerto ou morte do paciente (EVANS et al., 2010). No Brasil, os custos médicos com transplante são pagos pelo governo federal, o que dá ao paciente o direito em receber os imunossupressores e o acompanhamento clínico pelo SUS sem nenhum ônus (BRASIL, 2014). Os outros custos do tratamento, como por exemplo, transporte e outros medicamentos, são arcados diretamente pelo paciente (AXELROD et al., 2010; GARG et al., 2012).

2.5.2.6 Aderência ao tratamento

De uma forma mais subjetiva, porém não menos importante, a aderência ao medicamento imunossupressor pode influenciar negativamente os resultados após o transplante. Uma vez que o paciente deverá tomar medicamento imunossupressor para o resto da vida e seguir as recomendações dos profissionais de saúde. Isso foi comprovado em meta-análise de 325 estudos que foram publicados 1980-2001 e relatou a frequência e o impacto da não aderência no transplante renal. Essa meta-análise mostrou que 22% de receptores eram não aderentes e que as chances de falência do enxerto aumentaram sete vezes em pacientes não aderentes em comparação aos pacientes aderentes (BUTLER et al., 2004). Um estudo sob a forma de meta-análise encontrou que 36% das perdas de enxerto estavam associadas com a NA e que o risco de perda era sete vezes mais elevado do que nos receptores aderentes (DIMATTEO et al., 2002).

3 HIPÓTESE

A organização das atividades transplantadoras do Brasil o colocou em segundo lugar em número absoluto de transplante no mundo tornando o destaque no cenário internacional, além disso, os resultados gerais nacionais se equiparam com os resultados internacionais. Outro fato também relevante é o número de transplante realizado por equipe. O que observamos é que a maioria dos serviços transplantadores brasileiros possui uma atividade transplantadora baixa, classificados aqui como os que realizam menos de 50 TxR por ano. Mesmo com pouca atividade transplantadora, eles são responsáveis por cerca de trinta por cento dos transplantes nacionais e na literatura encontramos poucos relatos de experiência desses serviços.

Como o serviço de transplante do NIEPEN realiza menos de 50TxR por ano e se enquadra como de baixa atividade transplantadora, acreditamos que os resultados sejam similares aos dados nacionais e internacionais.

4 JUSTIFICATIVA

A qualidade da prática clínica está relacionada aos conhecimentos dos seus processos e dos seus resultados. Assim a expansão do conhecimento ocorre através da experiência e na melhora progressiva dos resultados. Por isso a organização dos dados e posterior análise darão a oportunidade de conhecimento dos desfechos e resultados e então, comparar com dados nacionais e internacionais. Além disso, pode-se contribuir para a expansão de conhecimentos e a obtenção de experiência no acompanhamento do transplante renal possibilitando a melhoria progressiva dos resultados clínicos do serviço, como também daqueles que apresentam as mesmas características.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as sobrevidas do paciente e do enxerto renal da coorte de pacientes acompanhados pelo NIEPEN-UFJF, que foram transplantados no período de 2002 a 2012.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estruturar um registro com as informações dos pacientes submetidos ao TxR e acompanhados no NIEPEN-UFJF;

Caracterizar a população transplantada nesse serviço;

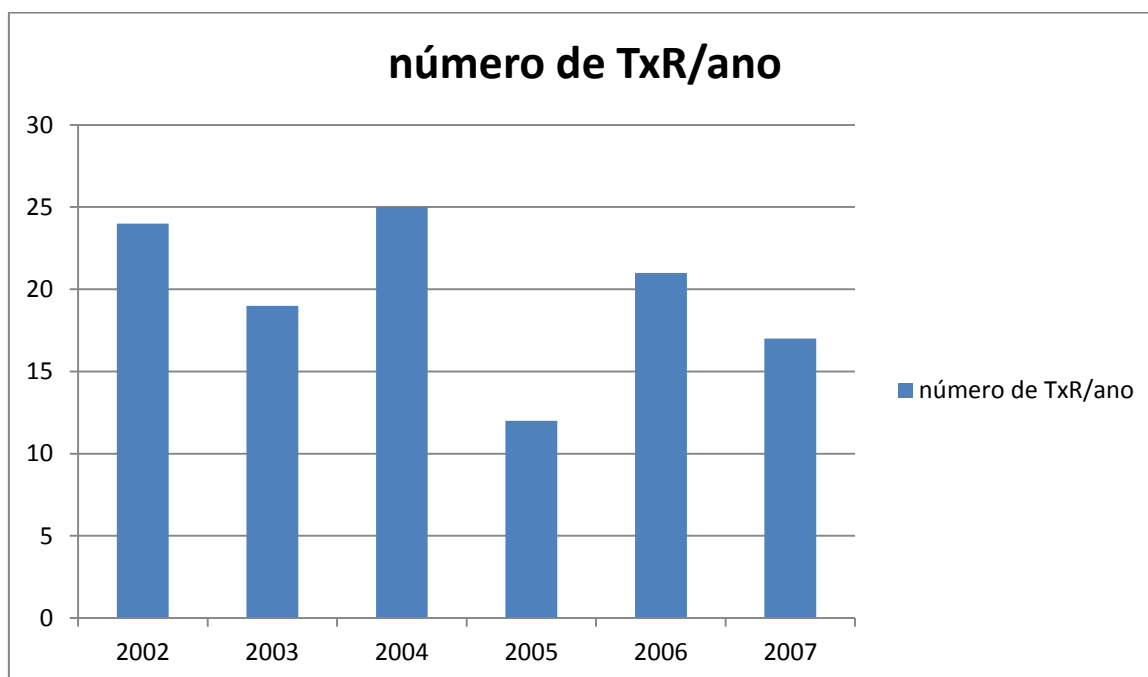
Descrever os fatores que interferem na sobrevida do paciente e do enxerto nesta população.

6 PACIENTES E MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo foi uma coorte retrospectiva, que avaliou pacientes transplantados renais no período de janeiro de 2002 a maio de 2012, no NIEPEN – UFJF.

Figura 1: Número de Transplante Renal por ano



6.2 POPULAÇÃO

A amostra desta pesquisa foi composta de indivíduos submetidos ao TxR e acompanhados no ambulatório de pós-transplante renal do NIEPEN-UFJF. Foram considerados elegíveis os indivíduos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que

foram submetidos ao TxR no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2012. Foi critério de não inclusão a inexistência ou precariedade de dados no prontuário. Após análise preliminar devido a baixa qualidade do registro das informações, considerou-se mínimo para inclusão no estudo a disponibilidade dos seguintes dados: data do TxR, idade, gênero, tipo de doador e dados da evolução. Os dados foram analisados em maio de 2014, perfazendo um mínimo de acompanhamento de dois anos. Figura 2.

Os dados de identificação do receptor e doador do rim foram mantidos em anonimato e sigilo em todas as apresentações e publicações provenientes desse estudo. Importante salientar que não ocorreu nenhum tipo de exposição que causasse qualquer dano ou prejuízo ao indivíduo transplantado e/ou seus familiares.

O projeto foi aprovado no comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF parecer nº 290/2011 em 26 de setembro de 2011 (Anexo A). Por se tratar de um estudo em que as informações obtidas foram através de dados secundários, aprovou-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

6.3 COLETA DE DADOS

As informações originárias do prontuário do NIEPEN-UFJF foram transferidas para o registro de dados denominado Cadastro Nacional de Transplantes (CNTx), uma ferramenta de informatização de dados clínicos de transplante desenvolvida pela ABTO em conjunto com a empresa privada Novartis. O programa disponibilizado gratuitamente, teve o intuito de auxiliar os serviços transplantadores na implementação de banco de dados eletrônico para facilitar a pesquisa, aumentar publicações e com isso facilitar a transferência de dados para ABTO.

Essas informações foram duplicadas por registro no software CNTx que utiliza o Microsoft Access como base. Ao todo, o banco de dados do software é formado por 65 tabelas no formato do Microsoft Access, no qual são armazenadas informações relacionadas às características demográficas, dados da cirurgia do transplante, imunossupressão, internações, intercorrências pós-transplante e desfechos clínicos. As variáveis de interesse foram selecionadas e transformadas para leitura no software de análise.

