



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

## **Função Retardada do Enxerto Renal e Taxa de Redução de Creatinina**

Dissertação de Mestrado

Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta

Salvador-Bahia  
Brasil  
2012



## **Função Retardada do Enxerto Renal e Taxa de Redução de Creatinina**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina

Autor: Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta

Orientadores: Prof<sup>o</sup>. Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza

Prof<sup>a</sup>. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz

Ficha Catalográfica elaborada pela  
Biblioteca da EBMSP

M921 Motta, Luciana Barreira de Alencar Andrade  
Função retardada do enxerto renal e taxa de redução de creatinina/  
Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta – Salvador : Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública.2012.

84 f.

Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde Humana)– Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública.2012.  
Orientação: Prof<sup>o</sup>. Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza / Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.  
Constança Margarida Sampaio Cruz

1. Enxerto renal. 2. Transplante de rim. 3. Incidência. 4. Creatinina.  
I. Título.

CDU: 616-089.843:611.61



# **Função Retardada do Enxerto Renal e Taxa de Redução de Creatinina**

**Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta**

Folha de Aprovação

Comissão Examinadora

**"O essencial na educação não é a doutrina ensinada, é o despertar"**  
(Ernest Renan)

Dedico minha dissertação de Mestrado à Deus, fonte de vida, às minhas filhas Beatriz e Luísa, aos meus pais Dulce e Luiz e a Jorge, meu companheiro de caminhada nos últimos 10 anos.

## **Instituições Envolvidas**

**EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**  
**Hospital Espanhol - Real Sociedade Espanhola de Beneficência**

## **Equipe**

Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta, mestranda  
Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza, orientador  
Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz, co-orientadora



## **Agradecimentos**

Agradeço ao Prof<sup>o</sup> Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza pelo incentivo para iniciar esta Pós-Graduação. Agradeço à Prof<sup>a</sup>. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz pelo apoio e co-orientação, permitindo a conclusão da mesma. Agradeço a Luciana da Rocha Araujo Nery pelas inúmeras horas nas quais me auxiliou organizando os questionários e formatando a presente dissertação. Agradeço ainda a toda a equipe do serviço de nefrologia do Hospital Espanhol, em especial ao grupo do transplante, entre eles: Prof<sup>o</sup> Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza, Dra. Nádia de Andrade Khouri, Luana Andrade Santos de Jesus, Ricardo José Costa Mattoso e à equipe de enfermagem.

## ÍNDICE

<b>Lista de Abreviaturas</b>	10
<b>Índice de Tabelas</b>	11
<b>I. RESUMO</b>	12
<b>II. INTRODUÇÃO</b>	13
<b>III. REVISÃO DE LITERATURA</b>	18
<b>IV. OBJETIVOS</b>	28
<b>V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS</b>	29
V.1 Desenho do Estudo	29
V.2 População	29
V.3 Amostra	29
V.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	29
V.5 Variáveis de Interesse	30
V.6 Definição de FRE renal	31
V.7 Análise Estatística	31
V.8 Considerações Éticas	32
<b>VI. RESULTADOS</b>	33
<b>VII. DISCUSSÃO</b>	42
<b>VIII. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS</b>	52
<b>IX. CONCLUSÃO</b>	53
<b>X. ABSTRACT</b>	54
<b>XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	55
<b>XII. ANEXOS</b>	58
XII.1 Anexo I	59
XII.2 Anexo II	61
XII.3 Anexo III	63
<b>XII. ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO</b>	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ABTO - Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos  
AVC - Acidente vascular cerebral  
C1 - Creatinina no primeiro dia pós-transplante renal  
C2 - Creatinina no segundo dia pós-transplante renal  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
CMV - Citomegalovírus  
DM - Diabetes mellitus  
DRC - Doença renal crônica  
DRCT - Doença renal crônica terminal  
EUA - Estados Unidos da América  
EUC2 - Excreção urinária de creatinina entre o primeiro e o segundo dia pós-transplante renal  
FIE - Função imediata do enxerto  
FK - Tacrolimus  
FLE - Função lenta do enxerto  
FP - Função primária  
FRE - Função retardada do enxerto  
FRE-D - Função retardada do enxerto dialítica  
FRE-ND - Função retardada do enxerto não dialítica  
GC - Grupo controle  
GT - Grupo teste  
HAS - Hipertensão arterial sistêmica  
HD - Hemodiálise  
HLA - *Human leukocyte antigen*  
IMC - Índice de massa corpórea  
LES - Lupus eritematoso sistêmico  
MS - Ministério da Saúde  
OPTN - *Organ Procurement and Transplantation Network*  
pmp - Por milhão de população  
PAM - Pressão arterial média  
PRA - *Panel reactive antibodies*  
RS - Rio Grande do Sul  
SPSS - *Software Statistical Package for the Social Sciences*  
SUS - Sistema único de saúde  
TCE - Traumatismo crânio encefálico  
TFG - Taxa de filtração glomerular  
TIF - Tempo de isquemia fria  
TRC - Taxa de redução de creatinina  
TRC2 - Taxa de redução de creatinina entre o primeiro e o segundo dia pós-transplante renal  
TRC7 - Taxa de redução de creatinina entre o primeiro e o sétimo dia pós-transplante renal  
UNOS - *United Network of Organ Sharing*  
 $\Delta$  C1-C2 - Delta tempo entre a creatinina do 1º e do 2º dia pós-transplante renal

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e doadores e relativas ao transplante renal.....	36
<b>TABELA 2</b> - Incidências de função retardada do enxerto (FRE), função retardada do enxerto não dialítica (FRE-ND) e função retardada do enxerto dialítica (FRE-D).....	38
<b>TABELA 3</b> - Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e dos doadores e relativas ao transplante renal segundo presença ou não de função retardada do enxerto (FRE).....	39
<b>TABELA 4</b> - Preditores de função retardada do enxerto (FRE) estimados por regressão logística univariada e multivariada.....	41

## **FUNÇÃO RETARDADA DO ENXERTO RENAL E TAXA DE REDUÇÃO DE CREATININA**

### **I. RESUMO**

Introdução: A definição de função retardada do enxerto (FRE) varia largamente, consequentemente a sua incidência também varia entre os diversos centros. Adotamos a taxa de redução de creatinina entre o primeiro e o segundo dia pós-transplante renal (TRC2) para definir a FRE. Objetivo: Determinar a incidência e identificar preditores de FRE. Material e Métodos: Coorte ambiespectiva. Incluídos consecutivamente 91 pacientes maiores de 18 anos com enxertos renais provenientes de doadores vivos e falecidos. Excluídos 18 pacientes devido a dados faltantes, impedindo o cálculo da TRC2. Dados coletados ambulatorialmente. Pacientes acompanhados durante o primeiro ano pós-transplante. Definição de FRE:  $TRC2 \leq 30\%$ . Resultados: Permaneceram para análise 73 pacientes, sendo 25 receptores de transplante renal com doadores vivos e 48 com doadores falecidos. A mediana da idade foi de 36 (20) anos. A frequência do gênero masculino foi de 52,1% (38/73) e a frequência da raça negra foi de 77,5% (55/71). A incidência de FRE foi de 67,1% (49/73), 58,9 % (43/73) FRE-D (6/73); entre doadores falecidos foi de 85,5% (41/48), 79,2 % (38/48) FRE-D e entre doadores vivos foi de 32% (8/25), 20% (5/25) FRE-D. Doador falecido foi preditor independente de FRE na análise de regressão logística multivariada (OR AJUSTADA = 12,35; IC a 95%: 3,28 - 46,50). Conclusões: A incidência de FRE foi de 67,1% (49/73), sendo de 85,5% (41/48) para os transplantes renais com doadores falecidos e de 32% (8/25) para os transplantes renais com doadores vivos. Doador falecido foi o único preditor independente para o desenvolvimento de FRE.

Palavras-chave: 1. Enxerto renal. 2. Transplante de rim. 3. Incidência. 4. Creatinina.

## **II. INTRODUÇÃO**

A doença renal crônica (DRC) em estágio final constitui um sério problema de saúde pública.<sup>1</sup> A prevalência de pacientes em diálise no Brasil tem apresentado aumento progressivo.<sup>2</sup> O número vem aumentando gradualmente ao longo dos anos, de 42.695, em 2000, para 92.091, em 2010. A taxa de prevalência do tratamento dialítico em 2010 foi de 483 pacientes por milhão de população (pmp). A taxa de prevalência global do tratamento dialítico (483/ pmp) deveria ser somada aos pacientes com transplante funcionante para obter a taxa real de terapia renal substitutiva, que pode elevar-se para 650-700/pmp. Esta última taxa ainda é inferior a de países como o Chile, Uruguai e aos desenvolvidos da Europa, que estão ao redor de 1.000/ pmp, e também da América do Norte, 1.750/ pmp, em 2008. O número de pacientes que iniciaram terapia dialítica em 2010, no Brasil, foi de 18.972, correspondendo a uma taxa de incidência de 99,5 pacientes/pmp. Dos pacientes prevalentes, 38,7% (35.639/ 92.091) estavam em fila de espera para o transplante.

No Brasil, em 2011, foram realizados 4.957 transplantes de rim, 26 pmp, correspondendo a 72% de todos os transplantes de órgãos sólidos.<sup>3</sup> Entre os pacientes transplantados em 2011, 1643 dos enxertos renais eram provenientes de doadores vivos e 3.314, de doadores falecidos. Nos últimos 10 anos, houve um aumento de 162 % no número de transplantes com doadores falecidos, enquanto o número de transplantes com doadores vivos permaneceu estável, com discreta redução de 11%. Este comportamento do transplante renal, quanto ao tipo de doador, ocorreu provavelmente em consequência do melhor desempenho do programa de doador falecido.<sup>4</sup>

Na Bahia, foram realizados 73 transplantes renais ao longo do ano de 2011, sendo 44 com doador falecido e 29 com doador vivo, ocupando o 11º lugar, quando comparada a outros estados brasileiros em número absoluto de transplantes.<sup>3</sup>

Entretanto, quando comparado o número de transplantes pmp, a Bahia passa a ocupar o 20º lugar, com 5,2 pmp, posição que matem a Bahia à frente apenas dos estados de Alagoas e Sergipe. O estado de São Paulo ocupa a primeira posição em doação e captação de órgãos no Brasil (22,5 pmp). Essas disparidades estão diretamente relacionadas à densidade populacional regional, ao produto interno bruto e ao número de médicos com treinamento em transplante.<sup>4</sup>

Ao longo do ano de 2011 foram realizados 16.812 transplantes renais nos Estados Unidos, sendo que 11.043 enxertos eram procedentes de doadores falecidos e 5.769 de doadores vivos.<sup>5</sup> Segundo registros do *OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)*, atualmente, existem por volta de 73.000 candidatos ativos em lista de espera para o transplante renal.

O programa brasileiro de transplantes de órgãos é provavelmente o maior programa público de transplantes do mundo<sup>4</sup> e obedece aos princípios de universalidade; de integralidade da assistência; de preservação da autonomia das pessoas na defesa da sua integridade física e moral; de igualdade da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie; do direito à informação e à utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades.<sup>6</sup> O Ministério da Saúde disponibiliza perto de um bilhão de reais anualmente, neste programa, destinados às despesas relacionadas à organização e procura de órgãos; às despesas hospitalares, com realização dos procedimentos cirúrgicos e readmissões hospitalares para tratamento de suas complicações; ao atendimento ambulatorial e ao fornecimento de imunossuppressores.<sup>4</sup> No Brasil, mais de 95% dos transplantes são realizados dentro do sistema único de saúde (SUS).

O transplante renal é a terapia de escolha para os pacientes com doença renal crônica em estágio terminal (DRCT), no que se refere à sobrevida dos pacientes e a qualidade vida dos mesmos.<sup>7</sup>

O Brasil tem o terceiro maior contingente de pacientes em hemodiálise (HD) do mundo.<sup>8</sup> Silva *et. al.* avaliaram 1.009 pacientes submetidos à hemodiálise crônica em três unidades de diálise em Santa Maria, RS, entre 1982 e 2007. A taxa de sobrevida destes pacientes em 1, 2 e 5 anos foi de 91 %, 84 % e 64 %, respectivamente.<sup>9</sup> A sobrevida foi significativamente melhor para pacientes que iniciaram HD de 1997 a 2007 em relação àqueles que iniciaram HD de 1982 a 1996, tanto em diabéticos (54 % *versus* 41 % em 5 anos;  $p = 0,01$ ), quanto em não diabéticos (72 % *versus* 65 % em 5 anos;  $p = 0,045$ ), embora nestes a idade tenha sido significativamente aumentada. No estudo de Matos *et. al.*, uma coorte com 3.082 pacientes incidentes em hemodiálise, a taxa global de sobrevida em 5 anos foi de 58,2%. Pacientes diabéticos apresentaram uma pior sobrevida comparados aos não diabéticos (42,1% x 62,7%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ).<sup>8</sup> Matos *et. al.* analisaram pacientes incidentes em HD, de 2000 a 2004, em 25 unidades de diálise distribuídas por 7 dos 26 estados do Brasil, os quais foram acompanhados até 2009.

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), o registro de transplantes renais iniciado em 01/01/2010 revelou uma sobrevida em 2 anos dos pacientes de 97% para doadores vivos e 91% para doadores falecidos.<sup>3</sup> Enquanto, a sobrevida do enxerto foi de 92% para doadores vivos e de 83% para doadores falecidos.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a sobrevida em 1 ano dos pacientes submetidos ao transplante renal foi de 97,9 % (IC a 95 %, 97,7 a 98,1) para doadores vivos e de 94,4 % (IC a 95%, 94,1 a 94,7) para doadores falecidos.<sup>5</sup> A sobrevida em 5 anos foi de 90,1 % (IC a 95%, 89,6 a 90,5) e de 81,8 % (IC a 95 %, 81,3 a 82,2), para



doadores vivos e falecidos, respectivamente. Nos EUA, a sobrevida em 1 ano de enxertos provenientes de doadores vivos foi de 95,1 % (IC a 95 %, 94,8 a 95,4) e de doadores falecidos foi de 89 % (IC a 95%, 88,6 a 89,4). Por sua vez, a sobrevida do enxerto em 5 anos foi de 79,7% (IC a 95, 79,1 a 80,4) e de 66,5 % (IC a 95 %, 66,0 a 67,1), para doadores vivos e falecidos, respectivamente.

A função retardada do enxerto (FRE) é uma complicação comum, podendo afetar enxertos renais imediatamente após o transplante.<sup>10</sup> A definição de FRE varia largamente e conseqüentemente a sua incidência também varia entre os diversos centros.

