

Nefropatia crônica do alotransplante renal. Fatores co-mórbidos

Teresa T. O. MoceLin, Altair J. MoceLin, Pedro A. Gordan, Anuar M. Matni, Vinicius D. A. Delfino, Aureuza C. A. Vianna, Lauro Brandina, Antonio Marcos A. Fraga, Marco Aurélio de Freitas Rodrigues, Tiemi Matsuo

Foram revisados 372 casos de transplantes renais primários realizados entre junho de 1973 e dezembro de 1992 em dois hospitais de Londrina (Evangélico e Universitário), com o objetivo de verificar a influência de crises de rejeição aguda e de outros fatores co-mórbidos na evolução do processo de perda crônica do aloenxerto. A exclusão englobou todos os casos com menos de 6 meses de evolução, as perdas renais por rejeição irreversível, aqueles casos de recorrência da doença original e os casos de documentada nefrotoxicidade por ciclosporina. Os transplantes foram analisados de acordo com o esquema de imunossupressão utilizado em grupo azatioprina-prednisona ou grupo tríptico com azatioprina, prednisona e ciclosporina, recorrendo-se à regressão logística multivariável para estimar o risco de desenvolvimento de nefropatia crônica do aloenxerto em relação a episódios de rejeição aguda, de ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA) pós-operatória imediata, do sexo e da idade dos receptores, da compatibilidade HLA e do tipo de doador renal. Em ambos os protocolos verificamos nítida correlação entre presença e severidade da rejeição aguda e risco de evolução desfavorável para disfunção crônica do enxerto; do mesmo modo, os receptores jovens com idade < de 20 anos, aqueles que tiveram seu curso inicial complicado por IRA e os que receberam rins não idênticos pela tipagem HLA estiveram com maior associação à evolução para nefropatia crônica. A adição de ciclosporina para constituir o esquema imunodepressor tríptico melhorou o resultado do grupo de indivíduos jovens, porém se mostrou adversa se prescrita em concomitância com a necessidade de diálise pós-operatória imediata.

Hospital Universitário, Centro de Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Londrina
Endereço para correspondência: Teresa T.O. MoceLin
Rua Robert Koch, 60
CEP: 86038-440 - Londrina, PR.
Tel./Fax: (043) 321-1824

Introdução

As modificações que a ciência médica introduziu durante este século, mais notadamente após os anos sessenta, estão a permitir que o meio interno humano urêmico se recupere parcialmente pelos métodos dialíticos ou totalmente, quando se estabelecem as condições necessárias para plena residência dos alotransplantes. Em ambos os casos, a sobrevivência do paciente é elevada e compatível com sua inserção em seus afazeres anteriores. Contudo, o tecido renal

Nefropatia Crônica do Transplante, Transplante Renal, Imunossupressão,
Chronic Allograft Nephropathy, Kidney Transplantation, Immunosuppression

T. T. O. Mocelin et al - Nefropatia crônica do alotransplante renal

próprio que sucumbiu anteriormente por variadas causas, agora repostado como alotransplante, não permanece funcionando por tanto tempo quanto o seu controle não doado.

O ambiente que necessita da cooperação deste órgão vital novamente lhe é hostil ao adicionar às agressões originais, os processos de rejeição, controláveis mais facilmente em sua forma aguda, mas que reclamam para si a responsabilidade pela destruição lenta e progressiva de um número maior do que 50% dos rins que de alguma forma perdem vitalidade em seu novo ambiente.¹ Também uma multiplicidade de fatores não imunológicos, onde se incluem isquemia prolongada, desproporção entre massa renal e seu receptor, insuficiência renal aguda pós-operatória, hipertensão arterial persistente, hiperlipidemia, parecem contribuir de maneira importante para o evento destrutivo,^{2,3} mas nesta apresentação nos restringiremos a analisar a influência das crises de rejeição aguda, do tipo de doador, da compatibilidade HLA, da idade e sexo do receptor, na sobrevida tardia do rim transplantado.

Material e Métodos

Incluimos neste estudo longitudinal, tipo coorte, 372 transplantes renais primários com sobrevida renal superior a seis meses, todos realizados entre junho de 1973 e dezembro de 1992 em dois hospitais de Londrina (Hospital Evangélico de Londrina e Hospital

Universitário Regional do Norte do Paraná), submetidos à imunossupressão com duas drogas, azatioprina e prednisona ou com três, as anteriores e ciclosporina (Tabelas 1 e 2).