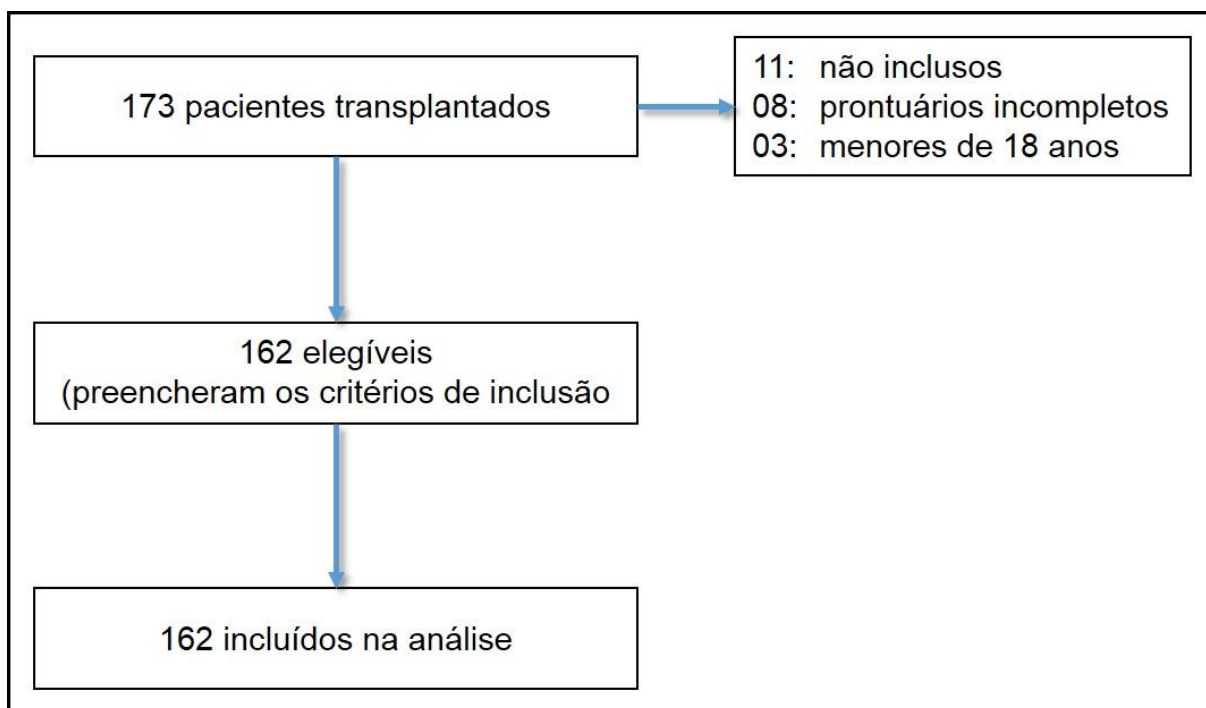


Figura 2- Composição da amostra

6.4 VARIÁVEIS AVALIADAS.

6.4.1 VARIÁVEIS COMUNS AO RECEPTOR E DOADOR

Gênero e Raça: conforme classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010) e descrita em prontuário;

Idade: A época do TxR em anos. Foi avaliada como variável contínua e estratificada nas categorias de anos de vida: 18 a <35, 35 a <50, 50 a 65 e > 65 anos;

6.4.2 VARIÁVEIS RELATIVAS AO RECEPTOR

Local de residência: Foi avaliada a localização geográfica da residência em relação ao serviço transplantador. A distância foi calculada em km e em categorias: até 100 km e maior de 100 km. Os pacientes foram classificados em residentes na cidade do serviço transplantador ou em outras cidades (AXELROD et al., 2010). Foi colhido o índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) da cidade de residência do paciente na época da análise.(PNUD, 2010).

Etiologia da DRC: a informada no prontuário, divididas em: Glomérulo Nefrite Crônica (GNC), Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Indeterminado, outras e sem informação;

Tipo de tratamento prévio ao TxR: se conservador ou dialítico; se dialítico qual modalidade de diálise: hemodiálise, diálise peritoneal (diálise peritoneal ambulatorial contínua – CAPD ou Diálise peritoneal automatizada – DPA);

Tempo de terapia renal substitutiva: contada em anos até a data do TxR;

Número de hemotransfusões: Conforme registro no prontuário, cada unidade de concentrado de hemácias será considerada uma transfusão. Contabilizou-se com variável numérica e em categorias: 0, 1 a 5, 6 ou mais;

Escolaridade: apresentada em categorias: até 8, de 8 a 11 e mais que 11 anos.

6.4.3 VARIÁVEIS RELATIVAS AO DOADOR

Tipo de doador: se falecido ou vivo. Se vivo, classificado como não relacionado ou relacionado. E ainda, se relacionado, o grau de compatibilidade HLA: haploidêntico, idêntico ou distinto;

Idade do doador: à época da doação;

6.4.4 VARIÁVEIS PERI CIRURGIA

Função retardada do enxerto: será descrita, em dias, como a necessidade de diálise na primeira semana pós TxR, após excluídas causa técnicas e/ou rejeição aguda (FERNÁNDEZ-FRESNEDO et al., 2009; MARCÉN et al., 2009; NANKIVELL; CHAPMAN, 2006; SILVA; MATOS, 2007);

Complicações técnicas pós-operatórias: a trombose de artéria e veias renais do enxerto, e fístula urinária (CAMPAGNARI, 2007; SINGER; GRITSCH; ROSENTHAL, 2005).

6.4.5 VARIÁVEIS CLÍNICAS

Rejeição aguda: serão considerados episódios de rejeição aguda aqueles tratadas como tal, comprovadas ou não por biópsia (SOLEZ et al., 2008);

Outras infecções: tratadas e relatadas em prontuário;

6.4.6 SOBREVIDAS DO ENXERTO E DO PACIENTE

A sobrevida foi analisada considerando como tempo de seguimento, o tempo em meses entre a data do transplante e a ocorrência de óbito atribuído direta ou indiretamente ao TxR. A perda do enxerto renal foi definida como a necessidade de diálise por mais de 30 dias consecutivos ou a realização de um novo transplante. Definimos como perda de seguimento quando o indivíduo foi transferido definitivamente para acompanhamento em outro centro, sem retornar pelo menos uma consulta semestral não comparecendo às consultas até o final do estudo e/ou não houver informações no prontuário. Assim, os desfechos considerados foram: perda do enxerto e óbito. Foram colhidas as causas de óbito.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis numéricas foram expressas em média \pm desvio padrão ou em mediana com variação a dependendo da distribuição, avaliada pelo teste de Kolmogoroff - Smirnof. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. As curvas de sobrevida foram obtidas utilizando-se o método de Kaplan-Meier e as comparações realizadas pelo teste Log-Rank. Foram incluídas no modelo de regressão de Cox as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada, tendo como desfecho óbito, perda do TxR ou perda do TxR com óbito censurado. De acordo com o modelo, os dados foram censurados dependendo da variável desfecho.

Utilizamos como data inicial para as análises de sobrevida, a data de realização do transplante renal. Para o cálculo da sobrevida do paciente considerou-se o tempo de seguimento até o óbito. O seguimento foi interrompido na data do final do estudo ou na data da última consulta, no caso de transferência ou perda de seguimento. No cálculo da sobrevida do enxerto, considerou-se o tempo de seguimento até o reinício do tratamento dialítico ou óbito no término do estudo ou na data da última consulta, em caso de transferência ou perda de seguimento.

Consideramos estatisticamente significante um $p < 0,05$. Para as análises, utilizou-se o *software* SPSS versão 19.0 (Chicago, USA).

7 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados desta pesquisa encontram-se descritos sob forma de artigo encaminhado para submissão no periódico Journal of Nephrology.

LOW ACTIVITY KIDNEY TRANSPLANT CENTER – A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. EARLY MANAGEMENT AS A MAJOR CHALLENGE

Luciane Senra de Souza Braga¹,

Lucas Moratelli¹,

Moisés Carminatti¹,

Elisa de Oliveira Marsicano¹;

Fernando Antonio Basile Colugnati¹;

Helady Sanders-Pinheiro¹.

¹Division of Nephrology, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil. Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author: *Helady Sanders-Pinheiro*, Rua Benjamin Constant, 1044/1001, Juiz de Fora, Minas Gerais, ZIP CODE 36015-400, Brazil. Tel.: +55-32-32136955, Fax: +55-32-32151067. E-mail address: heladysanders@gmail.com.

Email can be published.

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interests regarding the study.

ABSTRACT

Objectives: In many countries, a percentage of the total number of kidney transplants is performed in small services. Clinical data from these centers are rarely specifically reported. The aim of this study was to describe patient and graft survival rates, and to describe their correlates in a low-activity kidney transplant center.

Methods: We performed a retrospective cohort study with all patients consecutively transplanted between January 2002 - May 2012, at a school-based hospital. Patient, graft and death-censored graft survival rates were assessed through Kaplan-Meier analysis, compared by the Log-Rank test, and associated factors were analyzed by Cox proportional hazard test.

Results: A total 162 patients were studied, mean age was 41.8 ± 13.5 years, and 92% had a living donor. Patient survival at 1, 3 and 5 years was 88.6%, 86% and 82.9%, respectively. Graft survival was 86.9%, 83% and 77%, and death-censored graft survival was far better, 98.1%, 96.6% and 92.9%. Most of the grafts were lost due patient's death, caused by infections and occurring within the first year post transplant. After adjustments, being older than 42 years old (HHR 3.94, CI 1.39 – 11.13), deceased donor grafts (HHR 11.41, CI 1.2 – 108.35) and higher average schooling (HHR 4.96, CI 1.01-24.32) were independently associated with graft loss.

Conclusions: Our patient and graft survival rates are close to those described in great databases, however the major challenge is still an early high mortality. Efforts to improve the post transplant care are a key issue to improve survival in these services.

Keywords: Patient survival; graft survival; kidney transplantation; mortality; risk factors.

INTRODUCTION

The graft survival has been the key data to evaluate the results of kidney transplantation (KT) [1]. Actually, the transplant community follows these results looking at great databases from different sources and organized by various organizations. The most important data come from the CTS (Collaborative Transplant Study), UNOS (United Network for Organ Sharing) and ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry). The current applied methodology provides a broad view of the graft survival, and allows general comparisons in an epidemiology frame [2-4].

Some studies have indeed shown cross-country differences between dialysis patients demographics and practice patterns of end-stage renal disease management [5,6]. In the transplantation field, some authors also reported these differences in transplant activity and late outcomes [7-9]. Despite of these points, the compiled results do not regularly show some detailed aspects, like differences of transplant center characteristics, making difficult to share specific experiences and to debate about local challenges. The low activity transplant centers contribute to the total result of great databases, but their results could not be the same of the general studied population. They account for a substantial portion of the number of transplant centers, but those particular results are not usually and individually reported [10-12].