A FRE ocorre em aproximadamente 25-35% dos pacientes que recebem o enxerto renal de doadores falecidos, mas taxas de até 50% têm sido descritas.<sup>11</sup> Entretanto, a incidência de função lenta do enxerto (FLE) nem sempre é relatada.<sup>10</sup> Poucos estudos têm investigado a incidência de FRE nos transplantes renais com doadores vivos. A incidência de FRE nos transplantes renais com doadores vivos observada no estudo de Park *et. al.* foi de 1.6 %, o que difere das incidências observadas em estudos anteriores: 7,1%, 8,8 % e 18,3 %.<sup>12</sup> Em estudo brasileiro, coorte retrospectiva, com 210 pacientes que receberam enxertos renais de doadores falecidos, as incidências de FRE e de FLE foram de 60% e 15%, respectivamente.<sup>13</sup>

A FRE está associada a maiores taxas de rejeição aguda, pior função do enxerto, pior sobrevida do enxerto, aumento da morbidade e do tempo de internamento.<sup>14</sup>

A definição mais utilizada para FRE tem sido a necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante renal. Esta definição tem a vantagem de ser objetiva e claramente entendida. Entretanto, é problemática, porque seria difícil aplicá-la aos transplantes preemptivos. Em adição, o limiar para o início da diálise pós-transplante varia de unidade para unidade e entre os nefrologistas, então esta definição não é

universalmente aplicada. Outra questão relativa a este sistema de classificação é que muitos rins demoram a funcionar pós-transplante, os quais não necessitam de diálise, mas de fato têm uma forma de FRE, a qual é difícil definir.

Alguns estudos publicados na última década vêm utilizando também a taxa de redução de creatinina (TRC) para minimizar as limitações da definição clássica de FRE.

### **III. REVISÃO DA LITERATURA**

Na última década vêm surgindo diversos estudos na literatura internacional utilizando a TRC para definir a FRE. Coincidentemente, desde 2000 as publicações vêm acontecendo a cada dois anos, exceto em 2008, quando nenhum estudo foi divulgado.

O primeiro estudo publicado foi o de Boom *et.al.*, em 2000, onde os autores utilizaram o seguinte critério para definir a FRE: aumento da creatinina sérica, estabilização ou  $TRC \leq 10\%$  por dia por três dias consecutivos, durante a primeira semana após o transplante renal. <sup>15</sup> Função primária (FP) foi definida como uma queda na creatinina sérica maior que 10% por dia, por três dias consecutivos, por mais de uma semana após o transplante renal. Foram considerados sem FP, os pacientes com a ausência de queda de creatinina que resultasse em nefrectomia.

O estudo de Boom *et.al.* tratou-se de uma coorte retrospectiva, incluindo 734 pacientes submetidos ao transplante renal com doadores falecidos, os quais foram acompanhados por 10 anos. O objetivo do estudo de Boom *et. al.* foi analisar os fatores de risco para FRE e o seu impacto na função do enxerto e no prognóstico. Boom *et. al.* identificaram preditores para: 1)FRE; 2)função renal sub-ótima, considerando clearance de creatinina < 50 ml/min e clearance de creatinina < 30 ml/min; 3) episódios de rejeição aguda em um ano e 4) perda do enxerto em um ano.

A incidência de FRE encontrada no estudo de Boom *et. al.* foi de 24,9 % (183/734).

Através da análise de regressão logística multivariada, encontraram os seguintes fatores de risco para FRE: pressão arterial média (PAM) do receptor menor que 100 mmHg pré transplante renal (OR=2,08, IC a 95%, 1,43 a 3,03); a combinação de doador feminino com receptor masculino (OR= 1,55, IC a 95%, 1,02 a 2,35), idade do doador maior que 50 anos (OR = 2,21, IC a 95%, 1,49 a 3,26), TIF maior que 28 horas (OR =

1,78, IC a 95 %, 1,19 a 2,63) e pico de PRA (*panel reactive antibodies*) > 50% (OR = 1,7, IC a 95% IC1,15 a 2,55).

A incidência de FRE foi um dos fatores de risco independentes para função renal sub-ótima em um ano (OR = 1,68, IC a 95 %, 1,14 a 2,48), considerando clearance de creatinina < 30 ml/min e (OR = 1,81, IC a 95 %, 1,17 a 2,81), considerando clearance de creatinina < 50 ml/min. Neste mesmo estudo, a FRE foi um dos dois fatores de risco independentes para episódios de rejeição aguda, mas não teve efeito independente para perda do enxerto.

Boom *et. al.* concluíram que dentre os vários fatores de risco identificados para FRE no transplante renal com doador falecido: PAM do receptor baixa, o transplante de rim de doador feminino para receptor masculino e TIF prolongado são potencialmente evitáveis. Embora FRE seja um dos vários fatores de risco para rejeição aguda e função renal sub-ótima em um ano, a FRE não esteve independentemente associada ao aumento da taxa de perda do enxerto, nesse estudo. Para Boom *et.al.*, ainda está por ser visto se mudanças nesses fatores de risco melhorariam a incidência de FRE, assim como a função do enxerto à longo prazo.

Govani *et.al.* publicaram, em 2002, um estudo de coorte com o intuito de delinear critérios objetivos para o diagnóstico precoce de FRE.<sup>16</sup> Govani *et. al.* estudaram 59 transplantes renais com FIE, cujos doadores eram vivos e adultos e 51 transplantes com doadores falecidos. Foram investigadas as taxas de redução de creatinina entre o primeiro e o segundo dia pós-transplante renal (TRC2) e a excreção urinária de creatinina também entre o primeiro e o segundo dia pós-transplante (EUC2). Critérios para FRE foram desenvolvidos com base nos transplantes com doadores vivos. Govani *et. al.* subdividiram os pacientes com FRE em dois grupos: FRE moderada (se EUC2 > 1000 mg/ 24 h) e FRE severa (se EUC2 fosse ≤ 1000 mg/ 24 h).

Ao analisarem o grupo de pacientes com enxerto renal proveniente de doador vivo, os quais evoluíram com FIE, os autores encontraram que média e mediana foram de 53% e a moda foi de 52 e 53 %. Trinta (67,8 %) dos 59 pacientes tiveram a sua TRC2 a um desvio padrão (DP) da média (42 a 64 %) e 57 pacientes (96,6 %) tiveram sua TRC2 à 2DP (31 a 75 %), distribuição Gaussiana. Para verificar o efeito da função renal residual, os dados foram reanalisados, excluindo os receptores submetidos ao transplante renal preemptivo e aqueles pacientes que estavam em programa de diálise há menos de um ano. A média da TRC2 foi de 54% (DP  $\pm$  10, variando de 30 a 72 %). A partir desta análise Govani *et. al.* estabeleceram TRC2  $\leq$  30 % para definir FRE.

Vinte e quatro receptores de transplante cadavérico (47 %) desenvolveram FRE (TRC2  $\leq$  30 %); destes, 13 pacientes (25 %) desenvolveram a forma moderada (EUC2 > 1000 mg/ 24 h) e os 11 restantes (22 %) tiveram a forma severa (EUC2  $\leq$  1000 mg). Todos os pacientes com FRE severa tiveram a medida do clearance de creatinina < 25 ml/min no sétimo dia e 8 dos 11 pacientes foram dialisados durante a primeira semana pós-transplante. Pacientes com FIE e FRE moderada tiveram um clearance de creatinina  $\geq$  25 ml/min antes ou no sétimo dia, e nenhum deles foi dialisado.

Rodrigo *et. al.* publicaram um uma coorte prospectiva, em 2004, envolvendo 291 transplantes renais com doadores falecidos, os quais foram acompanhados por cerca de 8 anos.<sup>17</sup> O objetivo deste estudo foi validar um parâmetro melhor e mais precoce para definir FRE, baseado na TRC2, critério inicialmente descrito por Govani *et. al.*. Rodrigo *et. al.* analisaram o quadro clínico dos pacientes transplantados para comparar o desfecho entre os grupos que evoluíram com FIE, função retardada do enxerto renal não dialítica (FRE-ND) e função retardada do enxerto renal dialítica (FRE-D).

Pacientes com FIE tiveram uma função renal significativamente melhor ao longo do primeiro ano, além de melhor sobrevida do enxerto, quando comparados aos

pacientes com FRE-ND e FRE-D. Entretanto, estes autores não encontraram diferenças, nem na função renal entre os dias 30 e 365, nem na sobrevida do enxerto, quando fizeram esta comparação entre os pacientes com FRE-ND e FRE-D. A pior sobrevida no grupo com FRE-ND em relação ao grupo com FIE é um importante achado no estudo de Rodrigo *et. al.*. Quando adotamos a definição clássica de FRE, estes pacientes são analisados como tendo função “imediate”, impedindo assim a determinação da associação do subgrupo FRE-ND com pior sobrevida do enxerto.

Rodrigo *et. al.* fizeram as seguintes análises: 1) correlação entre TRC2 e função renal ao longo do primeiro ano, 2) impacto da FRE na sobrevida do enxerto em 5 anos, 3) fatores de risco para FRE e 4) incidência de rejeição aguda ao longo do primeiro ano pós-transplante.

1) Houve correlação, estatisticamente significativa, entre TRC2 e os clearances de creatininas em todos os períodos avaliados (7, 30, 90, 180 e 365 dias), assim como correlação inversa entre TRC2 e as creatininas séricas ao longo do mesmo período. Houve forte correlação apenas entre TRC2 e a função renal no sétimo dia.

2) Pela análise univariada de Kaplan-Meier, a sobrevida do enxerto em 5 anos foi muito melhor para os pacientes que evoluíram com FIE em relação àqueles que evoluíram com FRE-ND (83% x 63%,  $p = 0,08$ ) e com FRE-D (83% x 62%,  $p = 0,029$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto entre os pacientes que apresentaram FRE-ND e FRE-D (63% x 62%,  $p = 0,927$ ). De acordo com o modelo de regressão de Cox, tanto a FRE-D (RR = 2,224, IC a 95%, 1,186 a 4,170,  $p = 0,012$ ), quanto a FRE-ND (RR = 2,237, IC a 95%, 1,193 a 4,193,  $p = 0,012$ ) tiveram um impacto negativo na sobrevida do enxerto, independente de rejeição aguda (RR = 2,06, IC a 95%, 1,19 a 3,53,  $p = 0,009$ ).

3) Quanto aos fatores de risco para FRE-ND, na análise univariada, idade do doador, idade do receptor e TIF foram associados com FRE-ND. Na análise de regressão logística multivariada, idade do receptor perdeu significância estatística, permanecendo apenas idade do doador e TIF como preditores independentes de FRE-ND. Rodrigo *et. al.* encontraram também que TRC2 correlacionou-se inversamente com idade do doador ( $r = -0,229$ ;  $p = 0,000$ ), idade do receptor ( $r = -0,224$ ,  $p = 0,000$ ) e TIF ( $r = -0,271$ ;  $p = 0,000$ ), embora tenham sido fracas as correlações.

Os fatores de risco para FRE-D foram idade do doador, idade do receptor, TIF, pico de PRA (*panel reactive antibodies*), causa morte do doador traumática e uso de vasopressores. Na análise multivariada apenas TIF, idade do doador, pico de PRA e uso de vasopressores pelo doador permaneceram significantes. Comparando a FRE-D com a FRE-ND, apenas pico de PRA e uso de vasopressores foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de FRE-D.

4) Episódios de rejeição aguda ocorreram mais frequentemente em pacientes com FRE-D em relação aos pacientes com FIE (43,8% x 28%,  $p = 0,037$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a incidência de rejeição aguda entre os pacientes com FRE-D e FRE-ND (43,8% x 31%,  $p = 0,067$ ), nem entre os pacientes com FRE-ND em relação àqueles com FIE (31% x 28%,  $p = 0,643$ ).

Rodrigo *et. al.* encontraram uma incidência de 69,4% (202/291) para FRE (TRC  $\leq$  30%), sendo 44,3% (129/291) a incidência de FRE-ND (TRC  $\leq$  30%, sem indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal) e de 25,1% (73/291) a incidência de FRE-D (TRC  $\leq$  30%, com indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal).

Johnston *et. al.* publicaram, em 2006, uma coorte retrospectiva incluindo 972 pacientes submetidos ao primeiro transplante renal com enxertos provenientes de

doadores falecidos.<sup>10</sup> O critério adotado por Johnston *et. al.* para definir a FRE foi a taxa de redução de creatinina entre o tempo zero e o sétimo dia pós-transplante (TRC7);  $TRC7 \leq 70\%$ , com indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante. Pacientes com FLE tiveram uma  $TRC7 \leq 70\%$ , porém sem necessidade de diálise no mesmo período e pacientes com FIE evoluíram com  $TRC7 > 70\%$ .

Johnston *et. al.* observaram que pacientes com FIE apresentavam um declínio substancial da creatinina sérica nas primeiras 24-48 horas pós-transplante renal. Entretanto, pacientes com FLE e FRE experimentaram uma queda mais gradual da creatinina sérica. Esta análise também revelou que a estabilização da creatinina sérica ocorria por volta do sétimo dia pós-transplante para os três grupos combinados (FIE, FLE e FRE). Esta foi a principal razão pela qual Johnston *et. al.* utilizaram o sétimo dia como critério de definição da FRE. Johnston *et. al.* também justificaram a sua escolha pelo sétimo dia, por ser coerente com a definição clássica e por estar de acordo com o critério adotado por Boom *et. al.* (TRC de pelo menos 10 % por dia).

O objetivo do estudo de Johnston *et. al.* foi definir um novo critério para FRE e comparar os desfechos dos pacientes que evoluíram com redução da função do enxerto imediatamente após o transplante renal (FRE e FLE) com o dos pacientes que evoluíram com FIE.

As incidências encontradas por Johnston *et. al.* foram de 10,5% (102/972) para FRE, 20,8% (202/972) para FLE e 68,7% (668/972) para FIE.

Johnston *et. al.* encontraram os seguintes resultados: idade do doador e TIF foram os únicos preditores independentes de redução da função do enxerto imediatamente após o transplante renal (FRE e FLE),  $p < 0,0001$ . Houve diferença estatisticamente significativa entre as incidências de rejeição aguda nos três grupos analisados: FIE, FLE e FRE, as quais foram de 14,2%, 16,2% e 26,5%,



respectivamente,  $p = 0,012$ . As creatininas séricas foram significativamente maiores nos pacientes que evoluíram com FLE, em relação àqueles que evoluíram com FIE, aos 3 e 6 meses, 1 e 2 anos,  $p < 0,0001$ , mas não aos 5 anos,  $p = 0,0746$ . As creatininas séricas foram significativamente menores nos pacientes que evoluíram com FLE em relação àqueles que evoluíram com FRE aos 3 e 6 meses,  $p = 0,0037$  e  $p = 0,0467$ , mas não nos períodos subsequentes examinados (1, 2 e 5 anos). A sobrevida do enxerto em 1, 3 e 5 anos para o grupo com FRE foi de 72,4%, 62,6% e 48,5%, respectivamente. A sobrevida do enxerto para o grupo com FLE foi de 79,2%, 72,5% e de 60,5% e para o grupo com FIE foi de 90,2%, 84,7% e 75%, em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. Houve diferença estatisticamente significativa nos três grupos analisados,  $p < 0,0001$ . A meia vida do enxerto foi de 4,9, 8,7 e 10,5 anos para os grupos com FRE, FLE e FIE. A combinação de Ciclosporina, Azatioprina e esteroides foi o protocolo utilizado por 90% dos pacientes com FIE, 88% dos pacientes com FLE e 88% dos pacientes com FRE. O regime imunossupressor utilizado pelos pacientes do estudo não afetou o prognóstico do enxerto entre os três grupos analisados. Johnston *et. al.* demonstram que a função do enxerto imediatamente após o transplante renal, episódios de rejeição aguda, idade do doador, idade do receptor e PRA elevado tiveram um impacto negativo na sobrevida do enxerto.