The reports of KT outcomes from low activity centers are really scarce. Some controversy remains if they are worse or better than the general data [12-14]. In fact,

they have peculiar and particular characteristics, like a limited personnel staff and well-structured health care facility. Nonetheless, a diminished number of patients could result in a closer and more efficient treatment approach. The territorial distribution of the transplant centers ordinarily follows the socio-cultural and socio-economic disparities, resulting in concentration of services in some regions [1,7]. A decentralization of this distribution has the potential of increasing the number of transplantation. The waiting list for transplantation continues to grow [15]. A potential solution is to increase the number of procedures in low activity centers thus covering a broad area and a larger population.

The main concern of the global transplantation community is increasing the absolute number of KT and reducing the access disparities but not forgetting the engagement of a satisfactory outcome. This includes equal access for all who have kidney disease independent of the country's wealth. [16]. Today, Brazil is the second in the world in absolute number of transplants. The transplant activity is based on a public health system that ensures funding throughout the whole process of organ procurement, allocation and transplantation [17,18]. However, we face many regional socio-economic inequalities, as well in transplant centers scenario [17]. Since many of KT services perform less than 50 per year [10], therefore one could speculate that augmentation the number of transplant procedures in this type of center could increase the total number of transplants. Other relevant point to discuss, it is that low-activity small centers could be more effective taking care of a limited number of patients, residents in a closer area and dispensing a more personalized care [10,16].

In this setting, a better knowledge of difficulties and transplant outcomes in these low-activity centers can lead to better allocation of resources and adoption of specific measures to improve clinical outcomes. The aim of the present study was to

describe patient, graft and death-censored graft survival of a cohort of patients from a school-based low-activity transplant center, and to assess correlates to these outcomes.

METHODS

Study design

We conducted a single-center retrospective cohort study, which included all patients transplanted and followed in our transplant service, from January 1 2002 to May 30 2012.

Sample setting and data collection

Pertinent data were collected from a specific database created to manage basic information related to transplant outcomes, named Brazilian National Transplant Registry (CNTx). We considered eligible all transplants performed from January 2002 and May 2012 and followed in our service, Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil. Patients were included in the study based on following characteristics: being at least 18 years old, having registered information at the database. From a total of 173 eligible patients, 03 were not included because of the age, and other 08 due insufficiency of data, resulting in a total of 162 evaluated patients. Figure 1. After looking up the database, much information was missing. The minimum data to be included in the study was: date of transplant, gender, age, type of donors, date of the last follow-up. All analyses considered data included at 30 May 2014, then with a minimum follow-up of 2 years.

The study was approved by the local Ethics in Research Committee (approval number 290/2011). All procedures follow the recommendations of The Helsinki Declaration (1964) and Declaration of Istanbul on Trafficking and Transplant Tourism (2008). For this retrospective study, formal consent was not required.

Variables and measurements

Demographic and clinical variables were all collected from the database and consisted of: age (years; by categories), gender, race (self-defined; write or other), follow-up time (years), primary cause of chronic kidney disease, type of renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis or preemptive), time on dialysis (0 vs. >0; 1-3, >3 years), number of blood transfusions (0; 1-5; >5), donor type (deceased, living), donor age (years), donor gender, HLA compatibility (identical, haplo-identical, distinct or deceased), initial immunosuppression scheme (Cyclosporine (Cya) vs. Tacrolimus (Tac); Tac plus mycophenolate vs. other), marital status (married or not), schooling (years; till 8, 8-11, >11), patient's city of residence (same vs. other of transplant center's city), distance from home to the transplant center (\leq or >100 Km), and human development index (HDI, of the city the patient lived) [19].

Acute rejection was defined on clinical grounds or biopsy-proven. Return to dialysis of more than 30 days or retransplant was accepted as graft loss. Dialysis within the seven first days after transplantation was account as delayed graft function. Patients were classified as lost of follow-up if they were transferred to other center or were absent for office visits during six consecutive months. As outcomes we defined patient, graft and death censored graft survivals at 1, 3 and 5 years.

Statistical analysis

Categorical variables were described according to their frequencies, and numerical variables were described as mean \pm standard deviation or median (minimum -maximum), after testing normality by Kolmogoroff –Smirnov. The Log-Rank test and logistic regression were used for inferential statistical analyses related to age (< and \geq 42 years), gender, race (white or not), marital status (married or not), schooling (till 8, 8-11, >11 years), number of transfusions (0; 1-5; >5), type of renal replacement therapy (dialysis or preemptive; preemptive, hemodialysis or peritoneal dialysis), time on dialysis (0 - <1; 1-3, >3 years), HLA compatibility (identical, haplo-identical, distinct or deceased), delayed graft function, initial immunosuppression scheme (Tac plus mycophenolate and other), acute rejection, distance to transplant center (\leq or >100Km) and HDI (< or \geq of transplant center city). Patient, graft and death-censored graft survivals were estimated by Kaplan-Meier curves, and association of risk factors was established by Cox regression analysis. Variables with $P < 0.20$ in the univariate analysis were included in the final multivariate model. Statistical software SPSS 19.0 (Chicago, USA) was used applying a 5% level of significance.

RESULTS

Demographics

A total 162 KT recipients were evaluated, most of which had living donors (92%), 65.9% were Caucasians, 68.5% males with a mean age of 41.8 ± 13.5 years. Most patients came from hemodialysis (74.8%), and had a median time on dialysis of 1.8 years (0-17) but 11.9% had a preemptive transplant. Almost seventy percent had

never been blood transfused. Median follow-up was 5.87 (0-11.8) years. Two thirds were married, and 46.8% had been less than 8 years on school. Only 28.8% lived in the same city of the transplant center, however most patients lived within 100 km from transplant center. Regarding the HDI of the cities where patients lived, we found a median of 0.742 (0.562-0.799) (Table 1). In the studied period, we performed a mean of 18 ± 3.5 KT per year.

Clinical characteristics

Most donors were relatives (84.7%), females (56%), with a mean age of 40.7 ± 11.5 years. As expected, the majority were HLA haplo-identical to the receptor (54.9%). The initial immunosuppressive drug was cyclosporine (52.4%) and tacrolimus (45.5%). Delayed graft function prevalence was less than 10% (Table 1).

Survival analysis

The overall graft survival was 86.9%, 83% and 77% at 1, 3, and 5 years. By censoring deaths, we could see a clear improvement to 98.1, 96.6 and 92.9% at 5 years, undoubtedly showing the effect of patient death on these results. In fact, patient survival was 88.6%, 86% and 82.9%, in 1, 3 and 5 years respectively (Table 2, Figure 2). The major cause of graft lost was patient's death (70.2%), 54.5% occurring within the first year post KT. Infections (23.4%) and cardiovascular diseases (14.9%) were the two most frequent causes of deaths (Table 3). Results from living donors KT, as it is expected, were better than with deceased grafts even not reaching statistical significance (Tables 2,4).

In univariate analysis we found recipient's age at the time of transplantation, peritoneal dialysis as renal replacement therapy were associated to a poorer patient

and graft survival. Delayed graft function was also correlated to a decreased allograft outcome, as seen in Table 4. The multivariate model for patient survival showed association again with recipient's age but deceased donor type and the immunosuppression schema composed the final model. Graft survival correlated with characteristics of the recipient (age and schooling) and with donor type. However, after censoring deaths, only delayed graft function had a significant poor influence in graft survival (Table 5).

DISCUSSION

In this retrospective study, of a low-activity KT service, involving low risk patients, we found very acceptable survival rates. However, death with functioning graft caused by infections and within the first year post transplant was the main cause of graft loss. These findings illustrate how specific are the challenges of this type of center and also show feasibility points that can be indeed overpassed.

In the studied period, our service performed 10-20 KT per year. In Brazil, which is actually the second in the absolute number of KT worldwide, 77% of all centers can be classified as small centers, like ours, performing less than fifty engraftments per year. In 2013, a third of all Brazilian KT were carried out in centers showing this profile of activity, thus contributing as a representative sample of transplanted population [10]. Our sample, young adults, Caucasian race and receiving kidney from living donors, is representative of the most of KT patients in Brazil [20]. Only recently, as of 2008, the Brazilian organ donation system became more efficient and the number of deceased KT increased and passed the KT from living donors [10,18]. In our region, the deceased donor kidneys were available only

after 2009, explaining the small percentage of KT from deceased donors in studied sample. Two other relevant characteristics of the evaluated population: a potential low immunological risk whereas mostly never been blood transfused and limited health care access, featured by the need to come to other city to be transplanted and medical followed.

Comparing our absolute numbers to the great databases, one year graft survival rates are close to CTS but inferior to UNOS and ANZDATA [2-4]. As CTS reports transplant outcomes worldwide and UNOS and ANZDATA have a more specific epidemiology pattern, we consider CTS as our best match. Looking at Brazilian Transplant Registry, which contains data from 2010-2013, accomplishing about 60% of all KT, it shows slightly better one year rates than ours, mainly with living donors (95%) [10]. The pattern of comparisons kept the same profile in three and five years outcomes. Arogundade describing results from a five small KT centers in Nigeria reported one year graft survival of 83% and even lower at 5 years (73.4%) [14]. On the other hand, Rogers et al, in a cohort of Australian patients from a small KT center, reported one year graft survivals very close to 90% and at 5 years of 80%, thus similar to our result [12]. We found only two survival reports of other small Brazilian centers [21,22]. Peres et al, in a cohort of 188, transplanted before 2001, found graft survivals of 83.6 and 75.7% in 1 and 3 years respectively, plainly worse than ours [21]. In the other study [22], which included 211 individuals, they reported only death censored graft survival. For living donors, graft survival (95.6% and 95.6%, at 1 and 3 years, respectively) were slight lower than we report, but for deceased donors their data were similar.

If we censure the deaths, the graft survivals remarkably rise; reassuring that death was the most important cause of graft loss. These deaths had happened

during the first year post transplant, the time of greater immunological risk and thus the collateral effects of excessive immunosuppression [23]. We have already studied the relationship with our immunosuppression schema and deaths by infection, but we could not find a clear correlation [24]. Despite the three more frequent cause of deaths we found in the study were already reported by others, we hypothesize the difficult to access (distance) and limited structural resources of the our KT service could be a reasonable explanation to that elevated incidence of loss by infection. However, the collected data was not able to confirm our hypothesis, as distance to the center and unfavorable socioeconomic profile, assessed by the HDI, were not associated to patient survival. To date, the short follow-up of less than ten years could explain the low frequent loss by chronic allograft injury [25,26].

After adjustments, poor patient and graft survival were related to being older than the mean age of 42 years. It is well recognized that older recipients are considered to be at a higher risk of death with a functioning graft. The risk is often reported to exist for individuals aged within the sixth or seventh decades and associated with cardiovascular burden, thus in a higher range than we found in our study [27]. However, in the two other studies of small KT services in Brazil, being older than 40 years old was also a risk factor to a decreased graft survival, which could be explained by potential unfavorable social and economic conditions of the area the patients live as well the coexistence of endemic diseases [21,22]. Even less than 10% of all, recipients of deceased donors performed worse. Deceased donor KT usually results in a more complicated management, named by necessity of dialysis after KT, increased risk for acute rejections, many immunosuppression adjustments. Ischemia-reperfusion injury and the more intense alloimmune response are also determinants of a reduced graft survival of deceased donor kidneys [27,28]. Delayed

graft function, a consequence of the ischemia-reperfusion injury, was the only parameter in the final model of graft survival after censoring deaths, highlighting its deleterious effect even in this cohort composed in its majority of living donors [22,27,28]. Many classical correlates, like HLA compatibility, number of transfusions, acute rejection, immunosuppression schema failed to influence graft survival. The limited number of patients could be a reasonable explanation. The significant association of a higher average education than the mean of the sample, between 8-11 years of education, with the risk for graft loss may be related to a higher prevalence of non-adherence a well known risk factor for worse allograft outcomes [29]. In another study of our group, in a subgroup of this cohort, applying a sensitive methodology, we found higher non-adherence rates to immunosuppressives in recipients of better cultural and socioeconomic profile [30].

As limitations of this study, we report data from a single center, and mainly evaluated living donor KT. Even sharing the major characteristics of small centers and of Brazilian transplant population [20,21,22], studies involving many centers and from different geographic regions are interesting to be held. Otherwise, even of a low activity center, it is a broad political recommendation of Brazilian Association for Organ and Tissue Transplantation (ABTO) to registry key KT outcome information, in order to provide critical evaluation of the transplant programs. This data should direct the financial resources application by the government, in a scenario of restricted budget [18]. We also faced the paucity of some data as a consequence of incomplete and careless medical charts filling. This finding highlights the need of better practices of registry as a key result of the study, and the necessity of changing our clinical routine.

In conclusion, we observed, in this retrospective study evaluating a low activity transplant center, patient and graft survival are closer to national and international rates. Early patient's death, in the first year post KT, was the major cause of graft loss and factors associated of increased risk of worse outcomes were related to deceased donors KT and a very specific demographic profile - higher average schooling. These results reinforce the importance of this kind of KT service and give insights to guide efforts to limit the suboptimal aspects and further increase the number of KT performed with better graft outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

Luciane Senra de Souza Braga was granted by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and by Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN). This study was developed at Federal University of Juiz de Fora, Brazil.

REFERENCES

1. Gordon EJ, Ladner DP, Caicedo JC, Franklin J. (2010) Disparities in kidney transplant outcomes: a review. *Semin Nephrol* 30: 81-89. doi:10.1016/j.semnephrol.2009.10.009.
2. Opelz G, Döhler B, Ruhlenstroth A et al (2013) The Collaborative Transplant Study Registry. *Transplant Rev* 27(2):43-45 doi: 10.1016/j.trre.2013.01.004.
3. McDonald SP, Russ GR (2013) Australian Registries – ANZDATA and ANZOD. *Transplant Rev* 27(2):46-49. doi: 10.1016/j.trre.2013.01.003.

4. Leppke S, Leighton T, Zaun D et al (2013) Scientific Registry of Transplant Recipients: collecting, analyzing, and reporting data on transplantation in the United States. *Transplant Rev* 27(2):50-56. doi: 10.1016/j.trre.2013.01.002.
5. Pisoni RL, Yong EW, Dykstra Dm et al (2002) Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPs. *Kidney Int* 61(1):305-16
6. Robinson BM, Port FK (2009) International hemodialysis patient outcomes comparisons revisited: the role of practice patterns and other factors. *Clin J Am Soc Nephrol* 4 (Suppl 1):S12-7. doi: 10.2215/CJN.04720709.
7. Morris PJ, Monaco AP (2003) Geographic disparities in access to organ transplant. *Introduction. Transplantation* 76(9):1383. doi: 10.1097/01.TP.0000090280.25184.6F
8. Ojo AO, Morales JM, Gonçalves-Molina M et al (2012) Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant* 28(1):213-220. doi: 10.1093/ndt/gfs287
- 9. Gondos A, Döhler B, Brenner and Opelz G (2013) Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-Term Outcomes. *Transplantation* 95(2):297-274. doi: 10.1097/TP.0b013e3182708ea8.**
10. Associação Brasileira De Transplante De Órgãos (2012) Registro Brasileiro de Transplantes (Brazilian Transplant Registry). Available in: < www.abto.org.br/rbt >. Accessed 20 February 2015.

11. UNOS - United Network for Organ Sharing. <http://www.unos.org/>. Accessed 05 December 2014.
12. Rogers NM, Lawton PD, Shtangey V et al (2007) Northern Australian kidney transplant unit: A viable option? *Nephrology* 12(3): 308-313. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00798.x
13. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, et al (2004) Living Kidney Transplantation: A Starting Experience. *Transplant Proc* 36(3):475-478. Doi:10.1016/j.transproceed.2004.02.005
14. Arogundade FA (2013) Kidney transplantation in a low-resource setting: Nigeria experience. *Kidney Int Suppl* 3(2):241-245. Doi:10.1038/kisup.2013.23
15. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA et al (2014) OPTN/SRTR_2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 14 (Suppl 1):11-44. doi: 10.1111/ajt.12579.
16. Garcia GG, Harden P, Chapman J, World Kidney Day Steering Committee 2012. (2012) ~~The global role of kidney transplantation.~~ *J Nephrol* 25(1):1-6. doi: 10.5301/jn.5000113.
17. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr et al (2011) Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol* 33(4):472-484. doi: 10.1590/S0101-28002011000400014.
18. Silva HT Jr, Felipe CR, Abbud-Filho M et al (2011) The emerging role of Brazil in clinical trial conduct for transplantation. *Am J Transplant* 11(7):1368-1375. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03564.x.

19. <http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-Municipios-2010.aspx>.

Accessed 05 December 2014.

20. Medina-Pestana JO (2006) Organization of a high-volume kidney transplant program - the "assembly line" approach. *Transplantation* 81(11):1510-1520. doi:10.1097/01.tp.0000214934.48677.e2.

21. Oliveira MIG, Santos MAS, Filho NS (2012) Análise da sobrevida e fatores associados à mortalidade em receptores de transplante renal em Hospital Universitário no Maranhão. *J Bras Nefrol* 34(3):216-225. doi:10.5935/0101-2800.20120002.

22. Peres LAB, Ann HK, Camargo MTA et al (2003) Análise da sobrevida de enxertos e receptores de 188 transplantes renais realizados na cidade de Cascavel, PR. *J Bras Nefrol* 25(3):133-141.

23. Halloran PF (2004) Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 351(26): 2715-2729. doi:10.1056/NEJMra033540.

24. *Pinheiro HS, Silveira STC, Carminatti M et al (2012) Excessive Immunosuppression in kidney transplant Patients: Prevalence and Outcomes. Transplant Proc 44(8):2381-2383. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.137*

25. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B (2004) Long-term renal allograft survival: Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 4(8):1289-1295. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00515.x

26. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU (2010) Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 11 (3): 450-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x.
27. Legendre C, Canaud G, Martinez F (2014) Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 27(1):19-27. doi: 10.1111/tri.12217.
28. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al (2005) Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA* 294(21):2726-2733. doi:10.1001/jama.294.21.2726.
29. Butler JA, Roderick P, Mullee M et al (2004) Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 77(5): 769-776.
30. Pinheiro HS, Marsicano E, Fernandes N et al (2013) Risk Factors to Non-Adherence in Kidney Transplantation Patients Applying Triangulation Methodology in a Universal Access Medication Health System. *Am J Transplant*. 13(S5): 273-274.

TABLES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the sample - all consecutively transplanted patients, from January 2002 to May 2012, N=162.