Em 2010, Vilar *et. al.* adotaram o mesmo critério descrito anteriormente por Rodrigo *et. al.* e Govani *et. al.* para definir a FRE.<sup>14</sup> Nesta coorte retrospectiva foram analisados 367 transplantes renais com enxertos provenientes de doadores vivos e falecidos.

Vilar *et. al.* encontraram as seguintes incidências: 35,4% (130/367) para FIE, 41,7% (153/367) para FRE-ND e 22,8% (84/367) para FRE-D.

Quando Vilar *et. al.* compararam as características de base dos pacientes que evoluíram com FIE, FRE-ND e FRE-D encontraram que o grupo com FIE apresentou idade do receptor discretamente menor, além de menor idade do doador e do TIF.

Quando analisaram os níveis de creatinina durante o primeiro ano após o transplante renal, Vilar *et. al.* observaram que houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos logaritmos das creatininas séricas entre os três grupos analisados (FIE, FRE-ND e FRE-D) nos dias 30, 90 e 365,  $p < 0,001$ , utilizando ANOVA. Na análise *post hoc*, utilizando teste de *Bonferroni*, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com FIE, FRE-ND e FRE-D no 30º e 90º dia pós-transplante. Porém, não foi estatisticamente significativa a diferença do logaritmo das creatininas séricas entre os grupos com FRE-D e FRE-ND com um ano de transplante.

A creatinina sérica correlacionou-se inversamente com a TRC2 nos dias 7, 30, 90 e 365 pós-transplante ( $r$ , -0,65, -0,38, -0,25, -0,22), respectivamente,  $p < 0,001$ .

O grupo de pacientes que evoluiu com FIE teve maior sobrevida do enxerto em 5 anos que os grupos com FRE-D ( $p < 0,0001$ ) e com FRE-ND ( $p = 0,005$ ). O grupo com FRE-ND também apresentou melhor sobrevida do enxerto que o grupo com FRE-D ( $p = 0,0008$ ) e pior sobrevida que o grupo FIE ( $p = 0,002$ ). As sobrevidas em cinco anos foram respectivamente de 97%, 84% e 74% para os grupos com FIE, FRE-ND e FRE-D. Vilar *et. al.* demonstraram que houve uma chance significativamente maior de perda do enxerto renal no grupo com FRE-D (HR = 2,37) em relação ao grupo com FRE-ND. O grupo com FIE teve uma chance significativamente menor de perda do enxerto (HR = 0,25) que o grupo com FRE-ND. Nesta coorte não houve nenhum preditor independente para sobrevida do enxerto.

Na análise de subgrupo de doadores vivos apenas três pacientes evoluíram com FRE-D. Neste subgrupo não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto entre os pacientes com FRE-ND *versus* FIE ( $p = 0,18$ ), entretanto a sobrevida do enxerto foi superior a do grupo com FRE-D ( $p = 0,02$ ). No subgrupo doador falecido, sobrevida do enxerto foi significativamente pior para os pacientes com FRE-ND comparado aos pacientes com FIE ( $p = 0,01$ ), porém melhor que a dos pacientes com FRE-D ( $p = 0,002$ ). O efeito do TIF no transplante com doador falecido foi analisado comparando a sobrevida do enxerto entre os tercís de TIF. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes tercís ( $p = 0,72$ ).

Quanto a sobrevida dos pacientes em cinco anos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com FIE e FRE-ND, nem entre os grupos com FRE-ND e FRE-D. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com FIE e FRE-D ( $p = 0,006$ ). A função do enxerto imediatamente após o transplante renal não atingiu significância estatística como preditor independente para sobrevida dos pacientes, após correção das variáveis confundidoras.

No estudo de Rodrigo e *et. al.* pacientes com FIE definida por TRC2 tiveram melhor sobrevida do enxerto em um ano, comparada com aqueles com FRE-ND e FRE-D e, de fato, os grupos com FRE-ND e FRE-D tiveram similarmente, um pior prognóstico. Em contraste, os dados de Vilar *et. al.* identificaram pacientes que evoluíram com FRE-ND como um grupo de risco intermediário para pior função do enxerto a longo prazo. A identificação deste grande grupo intermediário de pacientes com pior prognóstico do enxerto não seria possível com a definição anterior, clássica, de FRE (necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante).

Embora seja um parâmetro mais preciso e completo, são poucos os estudos na literatura internacional que utilizam a TRC para definir a FRE.

A TRC permite avaliar todos os pacientes que apresentam redução da função do enxerto imediatamente após o transplante renal e não apenas aqueles com lesão severa, os quais necessitam de terapia dialítica. Desta forma, a FRE deixa de ser uma variável categórica, dicotômica, e passa a ser analisada como uma variável contínua, permitindo estimar de forma mais acurada o grau de lesão do enxerto renal.

Utilizaremos em nosso estudo a TRC2 como critério de definição da FRE.

#### **IV. OBJETIVOS**

##### **PRIMÁRIOS**

Determinar a incidência de FRE entre os transplantes renais com doadores vivos e falecidos, utilizando a TRC2 como critério de definição da FRE.

##### **SECUNDÁRIOS**

1. Comparar as características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e dos doadores e relativas ao transplante renal, segundo a presença ou não de FRE.
2. Identificar preditores de FRE, utilizando a TRC2 como critério de definição da FRE.

## **V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

### **V.1. Desenho do estudo**

Tratou-se de um estudo observacional, uma coorte ambiespectiva.

O estudo envolveu um centro de transplante na cidade de Salvador, onde se buscou determinar a incidência de FRE entre os pacientes que receberam enxertos renais de doadores vivos e falecidos; comparar as características dos receptores, dos doadores e relativas ao transplante renal, segundo a presença ou não de FRE e identificar preditores da FRE, utilizando como critério para sua definição a TRC2.

### **V.2. População**

A população acessível deste estudo abrangeu os pacientes do serviço de nefrologia, submetidos ao transplante renal no Hospital Espanhol, Real Sociedade Espanhola de Beneficência.

### **V.3. Amostra**

A amostra foi constituída por 91 pacientes que retornavam para a revisão no ambulatório de transplante renal entre 31 de agosto de 2010 e 27 de outubro de 2010 e entre 17 de novembro de 2011 e 08 de fevereiro de 2012. Os pacientes foram acompanhados durante o primeiro ano após o transplante renal. Verificamos que um paciente perdeu o enxerto aos 6 meses de transplante, impedindo o acompanhamento de 12 meses.

### **V.4. Critérios de inclusão e exclusão**

**Critérios de inclusão:** Foram incluídos consecutivamente os pacientes atendidos no ambulatório de transplante renal entre 31 de agosto de 2010 e 27 de outubro de 2010 e entre 17 de novembro de 2011 e 08 de fevereiro de 2012, com idade maior ou igual a 18 anos, os quais receberam enxertos renais de doadores vivos e falecidos.

**Crítérios de exclusão:** Foram excluídos aqueles pacientes que tiveram dados faltantes relativos às creatininas séricas do primeiro e/ou do segundo dia pós-transplante renal, desta forma não permitindo o cálculo da TRC2.

#### **V.5. Variáveis de interesse**

Os dados foram coletados durante as consultas para revisão do transplante renal, utilizando uma ficha padrão que foi elaborada pelos autores.

#### **Variáveis independentes:**

– Relativas ao receptor: idade (anos), gênero masculino (%), raça negra (%), índice de massa corpórea (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), etiologia da DRC (%), modo de diálise pré-transplante renal (%), tempo em diálise (meses), número de hemotransfusões (unidade), delta tempo entre a creatinina do 1º e do 2º dia pós-transplante renal ( $\Delta \text{C1-C2}$ ) (horas), creatininas do 1º e 2º dia, 3, 6, 9 e 12 meses (mg/dl), nível de tacrolimus (FK) (ng/ml), inibidores de calcineurina: Ciclosporina/ Tacrolimus (%), drogas antiproliferativas: Azatioprina/ Micofenolato Mofetil (%), corticosteroides (%), indução: Thymoglobulina (%), profilaxia para CMV (%), rejeição aguda (%).

– Relativas ao doador: idade (anos), gênero masculino (%), índice de massa corpórea (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), creatinina sérica (mg/dl), tipo de doador falecido (%), causa morte do doador traumática (%) , uso de droga vasoativa (%), doador com critério expandido (%).

– Relativas ao transplante: número de compatibilidades (unidade), tempo de isquemia fria (horas), tempo de isquemia morna (minutos), tempo de anastomose venosa (minutos), tempo de anastomose arterial (minutos).

#### **Variável dependente:**

Incidência de FRE, definida através da TRC2.

## V.6. Definição de FRE

Utilizaremos em nosso estudo o critério anteriormente adotado por Govani *et al.*, Rodrigo *et al.* e Vilar *et al.*. Portanto, adotaremos a TRC2 para definir a FRE.

FRE:  $TRC2 \leq 30\%$ .

FRE-ND:  $TRC2 \leq 30\%$ , sem indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal.

FRE-D:  $TRC2 \leq 30\%$ , com indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal.

A taxa de redução de creatinina é calculada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$TRC2 (\%) = [(Creatinina_{dia1} - Creatinina_{dia2}) * 100] / Creatinina_{dia1}$$

## V.7. Análise estatística

### Hipóteses

Hipótese nula = A incidência de FRE não é maior entre os transplantes renais com doadores falecidos quando comparado aos transplantes renais com doadores vivos.

Hipótese alternativa = A incidência de FRE é maior entre os transplantes renais com doadores falecidos quando comparado aos transplantes renais com doadores vivos.

### Cálculo do N amostral

Estudo Piloto com  $N = 30$ .

Fórmula de Halperin <sup>18</sup> para variável desfecho dicotômico com 2 subgrupos a seguir: FIE e FRE.

$$N = \frac{[Z\alpha\sqrt{2(GMx(1 - GM))} + Z\beta\sqrt{(GC)x(1 - GC) + (GT)x(1 - CT)}]2}{(GC - GT)2}$$

$$Z\alpha = 1,96$$

$$Z\beta = 0,84$$

$$N = 36$$

$$2N = 72$$



## **Análise de dados**

*The Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0)* foi utilizado para realização dos cálculos estatísticos.

Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para determinar a distribuição de frequências das variáveis de interesse.

Teste T de Student foi utilizado para comparar parâmetros quantitativos, quando a distribuição foi normal (Gaussiana), enquanto o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medianas das variáveis numéricas, cuja distribuição foi não normal. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas.

O modelo de regressão logística foi utilizado para determinar preditores de FRE. As variáveis elegíveis para a regressão univariada foram as que tiveram um  $p < 0,10$ , quando comparados os grupos de pacientes que evoluíram com FIE *versus* FRE. Foram selecionadas para regressão logística multivariada aquelas variáveis que na análise univariada tiveram um  $p < 0,10$ . Pesquisa para interação realizada sem resultados significativos.

Foi adotado um erro tipo  $\alpha$  de 0,05 e um erro tipo  $\beta$  de 0,20.

### **V.8. Considerações éticas**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Espanhol em 11 de agosto de 2010, projeto nº 021/2010.

Foram seguidos os princípios de beneficência, não maleficência, autonomia e justiça, bem como a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 1996.

Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (ANEXO 2)

## **VI. RESULTADOS**

Foram incluídos 91 pacientes, destes 18 foram excluídos por ausência de creatinina sérica do primeiro e/ou do segundo dia pós-transplante renal, impedindo o cálculo da TRC. Resultaram, portanto, 73 pacientes para análise.

A mediana da idade dos receptores em nossa amostra foi de 36 (20) anos, sendo 52,1% (38/73) dos receptores do gênero masculino e 77,5% (55/71) da raça negra. A etiologia da DRC não foi determinada em 46,6% (34/73) dos receptores. Entre as causas diagnosticadas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a mais frequente, 21,9% (16/73), seguido de glomerulopatia, 15,1% (11/73). Diabetes mellitus (DM) ocupou a quinta posição, com frequência de 4,1% (3/73). Rins policísticos representaram apenas 1,4% (1/73) dos casos. A hemodiálise foi o modo de diálise mais frequente pré-transplante renal, 95,8% (68/71). A mediana do tempo em diálise foi de 51 (56) meses. A hemodiálise foi indicada em 58,9% (43/73) dos receptores durante a primeira semana após o transplante renal e em 43,1% (31/72) ao longo da segunda semana pós-transplante.

As medianas das creatininas séricas foram de 6,15 (3,50) mg/dl no primeiro dia e de 4,0 (4,10) mg/dl no segundo dia pós-transplante renal. A mediana da creatinina sérica foi de 1,3, constante aos 3, 6 e 9 meses, sendo os intervalos interquartis de 0,55, 0,50 e 0,58, respectivamente. A mediana da creatinina de um ano foi de 1,20 (0,48) mg/dl. Os imunossuppressores mais utilizados pelos pacientes foram: Tacrolimus (inibidor de calcineurina) 93,2% (68/73), Azatioprina (droga anti-proliferativa) 72,6% (53/73) e corticosteroides 100% (73/73). A indução com Thymoglobulina foi feita em 6,9% (5/72) dos transplantes. Todos os pacientes submetidos a indução com Thymo receberam profilaxia para CMV. A incidência de rejeição aguda ao longo do primeiro ano foi de 41,1 % (30/73). A média de idade do doador foi de  $35,37 \pm 13,04$  anos, sendo

53,6% (37/69) dos doadores do gênero masculino. A mediana da creatinina do doador foi de 1,0 (0,60) mg/dl. Entre os transplantes renais com doadores falecidos a principal causa morte do doador foi o trauma, 61,4 % (27/44). Apenas 10,9% (5/46) dos doadores preencheram critérios para doador expandido. A mediana do número de compatibilidades foi de 3 (1). A média do TIF foi de  $26,36 \pm 7,61$  horas. A média do tempo de isquemia morna foi de  $54,71 \pm 10,33$  minutos. (TABELA 1)

A incidência de FRE em nosso estudo foi de 67,1% (49/73); destes, 58,9 % (43/73) corresponderam a FRE-D e 8,2 % (6/73) a FRE-ND. A incidência de FRE no grupo de doadores falecidos foi de 85,5% (41/48), sendo de 79,2 % (38/48) para FRE-D e de 6,3 % (3/48) para FRE-ND. A incidência de FRE no grupo de doadores vivos foi de 32% (8/25), sendo de 20% (5/25) para FRE-D e de 12% (3/25) FRE-ND. (TABELA 2)

Quando comparamos as características dos receptores, doadores e do transplante renal, segundo a presença ou não de FRE, verificamos que a mediana da idade do receptor foi de 33 (20) anos para o grupo com FIE e de 37 (20) anos para o grupo com FRE,  $p = 0,64$ . A frequência do gênero masculino foi de 58,33% (14/24) para os pacientes que evoluíram com FIE e de 48,98% (24/49) para o grupo com FRE,  $p = 0,45$ . A frequência da etnia negra do receptor foi de 62,50% (15/22) para o grupo com FIE e de 81,63% (40/49) para o grupo com FRE,  $p = 0,06$ . Embora o tempo em diálise pré-transplante renal (tempo em lista de espera para o transplante) tenha sido maior no grupo de pacientes que evoluiu com FRE 64 (43) meses *versus* 31 (37) meses para o grupo com FIE, esta diferença não foi estatisticamente significativa,  $p = 0,21$ .