	% */ Mean \pm SD/ Median
Age (years)	41.8 \pm 13.5
Age by categories	
18 to <35	34.6 (56/162)
35 to <50	33.3 (54/162)
50 to <65	26.5 (43/162)
>65	5.6 (09/162)
Male gender	68.5 % (111/162)
White race	65.9 % (91/138)
Follow-up time (years)	5.87 (0-11.8)
Primary cause of chronic kidney disease	
Glomerulonephritis	48.7 (55/113)
Hypertensive	31.0 (35/113)
Diabetes	3.5 (04/113)
Other	16.8 (19/113)
Type of renal replacement therapy	
Preemptive	11.9 % (19/159)
Hemodialysis	74.8 % (119/159)
Peritoneal dialysis	13.2 % (21/159)
Time on dialysis (years)	1.81 (0-17)
Categories of time on dialysis (years)	
0 - < 1	28.2 % (42/149)
1 - 3	42.3 % (63/149)
>3	29.5 % (44/149)
Number of blood transfusions	
Zero	69.4 % (100/144)
1-5	27.1 % (39/144)
> 5	3.5 % (05/144)

Donor type	
Living	92.0 % (149/162)
Living, related	84.7 % (116/137)
Living, unrelated	14.3 % (21/137)
Deceased	8.0 % (13/162)
Donor age (years)	40.7 ± 11.5
Donor gender, female	56.0 (84/150)
HLA Compatibility	
Identical	14.8 % (24/162)
Haplo-identical	54.9 % (89/162)
Distinct	22.2 % (36/162)
Deceased	8.0 % (13/162)
Initial immunosuppression scheme	
Tacrolimus	45.5 % (65/143)
Tacrolimus + Mycophenolate	40.6 % (58/143)
Cyclosporine	52.4 % (75/143)
Other drugs	2.1 % (03/143)
Married	66.3 % (63/95)
Schooling (years of study)	
Till 8	46.8 % (58/124)
8 to 11	33.9 % (42/124)
> 11	19.4 % (24/124)
Patient's city of residence	
Same city of transplant center	28.8 % (44/157)
Other	71.2 % (113/157)
Distance from home to the transplant center (Km)	78.8 (0 – 460)
Categories of distance to transplant center	
0 - ≤100 km	53.7 % (82/153)
>100 km	46.3 % (71/153)
Human development index [#]	0.742 (0.562 – 0.799)
Acute rejection	4.9 (08/162)
Delayed graft function	9.3 (15/162)

*For some variables data were not available for all 162 patients. The number in parenthesis shows the absolute number of the variable over the total available number.

Human development index of city the patient lived.

^a Data are shown in frequencies, mean \pm standard deviation (SD) or median (minimum - maximum) whenever appropriated. Normality was tested by Kolmogoroff –Smirnov test.

Table 2- Survival rates of the 162 studied kidney transplant patients.

	1 year	3 year	5 year
<i>All patients</i>			
Patient	88.6	86.0	82.9
Graft	86.9	83.0	77.0
Graft, death censored	98.1	96.6	92.9
<i>Living donors</i>			
Patient	89.1	86.9	83.7
Graft	87.8	84.3	78.0
Graft, death censored	98.6	97.0	93.3
<i>Deceased donors</i>			
Patient	83.3	75.0	-
Graft	76.9	69.2	-
Graft, death censored	92.3	92.3	-

^a Survivals were calculated by Kaplan-Meier method.

Table 3. Causes of allograft loss of the studied sample of 162 kidney transplant patients.

	% / Median
Total	29.0 (47/162)
Death with a functioning graft	70.2 (33/47)
Chronic allograft injury	19.1 (14/47)
Technical causes (venous thrombosis)	6.4 (03/47)
Other*	4.3 (02/47)
Causes of death	
Infection	33.3 (11/33)
Cardiovascular	21.2 (07/33)
Cancer	21.2 (07/33)
Undetermined	12.1 (04/33)
Deaths in first year	54.5 (18/33)
Time to the death (months)	5.6 (0-142)

*Other causes: 01 glomerulonephritis de novo, 01 acute rejection.

^a Data are shown in frequencies or median (minimum - maximum) whenever appropriated. Normality was tested by Kolmogoroff –Smirnoff test.

Table 4. Univariate analysis for recipient mortality, graft loss and for death-censored graft loss.

	N° of patients	P value		
		Patient	Graft	Graft, death-censored
Recipient's age	162	0.009	0.020	0.803
Gender	162	0.709	0.964	0.509
Race	138	0.138	0.952	0.428
Marital status	95	0.344	0.503	0.859
Schooling	124	0.081	0.122	0.460
Blood transfusions	144	0.685	0.227	0.202
Type of renal replacement therapy	159	0.008	0.012	0.764
Time on dialysis	159	0.143	0.068	0.358
HLA compatibility	162	0.112	0.073	0.681
Living vs. deceased donor	149	0.349	0.218	0.377
Delayed graft function	162	0.083	<0.001	<0.001
Initial immunosuppression	143	0.114	0.130	0.755
Acute rejection	162	0.774	0.871	0.424
Distance to transplant center	153	0.694	0.219	0.097
HDI	160	0.703	0.238	0.120

^a Variables were categorized as follows: age (\geq and $<$ 42 years), gender (female or male), race (white or not), marital status (married or not), schooling (8-11, till 8, $>$ 11 years), number of transfusions ($>$ 5, 0, 1-5;), type of renal replacement therapy (peritoneal dialysis, hemodialysis or preemptive.), time on dialysis ($>$ 3, 1-3, 0 - $<$ 1 years), HLA compatibility (deceased, distinct, haplo-identical or identical), delayed graft function, initial immunosuppression scheme (Tac plus mycophenolate and

other), acute rejection, distance to transplant center (>100 or \leq Km) and HDI ($<$ or \geq of transplant center city).

^b Kaplan-Meier curves, the Log-Rank test and logistic regression were used for inferential statistical analyses.

Table 5. – Multivariate analysis by Cox regression for recipient mortality, graft loss and for death-censored graft loss.

Patient	HRR	IC _{95%}	p-value
Recipient's age \geq 42 years	9.62	2.11 - 43.84	0.003
Deceased donor	17.18	1.05– 282.26	0.046
Initial immunosuppression scheme, different from Tac plus Mycophenolate	5.03	1.07 – 23.66	0.041
Graft			
Recipient's age \geq 42 years	3.94	1.39 -11.13	0.010
Deceased donor	11.41	1.20– 108.35	0.034
Schooling (8-11years)	4.96	1.01 – 24.32	0.048
Graft, death-censored,			
Delayed graft function	7.38	2.07 – 26.29	0.002

^a Cox regression model looking at patient, graft or graft after censoring deaths survivals.

^b Death analysis was adjusted for race (white or not), type of renal replacement therapy (peritoneal dialysis or other), time on dialysis (\geq 3 years or $<$), delayed graft function, schooling (8-11 or other). For allograft loss, we adjusted for type of renal replacement therapy (peritoneal dialysis or other), time on dialysis (\geq 3 years or $<$), initial immunosuppression scheme (other than Tac plus mycophenolate or Tac plus mycophenolate). For death-censored graft loss the adjustments were for delayed graft function, number of transfusions ($>$ 5 or other), distance to transplant center ($>$ or \leq 100Km), HDI ($<$ or \geq of transplant center city).

FIGURES

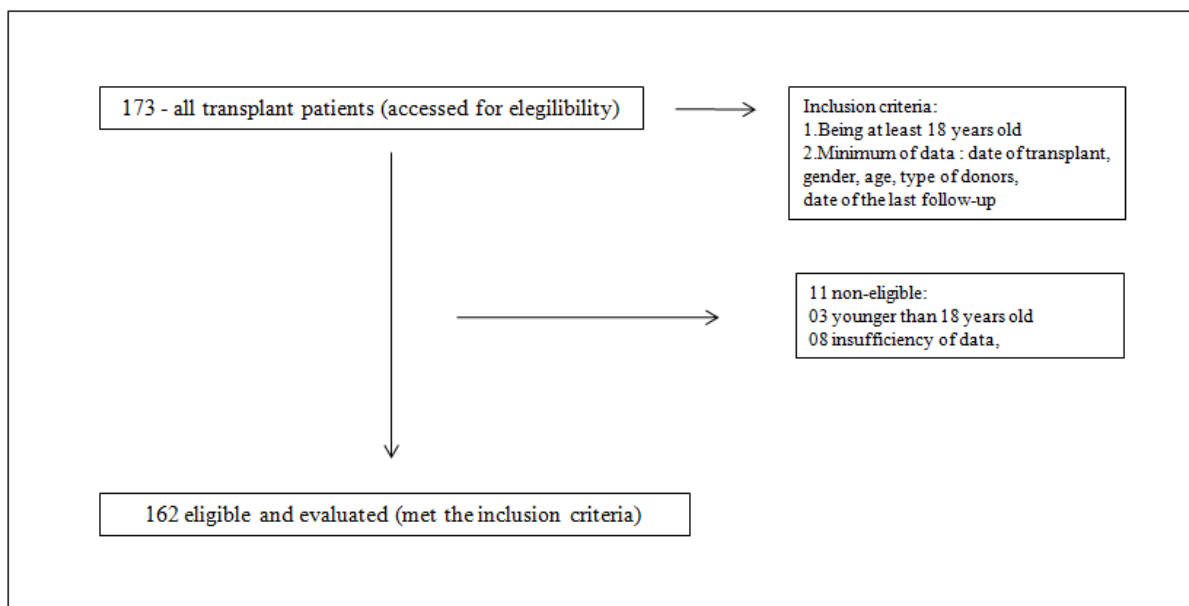


Figure 1. Sample flow chart.

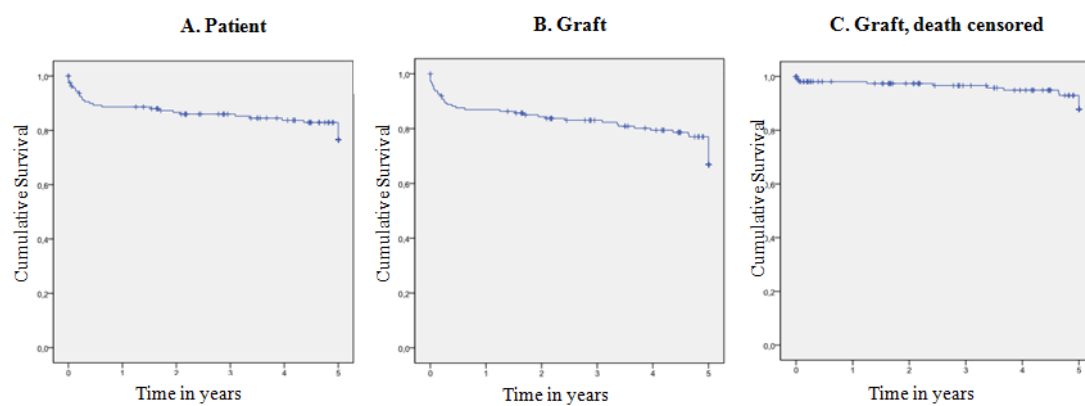


Figure 2. Kaplan–Meier survival curves for 1, 3 and 5 years post kidney transplant. A: Patient survival; B: Graft survival and C: Death-censored graft survival. All patients transplanted from 2002-2012.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento dos resultados do nosso serviço proporciona segurança em relatar a nossa experiência. Desenvolvemos neste trabalho as etapas necessárias para imputar dados dos registros físicos dos prontuários para banco de dados virtual específico, e posterior análise das sobrevidas do paciente e do enxerto dos pacientes atendidos e acompanhados pelo NIEPEN-UFJF. Reconhecemos que a população estudada possui uma característica peculiar, visto que a maioria dos transplantes foram com doador vivo, e, portanto, com baixo risco imunológico.

Dessa forma esperávamos, desde o início, que os resultados encontrados seriam considerados satisfatórios. Porém o processo revelou os pontos no processo em que precisamos aprimorar em nossa prática e que de forma incontestemente precisamos melhorar a qualidade dos nossos registros. Porém, esperamos que relatar nossa experiência possa encorajar outros serviços para também relatarem suas experiências.

Mais que descrever os resultados, este estudo demonstrou o quanto é importante o registro do acompanhamento não só em prontuário físico. Há necessidade de imputar os dados em banco de dados virtual o que facilitaria a avaliação, e, a qualquer momento, compará-lo com os dados nacionais e internacionais. Portanto, os resultados reforçam que a baixa atividade transplantadora está associada a bons resultados.

9 CONCLUSÕES

Assim esta coorte era composta predominante por pacientes jovens, que tiveram seus enxertos doados por doador vivo, permaneceram pouco tempo em terapia renal substitutiva e dois terços da mostra residem fora da cidade do serviço transplantador.

A sobrevida do paciente foi associada a idade do paciente maior que a média, ao doador falecido e a esquema imunossupressor sem tacrolimo e micofenolato. Por outro lado a sobrevida do enxerto foi associada a características do doador, idade e escolaridade superior a da média, e também ao doador falecido. Porém após a censura dos óbitos só a função retardada do enxerto foi importante.

Portanto concluímos com este estudo que as sobrevidas do paciente, do enxerto e do enxerto com óbito censurado, de 1, 3 e 5 anos, foram próximas as relatadas em bases de dados nacionais e internacionais. A principal causa de perda do enxerto foi o óbito que ocorreu no primeiro ano pós-transplante.

Mesmo tendo uma coleta dos dados dos prontuários limitada devido a baixa qualidade dos registros, conseguimos estruturar um banco de dados com as informações básicas sobre a população transplantada, que permitem consultas futuras;

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Imunologia celular e molecular**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 544 p.

AKBAR, S. A. et al. Complications of renal transplantation. **Radiographics**, Oak Brook, v. 25, n. 5, p. 1335-1356, Sep/Oct 2005.

ALBERÚ, J.; URREA. E. M. Immunosuppression for kidney transplant recipients: current strategies. **Revista de investigación clínica**, Ciudad del México, v. 57, n. 2, p. 213-224, Mar/Apr 2005.

ASSIS, F. N. **Esperando um coração**: doação de órgãos e tecidos no Brasil. Pelotas: EdUFPel, 2000. 165 p.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Registro brasileiro de transplantes**, São Paulo, ano 15, n. 4, p. 3-46, jan./dez. 2009. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2009/1.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Registro brasileiro de transplantes**, São Paulo, ano 17, n. 4, p. 5-35, jan./dez. 2011. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2011/RBT-2011-ANUAL-PARCIAL.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2012.

ÁVILA, C. A. L. et al. Long-term outcome of renal transplantation at a university center in Rio de Janeiro between 1975 and 2000. **Transplantation proceedings**, New York, v. 36, n. 4, 865-867, May 2004.

AXELROD, D. A. et al. The interplay of socioeconomic status, distance to center, and interdonor service area travel on kidney transplant access and outcomes. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 5, n. 12, p. 2276-2288, Dec 2010.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, jan./mar. 2011.

BRASIL. Lei n. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 5 fev. 1997. Seção 1, p. 2191.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 out. 2009. Seção 1, p. 77.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório n. 35:** Pesquisa de fração C4d e imunoglobulina para tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos no transplante renal. Brasília: CONITEC, 2012. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Imonuglobulina-final.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2014.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil, 1988**. Belo Horizonte: Assembleia Legislativa do Estado de Minas Gerais, 2014.

BUTLER, J. A. et al. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. **Transplantation**, Hagerstown, v. 77, n. 5, p. 769-776, Mar 2004.

CAMPAGNARI, J. C. Complicações cirúrgicas do transplante renal. In: NORONHA, I. L.; MANFRO, R. C.; SILVA FILHO, A. P. **Manual de transplante renal**. Barueri: Manole, 2007. cap. 7. p. 82-89.

CARVALHO, M. F. C. **Transplante renal:** fatores clínicos associados à piora tardia da função do enxerto - experiência de 10 anos na faculdade de medicina de Botucatu. 2000. Tese (Doutorado em Fisiopatologia em Clínica Médica)– Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2000.

CEPEDA, P. A. et al. Infeccion urinaria temprana en trasplante renal factores de riesgo y efecto en la sobrevida del injerto. **Medicina**, Buenos Aires, v. 65, n. 5, p. 409-414, sept./oct. 2005.

COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY. **Outcome graphs:** sample graphs. [201]. Disponível em: <<http://cts.med.uniheidelberg.de/>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

COLLINS, A. J. et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. **American journal of kidney diseases**, Philadelphia, v. 55, n. 1, p. S1-420, Jan 2010. Supplement 1.

CORRÊA, J. R. M. et al. Efeito a longo prazo da infecção pelos vírus das hepatites B e C na sobrevida de indivíduos transplantados renais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 389-394, 2003.

DANOVITCH, G. M. Immunossuppressive medication an protocols. In: DANOVITCH, G. M. **Handbook of kidney transplantation**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 72-134.

DIMATTEO, M. R. et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. **Medical care**, v. 40, Hagerstown, n. 9, p. 794-811, Sep, 2002.

DJAMALI, A. et al. Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 1, n. 4, p. 623-640, Jul 2006.

DURO-GARCIA, V. (Ed.); MEDINA-PESTANA, J.; SANTIAGO-DELPIN, E. **Latin America transplantation report 2009**. São Paulo: ABTO/The Transplantation Society of Latin America and the Caribbean, 2009.

EGLI, A. et al. Cytomegalovirus and polyomavirus BK postransplant. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 22, p. viii72-viii78, Sep 2007. Supplement 8.

Evans, Roger W., et al. "Cost-related immunosuppressive medication nonadherence among kidney transplant recipients." **Clinical Journal of the American Society of Nephrology** 5.12 (2010): 2323-2328.

FELLSTRÖM, B. et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 5, n. 8, p. 1986-1991, Aug 2005.

FERNÁNDEZ-FRESNEDO, G. et al. Progression factors in chronic kidney disease. Non-immunological mechanisms. **Nefrología**, Madrid, v. 29, p. 16-24, 2009. Supplement 1.

FISHMAN, J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 357, n. 25, p. 2601-2614, Dec 2007.

FOLEY, R. N.; COLLINS, A. J. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 18, n. 10, p. 2644-2648, Oct 2007.

FURIAN, L. et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in dual kidney transplantation from elderly donors. **Clinical transplantation**, Copenhagen, v. 21, n. 1, p. 57-62, Jan/Feb 2007.

GALANTE, N. Z. et al. Rejeição aguda como fator de risco para sobrevida e sua incidência reduzida por ciclosporina entre HLA-idênticos. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 12-19, 2002.

GARG, J. et al. Social adaptability index predicts kidney transplant outcome: a single-center retrospective analysis. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 27, n. 3, p. 1239-1245, 2012.

GILL, J. S. Potential advantages and limitations of applying the chronic kidney disease classification to kidney transplant recipients. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 6, n. 12, p. 2821-2826, Dec 2006.

GONDOS, A. et al. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. **Transplantation**, Hagerstown, v. 95, n. 2, p. 267-274, Jan 2013.