Não houve diferença estatisticamente significativa para idade do doador,  $37 \pm 11$  anos para o grupo com FIE *versus*  $46 \pm 15$  anos para o grupo com FRE,  $p = 0,10$ . Houve diferença estatisticamente significativa para o gênero do doador masculino, 65,96%

(31/47) para o grupo com FRE *versus* 27,27% (6/22) para o grupo com FIE,  $p = 0,003$ . O tipo de doador falecido foi mais frequente entre os pacientes que evoluíram com FRE, 83,67% (41/49) *versus* 29,17% (7/24) com FIE,  $p < 0,001$ .

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medias dos TIF entre os grupos com FIE e FRE,  $25,20 \pm 6,65$  *versus*  $26,51 \pm 7,80$ , respectivamente,  $p = 0,72$ .

(TABELA 3)

Na análise de regressão logística multivariada, apenas o tipo de doador falecido permaneceu como preditor independente de FRE, OR AJUSTADA = 12,35 (IC à 95%, 3,28 à 46,50), considerando que a nossa amostra incluía pacientes submetidos ao transplante renal com enxertos provenientes de doadores vivos e falecidos. (TABELA 4)

**TABELA 1.** Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e doadores e relativas ao transplante renal.

† Variável	N = 73
<b>Características do receptor</b>	
Idade <i>anos</i>	36 (20)
Gênero % <i>masculino</i>	52,1% (38/73)
Raça % <i>negra</i>	77,5% (55/71)
IMC $Kg/m^2$	21,35 (6,2)
Etiologia da DRC	
• Indeterminada	46,6 % (34/73)
• HAS	21,9% (16/73)
• Glomerulopatia	15,1% (11/73)
• LES	5,5% (4/73)
• DM	4,1% (3/73)
• Má formação congênita (rim único/ atrofia renal bilateral)	4,1% (3/73)
• Rins Policísticos	1,4% (1/73)
• Gota	1,4% (1/73)
Modo de diálise pré-transplante % HD	95,8% (68/71)
Tempo em diálise <i>meses</i>	51 (56)
Número de hemotransfusões <i>unidade</i>	2 (4)
$\Delta$ tempo C1-C2 <i>horas <math>\pi</math></i>	22,33 (1,7)
Creatinina 1º dia <i>mg/dl</i>	6,15 (3,50)
Creatinina 2º dia <i>mg/dl</i>	4,00 (4,10)
Creatinina 3 meses <i>mg/dl</i>	1,30 (0,55)
Creatinina 6 meses <i>mg/dl</i>	1,30 (0,50)
Creatinina 9 meses <i>mg/dl</i>	1,30 (0,58)
Creatinina 12 meses <i>mg/dl</i>	1,20 (0,48)
Nível de FK <i>ng/ml</i>	9,75 (11)
Inibidores de calcineurina	
• Ciclosporina %	6,8% (5/73)
• Tacrolimus %	93,2% (68/73)
Drogas antiproliferativas	
• Azatioprina %	72,6% (53/73)
• Micofenolato mofetil %	27,4% (20/73)
Corticosteroides %	100% (73/73)
Indução	
• Thymoglobulina %	6,9% (5/72)
Profilaxia para CMV %	6,9% (5/72)
Rejeição aguda	41,1% (30/73)
<b>Características do doador</b>	
Idade <i>anos</i>	35,37 $\pm$ 13,04
Gênero % <i>masculino</i>	53,6% (37/69)
IMC $Kg/m^2$	23,56 (3,9)
Creatinina <i>mg/dl</i>	1,0 (0,60)
Tipo de doador % falecido	65,8% (48/73)
Causa morte do doador % <i>traumática</i>	61,4% (27/44)

Uso de droga vasoativa % <i>sim</i>	90% (36/40)
Doador com critério expandido % <i>sim</i>	10,9% (5/46)
<b>Características do transplante</b>	
Número de compatibilidades <i>unidade</i>	3 (1)
Tempo de isquemia fria <i>horas</i>	26,36 ± 7,61
Tempo de isquemia morna <i>minutos</i>	54,71 ± 10,33
Tempo de anastomose venosa <i>minutos</i>	15 (8)
Tempo de anastomose arterial <i>minutos</i>	17 (5)

---

†Variáveis categóricas expressas em n absoluto (percentagem válida). Variáveis quantitativas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico). π Delta tempo entre a creatinina do primeiro e do segundo dia pós-transplante renal.

**TABELA 2.** Incidências de função retardada do enxerto (FRE), função retardada do enxerto não dialítica (FRE-ND) e função retardada do enxerto dialítica (FRE-D).

† Variável	Falecidos + Vivos (N = 73)	Falecidos (N = 48)	Vivos (N = 25)
FRE-ND	8,2% (6/73)	6,3% (3/48)	12% (3/25)
FRE-D	58,9% (43/73)	79,2% (38/48)	20% (5/25)
FRE (ND+D)	67,1% (49/73)	85,5% (41/48)	32% (8/25)

† Variáveis expressas em percentagens válidas.

**TABELA 3.** Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e dos doadores e relativas ao transplante renal segundo presença ou não de função retardada do enxerto (FRE). N = 73

† Variável	π FIE (N = 24)	FRE N=49	P valor
<b>Características receptores</b>			
Idade <i>anos</i>	33 (20)	37 (20)	0,64
Gênero % <i>masculino</i>	58,33% (14/24)	48,98% (24/ 49)	0,45
Raça % <i>negra</i>	62,50% (15/22)	81,63% (40/49)	0,06
IMC $Kg/m^2$	21,30 (6,6)	23,63 (7,1)	0,88
Etiologia			
• Indeterminada	54,17% (13/24)	42,86% (21/49)	0,44
• HAS	16,67% (4/24)	24,49% (12/49)	
• Glomerulopatia	20,83% (5/24)	12,24% (6/49)	
• LES	0% (0/24)	8,16% (4/49)	
• DM	0% (0/24)	6,12% (3/49)	
• Má formação congênita (rim único/ atrofia renal bilateral)	4,17% (1/24)	4,08% (2/49)	
• Gota	4,17% (1/24)	0% (0/49)	
• Rins policísticos	0% (0/24)	2,04% (1/49)	
Tempo em diálise <i>meses</i>	31 (37)	64 (43)	0,21
Número de hemotransfusões <i>unidade</i>	1 (4)	2 (4)	0,64
Nível de FK <i>ng/ml</i>	9,10 (9,8)	10,90 (11,4)	0,50
<b>Características doadores</b>			
Idade <i>anos</i>	37 ± 11	46 ± 15	0,10
Gênero % <i>masculino</i>	27,27% (6/22)	65,96% (31/47)	0,003
IMC $Kg/m^2$	23,39 (3,6)	23,15 (4,3)	0,35
Creatinina sérica <i>mg/dl</i>	0,80 (0,30)	1 (0,7)	0,15
Tipo de doador % <i>falecido</i>	29,17% (7/24)	83,67% (41/49)	< 0,001
<b>Características transplantantes</b>			
Número de compatibilidades <i>unidade</i>	3 (1)	2 (1)	0,66
Tempo de isquemia fria <i>horas</i>	25,20 ± 6,65	26,51 ± 7,80	0,72
Tempo de isquemia morna <i>minutos</i>	54 ± 11	52 ± 5	0,76
Tempo de anastomose venosa <i>minutos</i>	13 (7)	15 (6)	0,34
Tempo de anastomose arterial <i>minutos</i>	16 (7)	17 (5)	0,92



†Variáveis categóricas expressas em n absoluto (percentagem válida). Variáveis quantitativas expressas em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartílico).  $\pi$  FIE: função imediata do enxerto.

**TABELA 4.** Preditores de função retardada do enxerto (FRE) estimados por regressão logística univariada e multivariada. N=73

Variável	<i>Odds Ratio</i> Cru	IC 95%	<i>Odds Ratio</i> Ajustado	IC 95%
Raça do receptor <i>negra</i>	1,07	(0,31-3,78)	-----	-----
Idade do doador	0,99	(0,95-1,03)	-----	-----
Gênero do doador <i>masculino</i>	5,17	(1,69-15,76)	2,18	(0,57-8,34)
Tipo de doador <i>falecido</i>	12,45	(3,90-39,76)	12,35	(3,28-46,50)

## **VII. DISCUSSÃO**

A incidência de FRE encontrada em nosso estudo foi de 67,1%, sendo de 58,9% a incidência de FRE-D e de 8,2% a incidência de FRE-ND. Quando comparamos os nossos resultados com os do estudo de Vilar *et. al.*, verificamos que as incidências de FRE são semelhantes entre estes dois estudos, 67,1% versus 64,5%, respectivamente. Porém, a incidência de FRE-D é bastante superior em nosso estudo em relação ao de Vilar *et. al.*, 58,9% versus 22,8%, respectivamente. O estudo de Vilar *et. al.* é o que permite maior comparabilidade com o nosso estudo, não só porque ambos adotaram  $TRC2 \leq 30\%$  para definir FRE, como também nos dois estudos os enxertos eram provenientes de doadores vivos e falecidos.

O outro estudo que pode ser comparado ao nosso é o de Rodrigo *et. al.*, o qual também adotou TRC2 e subdividiu a FRE em FRE-D e FRE-ND. Porém, Rodrigo *et. al.* incluíram apenas doadores falecidos, portanto faremos esta comparação com o nosso subgrupo de pacientes que receberam enxertos renais provenientes de doadores falecidos. A incidência de FRE em nosso subgrupo de doadores falecidos é bastante superior à incidência de FRE do estudo de Rodrigo *et. al.*, 85,5% versus 69,4%, respectivamente, assim como a incidência de FRE-D, 79,2% versus 25,1%, respectivamente.

A alta incidência de FRE no subgrupo de pacientes que receberam enxertos renais de doadores falecidos, assim como a nossa alta incidência de FRE-D podem ser justificados pelo prolongado TIF em nosso meio, com consequente injúria de isquemia e reperfusão e elevado grau de necrose tubular aguda. Este elevado grau de lesão do enxerto renal colocam os nossos pacientes na extremidade do espectro com pior função do enxerto pós-transplante, com consequente necessidade de suporte dialítico.

Embora Govani *et. al.* tenham sido os primeiros autores a descrever a TRC2 como critério de definição da FRE, eles subdividiram a FRE em severa e moderada. Govani *et. al.* determinaram a incidência de FRE a partir da análise de 51 transplantes renais com enxertos provenientes de doadores falecidos. Portanto, podemos comparar apenas a incidência global de FRE encontrada no estudo de Govani *et. al.* com a incidência de FRE em nosso subgrupo de pacientes com enxertos provenientes de doadores falecidos, 47% versus 85,5%, respectivamente.

Embora a determinação da incidência de FRE não estivesse entre os objetivos do estudo de Boom *et. al.*, a incidência foi de 24,9% (183/734). Porém, Boom *et. al.* utilizaram o seguinte critério para definir a FRE: TRC  $\leq$  10% por dia por três dias consecutivos, durante a primeira semana após o transplante renal; portanto, não permitindo comparação com o nosso estudo, devido a não padronização das respectivas definições.

Assim como o estudo de Boom *et. al.*, o estudo de Johnston *et. al.* não pode ser comparado com o nosso estudo devido ao critério de definição por eles adotado. Johnston *et. al.* utilizaram TRC7 para definir a FRE. A incidência de redução da função do enxerto renal imediatamente após o transplante foi de 31,3%, sendo de 10,5% a incidência de FRE e de 20,8% a incidência de FLE. A incidência de FRE de 10,5% é inclusive inferior a da maioria dos estudos que adotaram a definição clássica, a qual variou de 25-35%. A baixa incidência de FRE encontrada no estudo de Johnston *et. al.* pode ser atribuída a alta qualidade do transplante renal da Irlanda, visto que este estudo tratou-se de uma coorte retrospectiva, com dados coletados a partir do Registro Irlandês de Transplante Renal.

(QUADRO 1)

**QUADRO 1.** Comparação entre as frequências de função retardada do enxerto (FRE) renal não dialítica e dialítica encontradas em nosso trabalho com as de outros estudos.

Ano	Autor	País	N	Critério FRE	Tipo de doador	FRE-ND	FRE-D	FRE (D + ND)
2000	Boom	Holandês	734	TRC ≤ 10%/dia	falecido	-		24,9 % (183/734)
2002	Govani	Americano	59 51	TRC2 ≤ 30 %	vivo falecido	25% (13/51)	22% (11/51)	47%(24/51)
2004	Rodrigo	Espanhol	291	TRC2 ≤ 30 %	falecido	44,3 % (129/291)	25,1 % (73/291)	69,4 % (202/291)
2006	Johnston	Irlandês	972	TRC7 ≤ 70 %	falecido	20,8 % (202/972)	10,5 % (102/972)	31,3% (304/972)
2010	Vilar	Inglês	367	TRC2 ≤ 30 %	falecido+ vivo	41,7 % (153/367)	22,8 % (84/367)	64,5% (237/367)
2012	Nosso estudo	Brasileiro	73	TRC2 ≤ 30 %	falecido+ vivo	8,2% (6/73)	58,9% (43/73)	67,1 % (49/73)
2012	Nosso estudo	Brasileiro	48	TRC2 ≤ 30 %	falecido	6,3% (3/48)	79,2 % (38/48)	85,5% (41/48)

As médias para o TIF em nosso estudo foram de  $25,20 \pm 6,65$  e de  $26,51 \pm 7,80$  para os grupos com FIE e FRE, respectivamente.

Em nosso estudo não encontramos TIF como preditor independente para FRE, o que difere da literatura, visto que TIF é um dos principais fatores de risco para FRE, independente do critério utilizado para sua definição. (QUADRO 3). Estudos experimentais já demonstraram claramente que tanto a isquemia, quanto a subsequente restituição do fluxo sanguíneo regular ativam uma complexa sequência de eventos que sustentam a lesão renal e têm importante papel no desenvolvimento de FRE.<sup>19</sup>

Quando avaliamos os outros estudos que também utilizaram TRC para definir FRE, verificamos que grupos de pacientes que tiveram TIF de 25 horas ou mais evoluíram, na maioria das vezes, com FRE-D.<sup>10,14</sup> A exceção é o estudo de Boom *et.al.*, onde a média do TIF para o grupo de pacientes que evoluiu com função primária foi de 28 horas.<sup>15</sup> Como o estudo de Boom *et. al.* foi publicado há mais de uma década, outros fatores devem ter contribuído para um TIF tão prolongado.

Acreditamos não ter encontrado significância estatística para o TIF, quando comparamos os grupos de pacientes que evoluíram com FIE e FRE, provavelmente pelo prolongado TIF encontrado nos dois grupos, sendo a média de TIF de  $25,20 \pm 6,65$

horas para o grupo com FIE e de  $26,51 \pm 7,80$  horas para o grupo com FRE. Sendo muito alto o TIF para os transplantes renais em nossa população, não foi possível encontrar diferença entre estes dois grupos, visto que mesmo para os pacientes que evoluíram com FIE, o TIF foi muito prolongado.

Em nosso meio, assim como em outros centros, a captação para o transplante de órgãos acontece frequentemente à noite, quando diminui o movimento nos centros cirúrgicos dos hospitais de urgência e emergência, visto que pacientes viáveis, com possibilidade de tratamento ou cura são priorizados em detrimento dos pacientes que se encontram em morte cerebral. Ajustado a este fato, o nosso laboratório de imunologia, onde são realizados os testes de compatibilidade HLA, a prova cruzada no momento do transplante renal e a identificação de anticorpos pré-formados contra antígenos do doador, tem um tempo para liberação destes resultados, raramente, inferior a 12 horas. É sabido que transplantes renais que ocorrem com TIF de até 24 horas têm melhor evolução, entretanto as nossas médias de TIF foram de  $25,20 \pm 6,65$  e de  $26,51 \pm 7,80$  horas, respectivamente, para FIE e FRE. (QUADRO 2)

**QUADRO 2.** Comparação entre os tempos de isquemia fria (TIF) encontrados em nosso trabalho com os de outros estudos segundo a presença de função retardada no enxerto (FRE).

Ano	Autor	FRE-ND	FRE-D	FRE (D + ND)	TIF FIE	TIF FRE-ND	TIF FRE-D	P
2000	Boom	-		24,9 %	$28 \pm 7$		$30 \pm 7$	
2004	Rodrigo	44,3 %	25,1 %	69,4 %	$19 \pm 5^{*†}$	$22 \pm 4^{*}$	$22 \pm 5^{†}$	$< 0,05^{*†}$
2006	Johnston	20,8 %	10,5 %	31,3%	$21,72 \pm 6,03$	$23,22 \pm 6,65$	$25,24 \pm 7,20$	$< 0,001$
2010	Vilar	41,7 %	22,8 %	64,5%	$16,9 \pm 11,0$	$21,3 \pm 8,9$	$25,7 \pm 10,2$	$< 0,001$
2012	Nosso estudo	6,3%	79,2 %	85,5%	$25 (13)^{*}$	25	$26 (11)^{*}$	0,77*

Dados da literatura sugerem que a incidência de FRE varia de 2 a 50 % no transplante renal em todo o mundo e que a sua incidência é estritamente dependente da qualidade do órgão transplantado e do TIF. <sup>19</sup> Entretanto, em nosso estudo, além de

termos encontrado uma incidência de FRE superior, não encontramos nem idade do doador, nem TIF como preditores independentes de FRE.

Todos os estudos por nós revisados, que tiveram entre os seus objetivos identificar preditores FRE, utilizando TRC para sua definição, encontraram pelo menos idade do doador e TIF como preditores independentes da FRE.<sup>10, 14 - 17</sup>

Idade do doador avançada exerce profunda influencia adversa no prognostico do transplante renal com doador falecido.<sup>20</sup> Na maioria, mas não em todos os grandes estudos sobre o prognóstico do transplante renal, idade do doador maior que 50 anos é identificado como um forte preditor independente de função pobre do enxerto. O impacto clínico da idade do doador tem aumentado nos últimos anos com a utilização de enxertos renais de doadores falecidos com critério expandido. Não está claro, se idade do doador exerce uma influencia negativa similar no prognostico do transplante renal com doadores vivos. Os resultados do estudo de Pena *et. al.* sugerem que a despeito dos rins dos doadores vivos com idade maior que 50 anos apresentam menor taxa de filtração glomerular (TFG), assim como a dos respectivos receptores, a sobrevida do receptor e do enxerto não diferiu entre os dois grupos durante o período de acompanhamento de 30 meses pós-transplante renal. Não houve também diferença na excreção de proteína urinária, nem a severidade da hipertensão. Se fizermos uma analogia do estudo de Pena *et. al.* que avaliou o prognóstico do transplante renal com enxertos proveniente de doadores vivos, com o nosso estudo, considerando que em nosso estudo incluímos também doadores vivos, este pode ser um dos motivos de não termos encontrado idade do doador como preditor independente de FRE. Visto que, a causa morte de pacientes mais velhos habitualmente está mais relacionada à doença cardiovascular do que ao trauma, espera-se um enxerto renal de pior qualidade no doador falecido em relação ao doador vivo, com vasos mais comprometidos e

consequentemente um rim com mais esclerose glomerular. Isto está diretamente relacionado ao número de glomérulos funcionante e à massa renal. Enxertos renais de doadores vivos, ainda que provenientes de doadores da mesma idade, são de melhor qualidade e consequentemente menos vulneráveis a injúria de isquemia e reperfusão, a qual também acontece em intensidade infinitamente menor, diante do diminuto tempo entre a nefrectomia do doador e o início das anastomoses no receptor. O baixo poder da nossa amostra, ajuntado ao fato de termos incluído enxertos renais provenientes de doadores vivos podem justificar o fato de não termos encontrado idade do doador como preditor independente de FRE. (QUADRO 3)



**QUADRO 3.** Comparação entre os preditores de função retardada do enxerto (FRE) renal encontrados em nosso trabalho com os de outros estudos.

Ano	Autor	N	Critério FRE	Tipo de doador	Preditores de FRE	OR/RR	IC à 95%	P
2000	Boom <i>et. al.</i>	734	TRC ≤ 10%/dia	falecido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade do doador &gt; 50 anos</li> <li>• Pressão arterial média (PAM) do receptor pré transplante</li> <li>• TIF &gt; 28 h</li> <li>• Doador feminino para receptor masculino</li> <li>• Pico PRA &gt; 50%</li> </ul>	OR = 2,21 OR = 2,08 OR = 1,78 OR = 1,55 OR = 1,7	1,49 – 3,26 1,43 – 3,03 1,19 – 2,63 1,02 – 2,35 1,15 – 2,55	
2004	Rodrigo <i>et. al.</i>	291	TRC2 ≤ 30%	falecido	<b>FRE – ND</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIF</li> <li>• Idade do doador</li> </ul>	RR = 1,105 RR = 1,025	1,039 – 1,175 1,006 – 1,045	
2004	Rodrigo <i>et. al.</i>	291	TRC2 ≤ 30%	falecido	<b>FRE – D</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TIF</li> <li>• Idade do doador</li> <li>• Pico PRA</li> <li>• Vasopressores</li> </ul>	RR = 1,177 RR = 1,037 RR = 1,025 RR = 2,442	1,074 – 1,289 1,001 – 1,075 1,005 – 1,045 1,011 – 5,899	0,000 0,046 0,012 0,047
2006	Johnston <i>et. al.</i>	972	TRC7 ≤ 70%	falecido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIF</li> <li>• Idade do doador</li> </ul>			<0,0001
2012	Nosso estudo	73	TRC2 ≤ 30%	vivo+ falecido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de doador falecido</li> </ul>	OR A=12,35	3,28 – 46,50	

Embora o nosso estudo tenha adotado uma estratégia de amostragem que sugere viés de seleção, a partir dos registros dos transplantes podemos verificar que um paciente perdeu o enxerto, aos seis meses de transplante, devido à rejeição aguda após redução da imunossupressão, impedindo desta forma o seu acompanhamento ao longo do primeiro ano de transplante. O referido paciente foi transplantado aos 20 anos, era do gênero masculino, não negro, etiologia da DRC: indeterminada, submetido a 60 meses

(5 anos) de hemodiálise e a uma hemotransusão no período pré-transplante renal. O seu enxerto renal foi proveniente de doador falecido aos 17 anos de idade, gênero masculino, raça negra, fez uso de droga vasoativa: noradrenalina, última creatinina precedendo a captação: 1,4, o TIF foi de 24 horas e o tempo de isquemia morna (TIM) foi de 42 minutos. Doador e receptor apresentavam duas compatibilidades (1B1DR), PRA: 9%. O regime de imunossupressão a que foi submetido o receptor foi o seguinte: Tacrolimus, Azatioprina e corticoesteroides. O receptor evoluiu com FRE-D.

Vale ressaltar que existe uma alta aderência ao acompanhamento ambulatorial pós-transplante renal em nosso meio, por dois motivos principais: primeiro, por tratar-se de um acompanhamento altamente especializado e segundo, porque no Brasil, os imunossupressores, medicações de alto custo, são distribuídos pelo governo, através do SUS. Para pegarem os medicamentos, faz-se necessário ter em mãos a receita fornecida pela equipe médica, vinculada à unidade de saúde onde o referido paciente faz o seu acompanhamento pós-transplante renal. Conseqüentemente, tanto devido à especificidade do tratamento, quanto para receberem os imunossupressores com gratuidade, os quais são indispensáveis para a manutenção do enxerto renal, os pacientes, na sua grande maioria, têm boa aderência ao seu acompanhamento pós-transplante.

Govani *et. al.* foram os primeiros autores a descrever e a utilizar a TRC2 para definir a FRE. Os autores justificaram a sua escolha pelo primeiro e segundo dia pós-transplante, pelos seguintes motivos: primeiro, porque o tempo zero (soltura dos *clamps* vasculares) é imprevisível e a creatinina sérica usualmente não está disponível imediatamente antes do tempo zero.<sup>16</sup> O segundo e terceiro dia seriam uma alternativa, entretanto, eles poderiam atrasar o diagnóstico de FRE. Além disto, muitos receptores

com FIE têm creatinina sérica na faixa normal no segundo dia, e a redução adicional na creatinina sérica é mínima.

Segundo Govani *et. al.*, a necessidade de diálise durante a primeira semana pós transplante, a definição mais comumente utilizada de FRE é insatisfatória por várias razões. Primeiro, os critérios para indicação de diálise podem variar entre os nefrologistas. Segundo, a modalidade do tratamento dialítico (hemodiálise x diálise peritoneal) e o momento da hemodiálise pré-transplante afetam a necessidade de diálise pós-operatória. Terceiro, o diagnóstico de FRE pode ser atrasado em até uma semana porque alguns pacientes podem não necessitar de diálise até o sétimo dia pós-transplante. Para Govani, *et. al.* isto é especialmente importante no manejo dos inibidores de calcineurina, os quais com o diagnóstico precoce FRE podem ser evitados ou ter a sua introdução postergada até que estejam seguros da função renal. Quarto, apenas os pacientes com mais severo prejuízo da função renal são prováveis de necessitar diálise. Assim, a definição clássica não diferencia os pacientes com disfunção do enxerto moderada, daqueles com FIE. Finalmente, a necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante usualmente se deve ao acúmulo de fluido e/ou soluto, os quais dependem não somente da pobre função do enxerto, como também, do aumento da geração de solutos (aumento da ingestão, no caso do acúmulo de fluidos). Em outras palavras, necessidade de diálise não é um critério absoluto para função pobre do enxerto.

Em resumo, TRC2 é uma ferramenta simples, segura, objetiva e conveniente, que ajuda no diagnóstico precoce e fidedigno de FRE.<sup>16</sup> A definição convencional de FRE (necessidade de diálise em uma semana) tem muitos problemas, o que leva a controvérsias quanto à incidência de FRE. FIE e FRE são, na verdade, segmentos de um

espectro, caracterizados pela melhor função do enxerto em uma extremidade e a pior função do enxerto em outra.

Acreditamos que a TRC2 é o critério mais adequado até o presente momento para definir FRE. A adoção deste critério, de maneira padronizada, nos próximos estudos, facilitará a comparabilidade dos dados e, principalmente, permitirá que aqueles indivíduos que não preenchem os critérios clássicos para FRE, passem a ter a sua história natural melhor descrita.

### **VIII. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS**

Uma das maiores limitações foi o tamanho e as características da nossa amostra. O nosso N amostral foi bem menor que o dos outros estudos por nós revisados, e para análise de algumas variáveis, tais como TIF, causa morte do doador e uso de droga vasoativa, apenas os 48 pacientes que receberam enxertos renais provenientes de doadores falecidos foram considerados. Portanto o baixo poder da nossa amostra nos impediu de encontrar associações bem conhecidas, comprovadas por diversos estudos prévios, independente do critério utilizado para definir a FRE.

Como perspectiva, temos a construção de um escore de risco para FRE. Diante de um possível doador, o risco seria estimado, desta forma não só permitindo a intervenção no TIF, como também reduzindo a exposição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com maior risco de desenvolverem FRE. Acreditamos que a construção do escore é de grande valia para o manejo dos pacientes, principalmente nos transplantes com doador falecido. Pacientes que evoluem com FRE tem prognóstico mais reservado a curto, médio e longo prazo, implicando em maiores custos com internamento, maior incidência de rejeição aguda e menor sobrevida do enxerto. Temos como perspectiva, portanto, a construção deste escore e a sua validação, posteriormente, por estudos maiores, randomizados e multicêntricos.

## **IX. CONCLUSÃO**

1. A incidência de FRE em nosso estudo foi de 67,1% (49/73). Destes, 58,9 % (43/73) correspondeu a FRE-D e 8,2 % (6/73) correspondeu a FRE-ND.
2. A incidência de FRE no grupo de doadores falecidos foi de 85,5% (41/48). Sendo que a incidência de FRE-D foi de 79,2 % (38/48) e de FRE-ND foi de 6,3 % (3/48).
3. A incidência de FRE no grupo de doadores vivos foi de 32% (8/25). Sendo que a incidência de FRE-D foi de 20% (5/25) e de FRE-ND foi de 12% (3/25).
4. O único fator de risco independente encontrado para FRE foi o tipo de doador falecido.

**X. ABSTRACT**

Title: Creatinine reduction ratio and delayed graft function. Background: The definition of delayed graft function (DGF) varies widely and its incidence also differs between centers. We adopted creatinine reduction ratio between the first and second days post-transplant (CRR2) to define DGF. Objective: To determine the incidence and to identify predictors of DGF. Methods: Cohort ambispective. Ninety one patients, older than 18 years old, with renal grafts from living and deceased donors were consecutively included. Eighteen patients were excluded due to missing data, (unable to calculate CRR2). Data collected outpatients. Patients were followed-up during the first year post-transplant. Definition of DGF:  $CRR2 \leq 30\%$ . Results: 73 patients remained for analysis, 25 living donors and 48 deceased donors transplant recipients. The median age was 36 (20) years. The frequency of males was 52.1% (38/73) and the frequency of the black race was 77.5% (55/71). The incidence of DGF was 67.1% (49/73), 58.9% (43/73) DGF-D (6/73). The incidence of DGF for deceased donor was 85.5% (41/48), 79.2% (38/48) DGF-D and for living donor it was 32% (8/25), 20% (5/25) DGF-D. Deceased donor was an independent predictor of DGF in multivariate analysis (OR adjusted = 12.35; 95% CI: 3.28 to 46.50). Conclusions: The incidence of DGF was 67.1% (49/73), 85.5% (41/48) for deceased donors kidney transplants and 32% (8/25) for living donors kidney transplants. Deceased donor was the only independent predictor for the development of DGF.

Keywords: 1. Renal graft. 2. Kidney transplant. 3. Incidence. 4. Creatinine.

## **XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ritt GF, Braga PS, Guimarães EL, *et. al.* Terapia renal substitutiva em pacientes do interior da Bahia: avaliação da distância entre o município de moradia e a unidade de hemodiálise mais próxima. *J Bras Nefrol* 2007; 29 (2): 59-63.
2. Sesso RS, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras. Nefrol* 2011; 33 (4): 442-447.
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes Estatística de Transplantes [RBT]. 2011 - Ano XVII n°4 (Jan/Dez). [Citado em em 9 de junho de 2012]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/mensagemRestrita5.aspx?idCategoria=2>.
4. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Junior H, *et. al.* O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras. Nefrol* 2011, 33 (4): 472-484.
5. OPTN. U. S. Department of Health e Human Services/ Organ Procurement and Transplantation Network. 2012. Disponível em: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>
6. Legislação do SUS. Capítulo II – Dos princípios e diretrizes. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/progestores/leg\\_sus.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/progestores/leg_sus.pdf)
7. Harada KM, Sampaio ELM, Freitas TVS, *et. al.*. Fatores de risco associados à perda do enxerto e óbito após o transplante renal. *J Bras Nefrol* 2008; 30 (3): 213-20.
8. Matos JPS, Almeida JR, Guinsburg A, *et. al.*. Avaliação da sobrevida de cinco anos em hemodiálise no Brasil: uma coorte de 3.082 pacientes incidentes. *J Bras Nefrol* 2011; 33 (4): 436-441.