GORDON, E. J. et al. Disparities in kidney transplant outcomes: a review. **Seminars in nephrology**, Philadelphia v. 30, n. 1, p. 81-89 Jan 2010.

HARADA, K. M. et al. Fatores de Risco Associados à Perda do Enxerto e Óbito Após o Transplante Renal. **Jornal brasileiro de transplantes**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 213-220, jul./set. 2008.

IANHEZ, L.E. et al. Hepatopatia como causa de óbito pós-transplante renal. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 138-142, 1997.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Sinopse do censo demográfico 2010**: Brasil – Domicílios particulares permanentes, por classes de rendimento nominal mensal domiciliar per capita, segundo as Grandes Regiões e as Unidades da Federação. Rio e Janeiro: IBGE, 2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=P21&uf=00>. Acesso em 10 dez. 2012.

KAHAN, B. D. Cyclosporine. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 321, n. 25, p. 1725-1738, Dec 1989.

KAHAN, BD, Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. The Rapamune US Study Group. **Lancet** 2000;356:194.

KAYLER, L.K.; SRINIVAS, T. R.; SCHOLD, J. D. Influence of CIT-induced DGF on Kidney Transplant Outcomes. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 11, n. 12, p. 2657-2664, Dec 2011.

KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary KDIGO guideline for kidney transplant recipients. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 9, p. S5-S15, 2009. Supplement 3.

LAMB, D. **Transplante de órgãos e ética**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos/ Hucitec, 2000.

MACÁRIO, F.; FILIPE, R. **Actividade da transplantação em Portugal**. 2010. Disponível em: <http://www.spt.pt/download/Transplantacao_em_Portugal_Estatisticas20140113211346.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2012.

MARCÉN, R. et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. **Transplantation**, Hagerstown, v. 87, n. 9, p. 1340-1346, May 2009.

MARCÉN, R.; TERUEL, J. L. Patient outcomes after kidney allograft loss. **Transplantation reviews**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 62-72, Jan 2008.

MATTHEW, R. W.; RAVINDER, K. W. Minimizing the Risk of Chronic Allograft Nephropathy. **Transplantation**, Hagerstown, v. 87, n. 8, p. S14-S18, Apr 2009. Supplement.

McANULTY, J. F. Hypothermic organ preservation by static storage methods: Current status and a view to the future. **Cryobiology**, New York, v. 60, n. 3, p. S13-S19, Jul 2010. Supplement.

MEDINA-PESTANA, J. O. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 472-484, out./dez. 2011.

MENG, S.; JIAMEI, L. Management of tongue cancer in the patient who is systemically immunosuppressed: a preliminary report. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, St. Louis, v. 90, n. 6, p. 689-693, Dec 2000.

MURRAY, J. E. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 11, n. 3, p. 419, Mar 2011.

NANKIVELL, B. J.; ALEXANDER, S. I. Rejection of the kidney allograft. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 363, n. 15, p. 1451-1462, Oct 2010.

NANKIVELL, B. J.; CHAPMAN, J. R. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. **Transplantation**, Hagerstown, v. 81, n. 5, p. 643-654, Mar 2006.

NANKIVELL, B. J.; KUYPERS, D. R. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. **Lancet**, London, v. 378, n. 9800, p. 1428-1437, Oct 2011.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American journal of kidney diseases**, Philadelphia, v. 39, p. S1-S266, 2002. Supplement 1.

NEIPP, M.; JACKOBS, S.; KLEMPNAUER, J. **Langenbeck's archives of surgery**, Berlin, v. 394, n. 1, p. 1-16, Jan 2009.

NORONHA, I. L.; MANFRO, R. C.; SILVA FILHO, A. P. **Manual de transplante renal**. São Paulo: Manole, 2007. 395 p.

OJO, A. O. et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. **Nephrology, dialysis, transplantation**, Oxford, v. 28, n. 1, p. 213-220, Jan 2013.

OJO, A. O. et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. **Transplantation**, Hagerstown, v. 63, n. 7, p. 968-974, Apr 1997.

OJO, A. O. et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. **Transplantation**, Hagerstown, v. 69, n. 11, p. 2405-2409, Jun 2000.

OJO, A. O. Expanded criteria donors: process and outcomes. **Seminars in dialysis**, Cambridge, v. 18, n. 6, p. 463-468, Nov/Dec 2005.

OLIVEIRA, M. I. G.; SANTOS, A. M. S.; SALGADO FILHO, N. Análise da sobrevida e fatores associados à mortalidade em receptores de transplante renal em Hospital Universitário no Maranhão. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 216-225, jul./set. 2012.

OPELZ, G.; DÖHLER, B. Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 12, n. 11, p. 3031-3038, Nov 2012.

ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK AND SCIENTIFIC REGISTRY of Transplant Recipients 2010 Data Report. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 12, p. 1-156, Jan 2012. Supplement 1.

PADIYAR, A.; AKOUM, F. H.; HRICIK, D. E. Management of the kidney transplant recipient. **Primary care**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 433-450, Sep 2008.

PALÁCIOS-J., J. M. et al. Influencia de histocompatibilidad HLA en sobrevida de injerto renal: análisis de 135 casos. **Revista chilena de cirugía**, Santiago, v. 54, n. 3, p. 231-234, jun. 2002.

PASCUAL, M. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. **New England journal of medicine**, Boston, v. 346, n. 8, p. 580-590, Feb 2002.

PERES, L. A. B. et al. Análise da sobrevida de enxertos e receptores. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 133-141, jul./ set. 2003.

PINHEIRO, H.S. et al. Prevalência de doença renal crônica em pacientes transplantados renais. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 95, 2004.

RAMA, I.; GRINYÓ, J. M. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. **Nature reviews. Nephrology**, London, v. 6, n. 9, p. 511-519, Sep 2010.

ROMÃO JÚNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 1-3, jul./set. 2004. Suplemento 1.

GARCIA VD.; MEDINA PESTANA JO.;IANHEZ LE. História dos Transplantes no Brasil. In:**Transplantes de órgãos e tecidos**. Valter Duro Garcia, Mario Abud Filho, Jorge Neumann, José O. Medina Pestana. 2ª edição. São Paulo Segmento Farma, 2006.

SAGEDAL, S. et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 2, n. 9, p. 850-856, Oct 2002.

SALMELA, K. et al. Renal transplantation. In: HARJULA, A.; HOCKERSTEDT, K.; IKONEN, T. **Atlas of clinical transplantation**. Helsinki: Recallmed, 1995. p. 69.

SALOMÃO, A. Imunossupressão em TxR de adultos: Conceitos básicos e Aplicação clínica. **Prática Hospitalar**, São Paulo, v. 52, n. 5, p. 177-182, jul./ago. 2007.

SAMAAN, F. et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease after renal transplantation. **Transplantation proceedings**, New York, v. 43, n. 7, p. 2587-2591, Sep 2011.

SESSO, R. et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. **International journal of technology assessment in health care**, Cambridge, v. 6, n. 1, p. 107-114, 1990.

SILVA JÚNIOR, H. T. et al. The emerging role of Brazil in clinical trial conduct for transplantation. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 11, n. 7, p. 1368-1375, Jul. 2011.

SILVA, P. A.; MATOS, A. C. C. Nefropatia crônica del transplante. In: NORONHA, I. L.; MANFRO, R. C.; SILVA FILHO, A. P. **Manual de transplante renal**. Barueri: Manole, 2007. cap. 23. p. 290-298.

SINGER, J.; GRITSCH, H. A.; ROSENTHAL, J. T. The Transplant operation and its surgical complications. In: DANOVIATCH, G. M. **Handbook of kidney transplantation**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. cap. 7. p. 193-211.

SINGH, N.; PIRSCH, J.; SAMANIEGO, M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. **Transplantation reviews**, Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 34-46, Jan 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. **Transplante renal**: indicações contra-indicações. [S.l.]: AMB; CFM, 2006. (Projeto Diretrizes).

SOCIEDADE PORTUGUESA DE TRANSPLANTAÇÃO. Disponível em: <<http://www.spt.pt/site/desktop/>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

SOLEZ, K. et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic a llograft nephropathy ('CAN'). **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 7, n. 3, p. 518-526, Mar 2007

SOLEZ, K. et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 8, n. 4, p. 753-760, Apr 2008.

TAKEMOTO, S. K. et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in slid organ transplantation. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 4, n. 7, p. 1033-1041, Jul 2004.

TANTRAVAHU, J.; WOMER, K. L.; KAPLAN, B. Why hasn't eliminating acute rejection improved graft survival? **Annual review of medicine**, Palo Alto, v. 58, p. 369-385, 2007.

TÁVORA, E. R. F. et al. Transplante renal: registro do primeiro caso em Minas Gerais. In: FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. **Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**. Belo Horizonte: UFMG, 1977. p. 105-113. Disponível em: <<http://www.medicina.ufmg.br/anais/anais1975.php>>. Acesso em: 13 nov. 2012.

TEDESCO-SILVA JÚNIOR, H.; PRISMISH, G. Everolimo e seu potencial no transplante renal. **Jornal brasileiro de transplantes**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 630-634, out./dez. 2006.

TERASAKI, P. I. Cold ischemia time – time to rethink the risk for kidneys? **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 11, n. 12, p. 2551-2552, Dec 2011.

THE AUSTRALIA AND NEW ZEALAND DIALYSIS AND TRANSPLANT REGISTRY. **Thirty fourth annual report**. 2011. Disponível em: <http://www.anzdata.org.au/v1/report_2011.html>. Acesso em: 10 jan. 2013.