9. Silva LAM, Mezzomo NF, Pansard HM, *et. al.*. Sobrevida em hemodiálise crônica: estudo de uma coorte de 1.009 pacientes em 25 anos. *J Bras Nefrol* 2009; 31 (3): 190-197.
10. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, *et. al.* Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function – a comparison of long term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2270-2274.
11. Koning OHJ, Ploeg RJ, Van Bockel JH, *et. al.*.Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1620-1628.
12. Park HS, Hong YA, Kim HG, *et. al.* Delayed graft function in living donor renal transplantation: 10 year Experience. *Transplant Proc* 2012; 44: 43-46.
13. Silva LA, Felipe CR, Park SI, *et. al.*. Impact of initial exposure to calcineurin inhibitors on kidney graft function of patients at high risk to develop delayed graft function. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39 (1): 43-52.
14. Vilar E, Varagunam M, Yaqoob MM, Raftery M, Thuraisingham R. Creatinine reduction ratio: a useful marker to identify medium and high risk renal transplants. *Transplantation* 2010; 89: 97-103.
15. Boom H, Mallat MJK, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000; 58: 859-866.
16. Govani MV, Kwon O, Batiuk TD, Milgrom ML, Filo RS. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: Simple and objective tools to define graft function. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1645-1649.
17. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C, *et. al.* Creatinine reduction ratio on post transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant* 2004; 4: 1163-1169.
18. Halperin *et. al.*: Sample size for medicals trials. *J Chronic Dis.*21:13-24, 1968.

19. Loverre A, Capobianco C, Stallone G, *et.al.*. Ischemia - Reperfusion injury - induced abnormal dendritic cell traffic in the transplanted kidney with delayed graft function. *Kidney International* 2007; 72:994-1003.
20. Peña LS, De La Vega, Torres A, *et. al.*. Patient and graft outcomes from older living kidney donors are similar to those from younger donors despite lower GFR. *Kidney International* 2004; 66:1654-1661.

**XII. ANEXOS**

ANEXO 1. Questionário;

ANEXO 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

ANEXO 3. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP);

## QUESTIONÁRIO

### IDENTIFICAÇÃO:

**NOME:**

**ENDEREÇO:**

**TELEFONE:**

### DATA TX RENAL:

#### RECEPTOR

IDADE

GÊNERO

0-FEMININO

1-MASCULINO

ETNIA

0-NÃO NEGROS

1-NEGROS

PESO

ALTURA

IMC

ETIOLOGIA DA DRC

0-DESCONHECIDA

1-DIABETES MELLITUS

2-HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

3-GLOMERULOPATIA

4-UROPATIA OBSTRUTIVA

5-PIELONEFRITE / NEFROPATIA TUBULO-INTERSTICIAL

6-AUTO-IMUNE

7-GOTA/ AMILOIDOSE/ MIELOMA MÚLTIPLO

8-DÇ. HEREDITÁRIAS (RINS POLICÍSTICOS / SÍNDROME DE ALPORT / CISTINOSE)

9-MÁ FORMAÇÃO CONGÊNITA

MODO DE DIÁLISE

0-CAPD (em português, DIALISE PERITONEAL AMBULATORIAL CONTÍNUA)

1-HD (HEMODIÁLISE)

NÚMERO DE HEMOTRANSFUSÕES

NUMERO DE GESTAÇÕES

NUMERO DE TRANSPLANTES PRÉVIOS

CREATININA (C0) – DIA DO TRANSPLANTE

CREATININA (C1) – PRIMEIRO DIA PÓS TX-RENAL

CREATININA (C2) – SEGUNDO DIA PÓS TX-RENAL

CREATININA (C7) – SÉTIMO DIA PÓS TX-RENAL

CREATININA (C3M) – 3 MESES PÓS TRANSPLANTE

CREATININA (C6M) – 6 MESES PÓS TRANSPLANTE

CREATININA (C9M) – 9 MESES PÓS TRANSPLANTE

CREATININA (C1A) – UM ANO APÓS O TX-RENAL

#### DOADOR

IDADE

GÊNERO

0-FEMININO

1-MASCULINO

ETNIA

0-NÃO NEGROS

1-NEGROS

PESO

ALTURA

IMC

TIPO DO DOADOR

0-CADÁVER

1-VIVO

DOADOR MARGINAL;

0-NÃO

1-SIM  
 CAUSA MORTE DO DOADOR  
 0-DESCONHECIDA  
 1-AVC (ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL)  
 2-TRAUMA  
 3-OUTRAS  
 USO DE DROGA VASOATIVA  
 0-NÃO  
 1-SIM  
 CREATININA (CD) – CREATININA DO DOADOR  
**AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA PRÉ-TRANSPLANTE**  
 COMPATIBILIDADE HLA (em português, ANTÍGENOS LEUCOCITÁRIOS HUMANOS)  
 0-IDÊNTICO COMPATIBILIDADE:  
 1-HAPLOIDÊNTICO  
 2-DISTINTO  
 PRA (em português, REATIVIDADE CONTRA PAINEL)  
 0-<50%  
 1->50%

**PERIOPERATÓRIO**

TEMPO DE ISQUEMIA FRIA

TIM:

TAV:

TAA:

**IMUNOSSUPRESSÃO/ PROFILAXIA**

INIBIDOR DE CALCINEURINA

0-NÃO

1-CsA (CICLOSPOTINA)

2-TAC (TACROLIMUS)

DROGAS ANTIPROLIFERATIVAS

0-NÃO

1-AZA (AZATIOPRINA)

2-MMF (MICOFENOLATO MOFETIL)

CORTICOESTEROIDES:

0-NÃO

1-SIM

ANTICORPO POLICLONAL - INDUÇÃO: ATG (GLOBULINA ANTITIMOCITÁRIA)

0-NÃO

1-SIM

ANTICORPOS POLICLONAIS – TRATAMENTO REJEIÇÃO AGUDA: ATG (GLOBULINA ANTITIMOCITÁRIA)

0-NÃO

1-SIM

ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-CD3: OKT3

0-NÃO

1-SIM

PROFILAXIA PARA CMV (CITOMEGALOVÍRUS)

0-NÃO

1-SIM

**POI/UTI (24H)**

LACTATO

INTERCORRÊNCIAS:

HD NA 1ª SEMANA: ( ) SIM ( ) NÃO

HD NA 2ª SEMANA: ( ) SIM ( ) NÃO

DATAS:

REJEIÇÃO: ( ) SIM ( ) NÃO

DATAS:

BANFF:

TRATAMENTO:

FK=

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº.....SEX  M  F  
 DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....  
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....  
 BAIRRO:.....CIDADE.....ESTADO.....  
 CEP:.....TELEFONE(S):  
 DDD(.....).  
 CONTATO:.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....  
 NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.).....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO:  M  F  
 DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....  
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....  
 BAIRRO:.....CIDADE.....ESTADO.....  
 CEP:.....TELEFONE(S):  
 DDD(.....).

### II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Fatores de Riscos para o Desenvolvimento de Redução da Função do Enxerto Imediatamente após o Transplante Renal.
2. PESQUISADOR: Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta
3. CARGO/FUNÇÃO: Médica/Nefrologista
4. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 14805

### III. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRENCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Nome: Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta  
 Endereço: Av. 7 de Setembro, 4161, Hospital Espanhol - Barra  
 Telefone: (71) 3264-1668 / (71) 8802-8433  
 DURAÇÃO DA PESQUISA: 01 ano

### IV – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

O senhor (a) esta sendo convidado a participar da pesquisa sobre “Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Redução da Função do Enxerto Imediatamente após o Transplante Renal” com os seguintes objetivos: determinar a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de redução da função do enxerto renal imediatamente após o transplante, bem com estabelecer um escore de risco para o desenvolvimento de função lenta e retardada do enxerto renal.

O tema: redução da função do enxerto imediatamente aos o transplante renal é relevante porque terá influência na função e sobrevida do enxerto a curto e longo prazo.

Os participantes desta pesquisa responderão a uma entrevista (anamnese) durante o internamento para a realização do transplante renal e também poderão responder a novas entrevistas durante as consultas subsequentes, após a alta hospitalar, para acompanhamento do transplante.

Alguns dados serão coletados diretamente no prontuário do paciente durante o internamento. Dentre estes dados estão: dados demográficos; causa da doença renal crônica; tempo em terapia renal substitutiva (terapia dialítica); numero de transplantes prévios; numero de hemotransfusões ao longo da vida; numero de gestações para pacientes do sexo feminino; dados do doador; resultados de exames realizados de rotina, os quais antecedem o transplante renal (ex.



Salvador, 11 de agosto de 2010.

**1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO Nº 021/2010**

**TÍTULO DA PESQUISA-** “Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Redução da Função do Enxerto Imediatamente após o Transplante Renal.”

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Dr<sup>a</sup> Luciana Barreira Motta.

**INSTITUIÇÃO:** Hospital Espanhol

**2. OBJETIVOS DO ESTUDO:**

Estabelecer um escore de risco para o desenvolvimento de redução da função do enxerto imediatamente após o transplante renal.

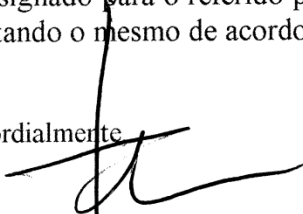
**3. PARECER DO RELATOR:**

O presente projeto está de acordo com as normas éticas vigentes.  
Meu voto é por projeto aprovado.

**4. PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Espanhol, acatando o parecer do relator designado para o referido projeto, em uso de suas atribuições, aprova o Projeto de Pesquisa, estando o mesmo de acordo com as Resoluções 196/96 e 251/97.

Cordialmente

  
**Dr. Fábio Vilas-Boas**  
Coordenador do Comitê de Ética em  
Pesquisa do Hospital Espanhol

*Fábio Vilas Boas Pinto*  
Coordenador do Comitê de Ética em  
Pesquisa do Hospital Espanhol



## Artigo Original

Código de fluxo: 2551 (Jornal Brasileiro de Nefrologia)

Função Retardada do Enxerto Renal e Taxa de Redução de Creatinina

Creatinine Reduction Ratio and Delayed Graft Function

Taxa de Redução de Creatinina

Autor

**Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta:** Mestrado - (Nefrologista).

**Constança Margarida Sampaio Cruz:** Doutorado - (Coordenação de Pesquisa Multidisciplinar do Hospital Santo Antônio - OSID Professora do Corpo Permanente da Pós Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública).

**Mário de Seixas Rocha :** Doutorado - (Professor do Corpo Permanente da Pós Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública).

**Nádia de Andrade Khouri:** Mestrado - (Nefrologista do Hospital Espanhol).

**Ricardo José Costa Mattoso:** Mestrado - (Nefrologista do Hospital Espanhol Responsável Técnico pelo Transplante Renal Adulto do Hospital Ana Nery).

**Luana Andrade Santos de Jesus:** Título de Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia - (Nefrologista do Hospital Espanhol).

**Carlos Alfredo Marcílio de Souza:** Livre-Docência pela Universidade Federal de Goiás - (Professor do Corpo Permanente da Pós Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública).

Descritores (Palavras-chave)

Keywords

Função Retardada do Enxerto; Transplante de Rim; Incidência; Creatinina

Delayed Graft Function; Kidney Transplantation; Incidence; Creatinine

Resumo (**Português**)

Introdução: A definição de função retardada do enxerto (FRE) varia largamente, consequentemente a sua incidência também varia entre os diversos centros. Objetivo: Determinar a incidência e identificar preditores de FRE. Material e Métodos: Coorte ambiespectiva. Foram analisados 73 pacientes maiores de 18 anos com enxertos renais provenientes de doadores vivos e falecidos. Dados coletados ambulatorialmente. Pacientes acompanhados

Abstract. (**Inglês**)

Title: Creatinine reduction ratio and delayed graft function. Introduction: The definition of delayed graft function (DGF) varies widely and its incidence also differs between centers. Aim: To determine the incidence and to identify predictors of DGF. Methods: Cohort ambiespective. Seventy three patients, older than 18 years old, with renal grafts from living and deceased donors were analyzed. Eighteen patients were excluded due to missing data, (unable to calculate

durante o primeiro ano pós-transplante. Resultados: Permaneceram para análise 73 pacientes, sendo 25 receptores de transplante renal com doadores vivos e 48 com doadores falecidos. A mediana da idade foi de 36 (20) anos. A frequência do gênero masculino foi de 52,1% (38/73) e a frequência da raça negra foi de 77,5% (55/71). A incidência de FRE foi de 67,1% (49/73), 58,9% (43/73) função retardada do enxerto dialítica (FRE-D) (6/73); entre doadores falecidos foi de 85,5% (41/48), 79,2% (38/48) FRE-D e entre doadores vivos foi de 32% (8/25), 20% (5/25) FRE-D. Doador falecido foi preditor independente de FRE na análise de regressão logística multivariada (OR AJUSTADA = 12,35; IC a 95%: 3,28 - 46,50). Conclusões: A incidência de FRE foi de 67,1% (49/73). Doador falecido foi o único preditor independente para o desenvolvimento de FRE.

CRR2). Data collected outpatients. Patients were followed-up during the first year post-transplant. Results: 73 patients remained for analysis, 25 living donors and 48 deceased donors transplant recipients. The median age was 36 (20) years. The frequency of males was 52.1% (38/73) and the frequency of the black race was 77.5% (55/71). The incidence of DGF was 67.1% (49/73), 58.9% (43/73) dialytic delayed graft function DGF-D (6/73). The incidence of DGF for deceased donor was 85.5% (41/48), 79.2% (38/48) DGF-D and for living donor it was 32% (8/25), 20% (5/25) DGF-D. Deceased donor was an independent predictor of DGF in multivariate analysis (OR adjusted = 12.35; 95% CI: 3.28 to 46.50). Conclusions: The incidence of DGF was 67.1% (49/73). Deceased donor was the only independent predictor for the development of DGF.

Trabalho submetido em 2/8/2012 14:12:58

Instituição: Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública Hospital Espanhol - Real Sociedade Espanhola de Beneficência

Correspondência: Luciana Barreira de Alencar Andrade Motta

Av. Anita Garibaldi, n. 252, 2º andar, Federação, CEP 40296-710, Salvador, Bahia

### **Conteúdo em Português:**

A doença renal crônica (DRC) em estágio final constitui um sério problema de saúde pública. <sup>1</sup> A prevalência de pacientes em diálise no Brasil tem apresentado aumento progressivo. <sup>2</sup> A taxa de prevalência do tratamento dialítico em 2010 foi de 483 pacientes por milhão de população (pmp). O número de pacientes que iniciaram terapia dialítica em 2010, no Brasil, foi de 18.972, correspondendo a uma taxa de incidência de 99,5 pacientes/pmp. De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2011, menos de 25% dos pacientes em diálise estavam inscritos em lista de espera para o transplante renal <sup>3</sup>.

O transplante renal é a terapia de escolha para os pacientes com doença renal crônica em estágio terminal (DRCT), no que se refere à sobrevida dos pacientes e a

qualidade vida dos mesmos. <sup>4</sup>

A função retardada do enxerto (FRE) é uma complicação comum, podendo afetar enxertos renais imediatamente após o transplante. <sup>5</sup> A definição de FRE varia largamente e conseqüentemente a sua incidência também varia entre os diversos centros.

A FRE ocorre em aproximadamente 25-35% dos pacientes que recebem o enxerto renal de doador falecido, mas taxas de até 50% têm sido descritas. <sup>6</sup> Entretanto, a incidência de função lenta do enxerto (FLE) nem sempre é relatada. <sup>5</sup> A incidência de FRE nos transplantes renais com doadores vivos observada no estudo de Park *et. al.* foi de 1,6 %, o que difere das incidências observadas em estudos anteriores: 7,1%, 8,8 % e 18,3 % <sup>7</sup>. Em estudo brasileiro, análise multicêntrica, realizado entre 2000 e 2002, revelou uma incidência de FRE de 55,6% (312/612). Foram envolvidos seis centros transplantadores, os quais apresentavam maior *expertise*, totalizando 612 transplantes renais com enxertos provenientes de doadores falecidos. As incidências de FRE foram de 53,9%, 62,3% e 51,6%, respectivamente, em 2000, 2001 e 2002. Quando os dados foram analisados por centro transplantador, a incidência de FRE na unidade de transplante renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi inferior aos demais centros (42,4% x 81,5%).

A FRE está associada a maiores taxas de rejeição aguda, pior função do enxerto, pior sobrevida do enxerto, aumento da morbidade e do tempo de internamento. <sup>9</sup>

A definição mais utilizada para FRE tem sido a necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante renal. Esta definição tem a vantagem de ser objetiva e claramente entendida. Entretanto, é problemática, porque seria difícil

aplicá-la aos transplantes preemptivos. Em adição, o limiar para o início da diálise pós-transplante varia de unidade para unidade e entre os nefrologistas, então esta definição não é universalmente aplicada. Outra questão relativa a este sistema de classificação é que muitos rins demoram a funcionar pós-transplante, os quais não necessitam de diálise, mas de fato têm uma forma de FRE, a qual é difícil definir.

Alguns estudos publicados na última década vêm utilizando também a taxa de redução de creatinina (TRC) para minimizar as limitações da definição clássica de FRE.

O objetivo primário do nosso estudo foi determinar a incidência de FRE entre os transplantes renais com doadores vivos e falecidos, utilizando a TRC2 como critério de definição da FRE. Os objetivos secundários foram os seguintes: comparar as características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e dos doadores e relativas ao transplante renal, segundo a presença ou não de FRE e identificar preditores de FRE.

## **CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

Tratou-se de um estudo observacional, uma coorte ambiespectiva (dados históricos com uma fase prospectiva).

A população acessível deste estudo abrangeu os pacientes do serviço de nefrologia, submetidos ao transplante renal no Hospital Espanhol, Real Sociedade Espanhola de Beneficência.

A amostra foi constituída por 73 pacientes que retornavam para a revisão no ambulatório de transplante renal entre 31 de agosto de 2010 e 27 de outubro de 2010 e entre 17 de novembro de 2011 e 08 de fevereiro de 2012. Neste intervalo de tempo não foram realizados transplantes renais nesta unidade devido à necessidade de regularização da documentação, inclusive da equipe cirúrgica. Os pacientes foram acompanhados durante o primeiro ano após o transplante renal. Verificamos que um paciente perdeu o enxerto aos 6 meses de transplante, impedindo o acompanhamento de 12 meses. **Critérios de inclusão:** Foram incluídos consecutivamente 93 pacientes atendidos no ambulatório de transplante renal entre 31 de agosto de 2010 e 27 de outubro de 2010 e entre 17 de novembro de 2011 e 08 de fevereiro de 2012, com idade maior ou igual a 18 anos, os quais receberam enxertos renais de doadores vivos e falecidos. **Critérios de exclusão:** Destes, foram excluídos 18 pacientes, os quais tiveram dados faltantes relativos às creatininas séricas do primeiro e/ou do segundo dia pós-transplante renal, desta forma não permitindo o cálculo da TRC2. Permaneceram 73 pacientes para análise final.

Quanto as variáveis de interesse, os dados foram coletados durante as consultas para revisão do transplante renal, utilizando uma ficha padrão que foi elaborada pelos autores. As variáveis independentes foram subdivididas em relativas ao receptor, ao doador e ao transplante. Relativas ao receptor: idade (anos), gênero masculino (%), raça negra (%), índice de massa corpórea (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), etiologia da DRC (%), modo de diálise pré-transplante renal (%), tempo em diálise (meses), número de hemotransfusões (unidade), delta tempo entre a creatinina do 1º e do 2º dia pós-

transplante renal ( $\Delta$  C1-C2) (horas), creatininas do 1º e 2º dia e de 12 meses (mg/dl), inibidores de calcineurina: Ciclosporina/ Tacrolimus (%), drogas antiproliferativas: Azatioprina/ Micofenolato Mofetil (%), corticosteroides (%), indução: Thymoglobulina (%), profilaxia para CMV (%). Relativas ao doador: idade (anos), gênero masculino (%), índice de massa corpórea (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), creatinina sérica (mg/dl), tipo de doador falecido (%), causa morte do doador traumática (%) , uso de droga vasoativa (%), doador com critério expandido (%). Relativas ao transplante: número de compatibilidades (unidade), tempo de isquemia fria (horas), tempo de isquemia morna (minutos), tempo de anastomose venosa (minutos), tempo de anastomose arterial (minutos). A Variável dependente foi: incidência de FRE, definida através da TRC2.

### **Definição de FRE**

Utilizamos em nosso estudo o critério anteriormente adotado por Govani *et. al.*, Rodrigo *et. al.* e Vilar *et. al.* <sup>9-11</sup>. Portanto, adotaremos a TRC2 para definir a FRE.

FRE:  $\text{TRC2} \leq 30\%$ .

FRE-ND:  $\text{TRC2} \leq 30\%$ , sem indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal.

FRE-D:  $\text{TRC2} \leq 30\%$ , com indicação de diálise durante a primeira semana após o transplante renal.

A taxa de redução de creatinina é calculada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{TRC2} (\%) = [(\text{Creatinina}_{\text{dia1}} - \text{Creatinina}_{\text{dia2}}) * 100] / \text{Creatinina}_{\text{dia1}}$$

## **Análise estatística**

*The Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0)* foi utilizado para realização dos cálculos estatísticos.

Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para determinar a distribuição de frequências das variáveis de interesse.

Teste T de Student foi utilizado para comparar parâmetros quantitativos, quando a distribuição foi normal (Gaussiana), enquanto o teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medianas das variáveis numéricas, cuja distribuição foi não normal. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas.

Foi utilizado o modelo de regressão logística backward stepwise,  $p < 0,10$ , para determinar preditores de FRE, partindo daquelas variáveis já descritas na literatura como preditores de FRE. Pesquisa para interação realizada sem resultados significativos.

Foi adotado um erro tipo  $\alpha$  de 0,05 e um erro tipo  $\beta$  de 0,20.

## **Considerações éticas**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Espanhol em 11 de agosto de 2010, projeto de nº 021/2010.

## **RESULTADOS**

Foram analisados 73 pacientes.

A mediana da idade dos receptores em nossa amostra foi de 36 (20) anos, sendo 52,1% (38/73) dos receptores do gênero masculino e 77,5% (55/71) da raça negra. A mediana do IMC foi de 21,35 (6,2) Kg/m<sup>2</sup>.

A etiologia da DRC não foi determinada em 46,6% (34/73) dos casos. HAS foi a causa mais frequente de DRC 21,9% (16/73), seguida de glomerulopatia 15,1% (11/73) e LES 5,5% (4/73). DM representou 4,1% (3/73) e rins policísticos 1,4% (1/73) dos pacientes analisados.

O modo de diálise pré-transplante mais frequente foi hemodiálise, 95,8% (68/71) e a mediana de tempo destes pacientes em terapia dialítica foi de 51 (56) meses. A mediana do número de hemotransfusões pré-transplante foi de 2 (4) unidades.

O intervalo de tempo entre a coleta da creatinina sérica do primeiro e do segundo dia pós-transplante renal foi de 22,33 (1,7) horas.

O esquema imunossupressor mais utilizado por nossos pacientes foi: Tacrolimus 93,2% (68/73), Azatioprina 72,6% (53/73) e corticoesteroides 100% (73/73). A frequência de pacientes que receberam indução com Thymoglobulina foi de 6,9% (5/72) os quais também receberam profilaxia para CMV.

A média de idade do doador foi de 35,37 ± 13,04 anos, sendo 53,6% (37/69) dos doadores do gênero masculino. A mediana no IMC dos doadores foi de 23,56



(3,9) Kg/m<sup>2</sup>. A mediana da ultima creatinina sérica precedendo a captação foi de 1,0 (0,60) mg/dl. O doador falecido foi mais frequente em nossa amostra, representando 65,8% (48/73) dos transplantes. Destes, 61,4% (27/44) tiveram como causa morte o trauma e em 90% (36/40) dos doadores foi indicada droga vasoativa durante o período que antecedeu a captação. Apenas 10,9% (5/46) preencheram critérios para doador expandido. Houveram dados faltantes na fase retrospectiva do estudo.

A mediana do numero de compatibilidades foi de 3 (1).

A média do TIF foi de 26,36 ± 7,61 horas e a media do tempo de isquemia morna foi de 54,71 ± 10,33. (TABELA 1)

A incidência de FRE em nosso estudo foi de 67,1% (49/73); destes, 58,9% (43/73) corresponderam a FRE-D e 8,2% (6/73) a FRE-ND. A incidência de FRE no grupo de doadores falecidos foi de 85,5% (41/48), sendo de 79,2% (38/48) a incidência de FRE-D e de 6,3% (3/48) a de FRE-ND. A incidência de FRE no grupo de doadores vivos foi de 32% (8/25), sendo de 20% (5/25) a incidência de FRE-D e de 12% (3/25) a de FRE-ND. (TABELA 2)

Quando comparamos as características dos receptores, doadores e do transplante renal, segundo a presença ou não de FRE, verificamos que a não houve diferença estatisticamente significante para idade do doador, 37 ± 11 anos para o grupo com FIE *versus* 46 ± 15 anos para o grupo com FRE, p = 0,10. Houve diferença estatisticamente significante para o gênero do doador masculino, 65,96% (31/47) para o grupo com FRE *versus* 27,27% (6/22) para o grupo com FIE, p = 0,003. O tipo de

doador falecido foi mais frequente entre os pacientes que evoluíram com FRE, 83,67% (41/49) *versus* 29,17% (7/24) com FIE,  $p < 0,001$ .

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medias dos TIF entre os grupos com FIE e FRE,  $25,20 \pm 6,65$  *versus*  $26,51 \pm 7,80$ , respectivamente,  $p = 0,72$ . (TABELA 3)

Na análise de regressão logística multivariada, apenas o tipo de doador falecido permaneceu como preditor independente de FRE, OR AJUSTADA = 12,35 (IC à 95%, 3,28 à 46,50), considerando que a nossa amostra incluía pacientes submetidos ao transplante renal com enxertos provenientes de doadores vivos e falecidos. (TABELA 4)

**TABELA 1.** Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e doadores e relativas ao transplante renal.

† Variável	N = 73
<b>Características do receptor</b>	
Idade <i>anos</i>	36 (20)
Gênero % <i>masculino</i>	52,1% (38/73)
Raça % <i>negra</i>	77,5% (55/71)
IMC $Kg/m^2$	21,35 (6,2)
Etiologia da DRC	
• Indeterminada	46,6 % (34/73)
• HAS	21,9% (16/73)
• Glomerulopatia	15,1% (11/73)
• LES	5,5% (4/73)
• DM	4,1% (3/73)
• Má formação congênita (rim único/ atrofia renal bilateral)	4,1% (3/73)

• Rins Policísticos	1,4% (1/73)
• Gota	1,4% (1/73)
Modo de diálise pré-transplante % HD	95,8% (68/71)
Tempo em diálise <i>meses</i>	51 (56)
Número de hemotransfusões <i>unidade</i>	2 (4)
Δ tempo C1-C2 <i>horas π</i>	22,33 (1,7)
Inibidores de calcineurina	
• Ciclosporina %	6,8% (5/73)
• Tacrolimus %	93,2% (68/73)
Drogas antiproliferativas	
• Azatioprina %	72,6% (53/73)
• Micofenolato mofetil %	27,4% (20/73)
Corticosteroides %	100% (73/73)
Indução	
• Thymoglobulina %	6,9% (5/72)
Profilaxia para CMV %	6,9% (5/72)
<b>Características do doador</b>	
Idade <i>anos</i>	35,37 ± 13,04
Gênero % <i>masculino</i>	53,6% (37/69)
IMC <i>Kg/m<sup>2</sup></i>	23,56 (3,9)
Creatinina <i>mg/dl</i>	1,0 (0,60)
Tipo de doador % <i>falecido</i>	65,8% (48/73)
Causa morte do doador % <i>traumática</i>	61,4% (27/44)
Uso de droga vasoativa % <i>sim</i>	90% (36/40)
Doador com critério expandido % <i>sim</i>	10,9% (5/46)
<b>Características do transplante</b>	
Número de compatibilidades <i>unidade</i>	3 (1)
Tempo de isquemia fria <i>horas</i>	26,36 ± 7,61
Tempo de isquemia morna <i>minutos</i>	54,71 ± 10,33
Tempo de anastomose venosa <i>minutos</i>	15 (8)
Tempo de anastomose arterial <i>minutos</i>	17 (5)

†Variáveis categóricas expressas em n absoluto (percentagem válida). Variáveis quantitativas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico). π Delta tempo entre a creatinina do primeiro e do segundo dia pós-transplante renal.

**TABELA 2.** Incidências de função retardada do enxerto (FRE), função retardada do enxerto não dialítica (FRE-ND) e função retardada do enxerto dialítica (FRE-D).

† Variável	Falecidos + Vivos	Falecidos	Vivos
	(N = 73)	(N = 48)	(N = 25)

FRE-ND	8,2% (6/73)	6,3% (3/48)	12%(3/25)
FRE-D	58,9% (43/73)	79,2% (38/48)	20% (5/25)
FRE (ND+D)	67,1% (49/73)	85,5% (41/48)	32% (8/25)

† Variáveis expressas em percentagens válidas.