TONELLI, M. et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 11, n. 10, p. 2093-2109, Oct 2011.

TRAYNOR, C. et al. Twenty-year survivors of kidney transplantation. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 12, n. 12, p. 3289-3295, Dec 2012.

UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING. **Donation and transplantation: data reports**. c2014. Disponível em: <<http://www.unos.org/donation/index.php?topic=data>>. Acesso em: 15 dez. 2014.

VASCONCELOS, M. S. F. et al. O transplante renal no hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Revisão de 380 transplantes. **Jornal brasileiro de trasplantes**, São Paulo, v. 1, p. 71-83, 1998.

WATT, K. D. S. et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 10, n. 6, p. 1420-1427, Jun 2010.

WOLFE, R. A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. **he New England journal of medicine**, Boston, v. 341, n. 23, p. 1725-1730, Dec 1999.

WOLFE, R. A. et al. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1998-2007. **American journal of transplantation**, Hoboken, v. 9, n. 4, p. 869-878, Apr 2009. Part 2.

WOOD, K. J.; GOTO, R. Mechanisms of rejection: current perspectives. **Transplantation**, Hagerstown, v. 93, n. 1, p. 1-10, Jan 2012.

<http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-Municipios-2010.aspx>. Accessed 05 December 2014.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Página 1 de 3



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU/CAS/UFJF

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Parecer nº 290/2011

Protocolo CEP-UFJF: 129-420-2011 **FR:** 462543 **CAAE:** 1880.0.000.420-11**Projeto de Pesquisa:** Transplante renal - Resultados da coorte dos pacientes acompanhados pelo Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN - UFJF)**Versão do Protocolo e Data:** 13 de Setembro de 2011**Grupo:** III**Pesquisador Responsável:** Luciane Senra de Souza Braga**Pesquisadores Participantes:** Hélady Sanders Pinheiro**TCLE:** Solicitação de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Instituição:** Fundação Instituto Mineirio de Estudos e Pesquisa em Nefrologia**Matéria para análise:** Folha de Rosto, Projeto de Pesquisa, Solicitação de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Orçamento Financeiro e Comprovante de currículo dos pesquisadores envolvidos**Sumário/comentários do protocolo:**

Justificativa: O Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN) acompanha pacientes transplantados no Hospital Universitário e no Hospital Dr. João Felício, sendo que este iniciou atividades em 2002 e realizou até 2010 154 TxR. Este serviço é localizado fora do âmbito das capitais, tem recursos limitados, podemos ainda pelo número de transplantes anuais, classificá-lo como de baixa atividade transplantadora. Por outro lado ele se assemelha a maioria dos serviços transplantadores do Brasil, que realiza uma média de 18 transplantes por ano (ABTO, 2010).

Existe, portanto, a necessidade em se procurar aumentar o número de transplantes realizados e o governo tem regulamentado portarias e se empenhado em campanhas para doações de órgãos a fim de otimizar os transplantes. Temos que transplantar e ter condições de acompanhar a evolução deste transplante. No entanto, é necessário conhecer o serviço para avaliar e tomar decisões. Por isso reconhecemos a importância de saber como está o acompanhamento dos pacientes transplantados renais, quais são as causas mais comuns de perda do paciente e enxerto, e qual é a sobrevida dos nossos pacientes e do enxerto. Cientes destes dados podemos comparar com os resultados nacionais e internacionais e avaliar o contexto local para aprimoramento do serviço de TxR.

A expansão de conhecimentos e experiência são responsáveis para a melhora progressiva dos resultados, assim, analisar e divulgar os nossos resultados estarão beneficiando a pesquisa uma vez que outros serviços com baixa atividade transplantadora poderão compartilhar e melhorar a assistência prestadas aos seus pacientes para assim utilizar os subsídios que são empregados pelo Governo Federal em benefício a população transplantada.

Objetivo:

- Avaliar os resultados do TxR da coorte de pacientes acompanhada pelo NIEPEN-UFJF no período de 2000 a 2010.
- Caracterizar a população transplantada neste serviço.
- Calcular as sobrevidas do paciente e do enxerto.

- Descrever fatores que interferem na sobrevida do paciente e do enxerto.

Metodologia: A amostra desta pesquisa será composta de indivíduos submetidos ao transplante renal e acompanhados no ambulatório de pós-transplante renal do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN-UFJF). NIEPEN – UFJF acompanha os pacientes transplantados no Hospital Universitário e no Hospital Dr. João Felício. Serão estudados todos os indivíduos, de ambos os sexos, de diversas faixas etárias, que foram submetidos ao transplante renal no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, avaliados no período de dezembro de 2011 a fevereiro de 2012.

Os dados de identificação do receptor e doador do rim serão mantidos em sigilo em todas as apresentações e publicações provenientes deste estudo. Importante salientar que não haverá nenhum tipo de exposição que cause qualquer dano ou prejuízo ao indivíduo transplantado e/ou seus familiares.

Por se tratar de um estudo onde as informações serão obtidas através de dados secundários, estamos solicitando a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Trata-se de uma coorte retrospectiva, baseada em pesquisa no prontuário do NIEPEN-UFJF. Os dados originários do prontuário serão transferidos para o banco de dados denominado Cadastro Nacional de Transplantes (CNTx), é uma ferramenta de informatização de dados clínicos de transplante que foi desenvolvido pela ABTO em conjunto com a empresa privada Novartis e disponibilizado gratuitamente, para auxiliar os serviços transplantadores na implementação do prontuário eletrônico para facilitar a pesquisa, aumentar publicações e facilitar a transferência de dados para Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).

As informações dos indivíduos transplantados são ordinariamente registradas nos prontuários do NIEPEN-UFJF. Estas informações serão duplicadas por registro no programa específico CNTx, que é um banco dados informatizado que permite extração dos dados para as mais variadas análises. O programa é cedido gratuitamente pela empresa NOVARTIS em apoio aos serviços transplantadores para facilitar a transferência de dados à Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Este programa armazena informações relacionadas às características demográficas, tipo de doador, imunossupressão, internação, intercorrências pós transplante e desfechos.

Para o estudo serão analisadas as seguintes variáveis do doador: sexo, raça e idade do receptor, região de moradia, doença de base, tipo de tratamento dialítico, número de transplantes, sorologias para hepatite B e C, infecção prévia pelo Citomegalovírus, número de hemotransfusões, reatividade contra painel de anticorpos. Do doador serão colhidos: sexo, raça, idade, causa morte do doador falecido, infecção prévia pelo Citomegalovírus. Do transplante serão avaliados: tipo de doador, compatibilidade HLA, tempo de isquemia fria, complicações técnicas pós-operatórias (trombose de vasos, fistula urinária), função retardada do enxerto, complicações infecciosas e imunológicas no seguimento pós-transplante, até o desfecho.

Inicialmente, será realizada uma análise descritiva dos dados, expressos em médias \pm desvio padrão, mediana ou percentagem, de acordo com a característica da variável. Para avaliar a normalidade, utilizaremos o teste de Kolmogorov-Smirnov.

A seguir, realizaremos uma análise univariada, por teste do qui-quadrado, ANOVA (Bonferroni como teste post hoc) ou Kruskal Wallis com as variáveis socioeconômicas, clínicas e laboratoriais. As variáveis que apresentarem significância estatística serão incluídas em um modelo de Cox proportional hazard, tendo como variável de desfecho perda do TxR ou óbito, dependendo do modelo, censurados os pacientes com perda de seguimento, perda do TxR ou óbito dependendo da variável desfecho. As curvas de

Página 3 de 3

sobrevida serão obtidas utilizando-se o método de Kaplan-Meier e as comparações serão realizadas pelo teste Log-rank. Consideraremos estatisticamente significante um $p < 0,05$. Para as análises, será utilizado o software SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Características da população a estudar: Trata-se de uma coorte retrospectiva, baseada em pesquisa no prontuário do NIEPEN-UFJF.

A amostra desta pesquisa será composta de indivíduos submetidos ao transplante renal e acompanhados no ambulatório de pós-transplante renal do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN-UFJF). NIEPEN – UFJF acompanha os pacientes transplantados no Hospital Universitário e no Hospital Dr. João Felício. Serão estudados todos os indivíduos, de ambos os sexos, de diversas faixas etárias, que foram submetidos ao transplante renal no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, avaliados no período de dezembro de 2011 a fevereiro de 2012.

Tamanho da amostra: Serão estudados todos os indivíduos, de ambos os sexos, de diversas faixas etárias, que foram submetidos ao transplante renal no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, avaliados no período de dezembro de 2011 a fevereiro de 2012.

Relação risco x benefícios: Não se aplica

Previsão de ressarcimento: Não se aplica

Orçamento: Adequado

Fonte de financiamento: Não descrita

Cronograma: Adequado

Revisão e referências: Adequado

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi solicitada dispensa por se tratar de um projeto que utilizará dados secundários obtidos a partir de dados de domínio público ou serão utilizados dados de arquivo de resultados de laboratório sem referência a identidade dos sujeitos.

Pesquisador: titulação e apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

O CEP solicita ao pesquisador que atenda a Carta Circular nº 003/2011 CONEP/CNS datada de 21 de março de 2011, que torna obrigatória a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador em todos os TCLEs com data posterior a 01 de abril de 2011.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Situação: Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 26 de setembro de 2011.

Prof.^a Dra. *Angela Maria Gollner*
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
HU/CAS da UFJF

RECEBI
DATA: ____ / ____ / 2011
ASS: <i>Kamiane</i>