**TABELA 3.** Características demográficas, clínicas e imunológicas dos receptores e dos doadores e relativas ao transplante renal segundo presença ou não de função retardada do enxerto (FRE). N = 73

† Variável	π FIE (N = 24)	FRE N=49	P valor
<b>Características receptores</b>			
Idade <i>anos</i>	33 (20)	37 (20)	0,64
Gênero % <i>masculino</i>	58,33% (14/24)	48,98% (24/ 49)	0,45
Raça % <i>negra</i>	62,50% (15/22)	81,63% (40/49)	0,06
IMC $Kg/m^2$	21,30 (6,6)	23,63 (7,1)	0,88
<b>Etiologia</b>			
• Indeterminada	54,17% (13/24)	42,86% (21/49)	0,44
• HAS	16,67% (4/24)	24,49% (12/49)	
• Glomerulopatia	20,83% (5/24)	12,24% (6/49)	
• LES	0% (0/24)	8,16% (4/49)	
• DM	0% (0/24)	6,12% (3/49)	
• Má formação congênita (rim único/ atrofia renal bilateral)	4,17% (1/24)	4,08% (2/49)	
• Gota	4,17% (1/24)	0% (0/49)	
• Rins policísticos	0% (0/24)	2,04% (1/49)	
Tempo em diálise <i>meses</i>	31 (37)	64 (43)	0,21
Número de hemotransfusões <i>unidade</i>	1 (4)	2 (4)	0,64
Nível de FK <i>ng/ml</i>	9,10 (9,8)	10,90 (11,4)	0,50
<b>Características doadores</b>			
Idade <i>anos</i>	37 ± 11	46 ± 15	0,10
Gênero % <i>masculino</i>	27,27% (6/22)	65,96% (31/47)	0,003
IMC $Kg/m^2$	23,39 (3,6)	23,15 (4,3)	0,35

Creatinina sérica <i>mg/dl</i>	0,80 (0,30)	1 (0,7)	0,15
Tipo de doador % <i>falecido</i>	29,17% (7/24)	83,67% (41/49)	< 0,001
<b>Características transplantes</b>			
Número de compatibilidades <i>unidade</i>	3 (1)	2 (1)	0,66
Tempo de isquemia fria <i>horas</i>	25,20 ± 6,65	26,51 ± 7,80	0,72
Tempo de isquemia morna <i>minutos</i>	54 ± 11	52 ± 5	0,76
Tempo de anastomose venosa <i>minutos</i>	13 (7)	15 (6)	0,34
Tempo de anastomose arterial <i>minutos</i>	16 (7)	17 (5)	0,92

†Variáveis categóricas expressas em n absoluto (percentagem válida). Variáveis quantitativas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico). π FIE: função imediata do enxerto.

**TABELA 4.** Preditores de função retardada do enxerto (FRE) estimados por regressão logística

Variável	Odds Ratio Cru	IC 95%	Odds Ratio Ajustado	IC 95%	univar iada e multiv ariada. N=73
Raça do receptor <i>negra</i>	1,07	(0,31-3,78)	-----	-----	
Idade do doador	0,99	(0,95-1,03)	-----	-----	<b>DISC</b>
Gênero do doador <i>masculino</i>	5,17	(1,69-15,76)	2,18	(0,57-8,34)	<b>USSÃ</b>
Tipo de doador <i>falecido</i>	12,45	(3,90-39,76)	12,35	(3,28-46,50)	<b>Q</b>

A incidência de FRE encontrada em nosso estudo foi de 67,1% (49/73), sendo de 58,9% (43/73) a incidência de FRE-D e de 8,2% (6/73) a incidência de FRE-ND. Quando comparamos os nossos resultados com os do estudo de Vilar *et. al.* <sup>9</sup>, verificamos que as incidências de FRE são semelhantes entre estes dois estudos, 67,1% (49/73) versus 64,5% (237/367), respectivamente. Porém, a incidência de FRE-D é bastante superior em nosso estudo em relação ao de Vilar *et. al.*, 58,9% (43/73) versus 22,8% (84/367), respectivamente.

O estudo de Vilar *et. al.* é o que permite maior comparabilidade com o nosso estudo, não só porque ambos adotaram  $TRC2 \leq 30\%$  para definir FRE, como também nos dois estudos os enxertos eram provenientes de doadores vivos e falecidos.

O outro estudo que pode ser comparado ao nosso é o de Rodrigo *et. al.*<sup>11</sup>, o qual também adotou TRC2 e subdividiu a FRE em FRE-D e DRE-ND. Porém, este estudo incluiu apenas doadores falecidos. A incidência de FRE em nosso subgrupo de doadores falecidos é bastante superior à incidência de FRE do estudo de Rodrigo *et. al.*, 85,5% (41/48) versus 69,4% (202/291), respectivamente, assim como a incidência de FRE-D, 79,2% (38/48) versus 25,1% (73/291), respectivamente.

A alta incidência de FRE no subgrupo de pacientes que receberam enxertos renais de doadores falecidos, assim como a nossa alta incidência de FRE-D podem ser justificados pelo prolongado TIF em nosso meio, com consequente injúria de isquemia e reperfusão e elevado grau de necrose tubular aguda.

Govani *et. al.* foram os primeiros autores a descrever a TRC para definir FRE, neste estudo a incidência de FRE foi de 47% (24/51) para doadores falecidos, enquanto a incidência encontrada em nosso estudo para o grupo semelhante foi de 85,5% (41/48).

10

A incidência de FRE no estudo de Boom *et. al.* foi de 24,9% (183/734). Estes autores utilizaram o seguinte critério para definir a FRE:  $TRC \leq 10\%$  por dia por três dias consecutivos, durante a primeira semana após o transplante renal.<sup>12</sup>

Johnston *et. al.* utilizaram  $TRC7 \leq 70\%$  para definir a FRE. A incidência de FRE encontrada no estudo destes autores foi de 31,3% (303/972), sendo de 20,8% (202/972) a incidência de FRE-ND e de 10,5% (102/972) a incidência de FRE-D. <sup>5</sup> As nossas incidências foram de 85,5% (41/48) para FRE, 6,3% (3/48) para FRE-ND e de 79,2% (38/48) para FRE-D, considerando que o estudo de Johnston *et.al.* incluía apenas transplantes renais com enxertos provenientes de doadores falecidos.

### (QUADRO 1)

**QUADRO 1.** Comparação entre as frequências de função retardada do enxerto (FRE) renal não dialítica e dialítica encontradas em nosso trabalho com as de outros estudos.

Ano	Autor	País	N	Critério FRE	Tipo de doador	FRE-ND	FRE-D	FRE (D + ND)
2000	Boom	Holandês	734	$TRC \leq 10\%/dia$	falecido	-	-	24,9 % (183/734)
2002	Govani	Americano	59 51	$TRC2 \leq 30\%$	vivo falecido	25% (13/51)	22% (11/51)	47%(24/51)
2004	Rodrigo	Espanhol	291	$TRC2 \leq 30\%$	falecido	44,3 % (129/291)	25,1 % (73/291)	69,4 % (202/291)
2006	Johnston	Irlandês	972	$TRC7 \leq 70\%$	falecido	20,8 % (202/972)	10,5 % (102/972)	31,3% (304/972)
2010	Vilar	Inglês	367	$TRC2 \leq 30\%$	falecido+ vivo	41,7 % (153/367)	22,8 % (84/367)	64,5% (237/367)
2012	Nosso estudo	Brasileiro	73	$TRC2 \leq 30\%$	falecido+ vivo	8,2% (6/73)	58,9% (43/73)	67,1 % (49/73)
2012	Nosso estudo	Brasileiro	48	$TRC2 \leq 30\%$	falecido	6,3% (3/48)	79,2 % (38/48)	85,5% (41/48)

As médias para o TIF em nosso estudo foram de  $25,20 \pm 6,65$  e de  $26,51 \pm 7,80$  para os grupos com FIE e FRE, respectivamente. Acreditamos não ter encontrado significância estatística para o TIF, quando comparamos os grupos de pacientes que evoluíram com FIE e FRE, provavelmente pelo prolongado TIF encontrado nos dois grupos.

Quando avaliamos os outros estudos que também utilizaram TRC para definir FRE, verificamos que grupos de pacientes que tiveram TIF de 25 horas ou mais evoluíram, na maioria das vezes, com FRE-D.<sup>5,9</sup> (QUADRO 2)

**QUADRO 2.** Comparação entre os tempos de isquemia fria (TIF) encontrados em nosso trabalho com os de outros estudos segundo a presença de função retardada no enxerto (FRE).

Ano	Autor	FRE-ND	FRE-D	FRE			P	
				(D + ND)	TIF FIE	TIF FRE-ND		TIF FRE-D
2000	Boom	-		24,9 %	28 ± 7		30 ± 7	
2004	Rodrigo	44,3 %	25,1 %	69,4 %	19 ± 5*†	22 ± 4*	22 ± 5†	< 0,05*†
2006	Johnston	20,8 %	10,5 %	31,3%	21,72 ± 6,03	23,22 ± 6,65	25,24 ± 7,20	< 0,001
2010	Vilar	41,7 %	22,8 %	64,5%	16,9 ± 11,0	21,3 ± 8,9	25,7 ± 10,2	< 0,001
2012	Nosso estudo	6,3%	79,2 %	85,5%	25 (13)*	25	26 (11)*	0,77*

Em nosso estudo não encontramos TIF como preditor independente para FRE, o que difere da literatura, visto que TIF é um dos principais fatores de risco para FRE, independente do critério utilizado para sua definição.<sup>5,11-12</sup> (QUADRO 3).

**QUADRO 3.** Comparação entre os preditores de função retardada do enxerto (FRE) renal encontrados em nosso trabalho com os de outros estudos.

Ano	Autor	N	Critério FRE	Tipo de doador	Preditores de FRE	OR/RR	IC à 95%	P
2000	Boom <i>et. al.</i>	734	TRC ≤ 10%/dia	falecido	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idade do doador &gt; 50 anos</li> <li>Pressão arterial média (PAM) do receptor pré transplante</li> <li>TIF &gt; 28 h</li> <li>Doador feminino para receptor masculino</li> <li>Pico PRA &gt; 50%</li> </ul>	OR = 2,21 OR = 2,08 OR = 1,78 OR = 1,55 OR = 1,7	1,49 – 3,26 1,43 – 3,03 1,19 – 2,63 1,02 – 2,35 1,15 – 2,55	



2004	Rodrigo <i>et. al.</i>	291	TRC2 ≤ 30%	falecido	FRE – ND		RR = 1,105	1,039 – 1,175	
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIF</li> <li>• Idade do doador</li> </ul>	RR = 1,025	1,006 – 1,045		
2004	Rodrigo <i>et. al.</i>	291	TRC2 ≤ 30%	falecido	FRE – D		RR = 1,177	1,074 – 1,289	0,000
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIF</li> </ul>	RR = 1,037	1,001 – 1,075	0,046	
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade do doador</li> </ul>	RR = 1,025	1,005 – 1,045	0,012	
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pico PRA</li> </ul>	RR = 2,442		0,047	
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasopressores</li> </ul>		1,011 – 5,899		
2006	Johnston <i>et. al.</i>	972	TRC7 ≤ 70%	falecido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIF</li> <li>• Idade do doador</li> </ul>			<0,0001	
2012	Nosso estudo	73	TRC2 ≤ 30%	vivo+ falecido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de doador falecido</li> </ul>	OR A=12,35	3,28 – 46,50		

Govani *et. al.* foram os primeiros autores a descrever e a utilizar a TRC2 para definir a FRE. Os autores justificaram a sua escolha pelo primeiro e segundo dia pós-transplante, pelos seguintes motivos: primeiro, porque o tempo zero (soltura dos *clamps* vasculares) é imprevisível e a creatinina sérica usualmente não está disponível imediatamente antes do tempo zero.<sup>10</sup> O segundo e terceiro dia seriam uma alternativa, entretanto, eles poderiam atrasar o diagnóstico de FRE. Além disto, muitos receptores com FIE têm creatinina sérica na faixa normal no segundo dia, e a redução adicional na creatinina sérica é mínima.

Segundo o mesmo autor, a necessidade de diálise durante a primeira semana pós transplante, a definição mais comumente utilizada de FRE é insatisfatória por várias razões. Primeiro, os critérios para indicação de diálise podem variar entre os nefrologistas. Segundo, a modalidade do tratamento dialítico (hemodiálise x diálise peritoneal) e o momento da hemodiálise pré-transplante afetam a necessidade de diálise pós-operatória. Terceiro, o diagnóstico de FRE pode ser atrasado em até uma semana porque alguns pacientes podem não necessitar de diálise até o sétimo dia pós-transplante. Quarto, apenas os pacientes com mais severo prejuízo da função renal são prováveis de necessitar diálise. Assim, a definição clássica não diferencia os pacientes com disfunção do enxerto moderada, daqueles com FIE. Em outras palavras, necessidade de diálise não é um critério absoluto para função pobre do enxerto.

TRC2 é uma ferramenta simples, segura, objetiva e conveniente, que ajuda no diagnóstico precoce e fidedigno de FRE. A definição convencional de FRE (necessidade de diálise em uma semana) tem muitos problemas, o que leva a controvérsias quanto à incidência de FRE. FIE e FRE são, na verdade, segmentos de um espectro, caracterizados pela melhor função do enxerto em uma extremidade e a pior função do enxerto em outra.

Acreditamos que a TRC2 é o critério mais adequado até o presente momento para definir FRE. A adoção deste critério, de maneira padronizada, nos próximos estudos, facilitará a comparabilidade dos dados e, principalmente, permitirá que aqueles indivíduos que não preenchem os critérios clássicos para FRE, passem a ter a

sua história natural melhor descrita.

## **CONCLUSÃO**

1. A incidência de FRE em nosso estudo foi de 67,1% (49/73), destes, 58,9 % (43/73) correspondeu a FRE-D e 8,2 % (6/73) a FRE-ND.

2. A incidência de FRE no grupo de doadores falecidos foi de 85,5% (41/48). A incidência de FRE-D foi de 79,2 % (38/48) e de FRE-ND foi de 6,3 % (3/48).

3. A incidência de FRE no grupo de doadores vivos foi de 32% (8/25). A incidência de FRE-D foi de 20% (5/25) e de FRE-ND foi de 12% (3/25).

4. O único fator de risco independente encontrado para FRE foi o tipo de doador falecido.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ritt GF, Braga PS, Guimarães EL, *et. al.* Terapia renal substitutiva em pacientes do interior da Bahia: avaliação da distância entre o município de moradia e a unidade de hemodiálise mais próxima. *J Bras Nefrol* 2007; 29 (2): 59-63.

2. Sesso RS, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras. Nefrol* 2011; 33 (4): 442-447.

3. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/SAS\\_Relatorio\\_de\\_Gestao\\_2011.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/SAS_Relatorio_de_Gestao_2011.pdf)

4. Harada KM, Sampaio ELM, Freitas TVS, *et. al.* Fatores de risco associados à

perda do enxerto e óbito após o transplante renal. *J Bras Nefrol*

5. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, *et. al.* Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function – a comparison of long term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2270-2274.
6. Koning OHJ, Ploeg RJ, Van Bockel JH, *et. al.* Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1620-1628.
7. Park HS, Hong YA, Kim HG, *et. al.* Delayed graft function in living donor renal transplantation: 10 year Experience. *Transplant Proc* 2012; 44: 43-46.
8. Azevedo LS, Castro MCR, Monteiro de Carvalho D.B. *et. al.*,
9. Vilar E, Varaganam M, Yaqoob MM, Raftery M, Thuraisingham R. Creatinine reduction ratio: a useful marker to identify medium and high risk renal transplants. *Transplantation* 2010; 89: 97-103.
10. Govani MV, Kwon O, Batiuk TD, Milgrom ML, Filo RS. Creatinine reduction ratio and 24-hour creatinine excretion on posttransplant day two: Simple and objective tools to define graft function. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1645-1649.
11. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C, *et. al.*
12. Boom H, Mallat MJK, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000; 58: 859-866.

Não foram enviadas imagens pelo autor.