A rejeição aguda foi definida como o aparecimento de todos ou vários dos sinais e sintomas clínicos como febre, mal-estar geral, sensação de peso e dor no enxerto, aumento de volume do mesmo, aumento do peso corporal, diminuição da diurese, hipertensão arterial e aumento dos níveis séricos da creatinina, comprovada pela normalização da função renal por tratamento com glucocorticóides ou por biópsia renal nos casos córtico-resistentes. Para o tratamento da crise de rejeição aguda foi inicialmente instituída a infusão endovenosa de 500 mg de metilprednisolona por dia, durante 4-6 dias, em até duas oportunidades. Em caso de reversão incompleta ou ausência de resposta, adicionou-se anticorpo monoclonal ou policlonal antilinfocitário, por 7-14 dias. A rejeição crônica foi caracterizada como perda progressiva, lenta, da função renal, medida por níveis crescentes da creatininemia ou temporariamente estável, superior a 2,0 mg/dL, na ausência de outras causas ou fatores justificantes, como nefrotoxicidade por drogas ou recorrência de doença e comprovada por biópsia renal ao tempo do diagnóstico.

Foram excluídos todos os casos com perdas renais agudas por causas vasculares, rejeição aguda irreversível ou óbito nos primeiros seis meses, bem

Tabela 1
Distribuição do sexo e disfunção crônica do enxerto

Sexo	AZA-PRED			CSA-AZA-PRED		
	Rejeição crônica			Rejeição crônica		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Masculino	43 (26,1)	122 (73,9)	165	31 (33,7)	61 (66,3)	92
Feminino	26 (33,8)	51(66,2)	77	11 (28,9)	27 (71,1)	38
Total	69 (28,5%)	173 (71,5%)	242	42 (32,3%)	89 (67,7%)	130
P = 0,84			P = 0,56			

Tabela 2
Influência da idade do receptor ao tempo da transplantação renal em ambos os protocolos medicamentosos.

Idade	AZA-PRED Rejeição crônica			CSA-AZA-PRED Rejeição crônica		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
< 21 Anos	24 (64,9)	13 (35,1)	37	6 (31,6)	13 (68,4)	19
21-40 Anos	37 (28,5)*	93 (71,5)	130	25 (41,7)	35 (58,3)	60
> 40 Anos	8 (10,7)*	67 (89,3)	75	11 (21,6)	40 (78,4)	51
Total	69 (28,5%)	173 (71,5%)	242	42 (32,3%)	88 (67,7%)	130

*= P < 0,005

como outros dezoito pacientes de ambos os protocolos de imunossupressão, devido à recorrência da doença básica, nefrotoxicidade da ciclosporina e pielonefrite de novo, confirmados por exame anátomo-patológico. Os dados de 242 transplantes renais tratados com esquema imunossupressor duplo e de 130 com regime triplice foram submetidos à análise estatística através da regressão logística multivariável e as curvas atuariais de sobrevivência dos enxertos foram estimadas usando-se a técnica de Kaplan-Meier e comparadas entre si através do teste generalizado de Wilcoxon, fixando-se o erro alfa em 5%.

Resultados

Duzentos e quarenta e dois pacientes foram mantidos em protocolo imunossupressor de duas drogas, azatioprina e prednisona: 113 deles após receberem um rim HLA A e B idêntico, 74 com o rim idêntico em apenas um haplótipo HLA e 55 receptores de rins de cadáveres ou doadores vivos não parentes.

O grupo que recebeu continuamente o esquema triplice incluiu 63 pares semelhantes aos seus doadores em apenas um haplótipo e 67 receptores de rins de cadáveres ou não parentes vivos.

Na tabela 1, contendo informações referentes ao sexo dos receptores, observa-se a ausência de influência desta variável na ocorrência de rejeição crônica com qualquer dos dois programas de imunossupressão (O.R. = 0,92, $p = 0,84$ e O.R. = 0,75, $p = 0,56$).

A variável idade dos receptores revelou-se como identificando as pessoas mais jovens (< 21 anos) com risco aumentado para desenvolvimento de rejeição crônica quando medicados com duas drogas, frente aos dois outros grupos de indivíduos, de 21-40 anos (O.R. = 0,21, $p = 0,005$) e > 40 anos (O.R. = 0,03, $p = 0,0001$), com estes últimos sendo os menos prejudicados por essa causa de perda do enxerto. A adição de ciclosporina ao esquema imunodepressor,

aparentemente, preveniu esse aumento de risco para os mais jovens, igualando-os (O.R. = 1,72, $p = 0,40$ e O.R. = 1,83, $p = 0,96$) (Tabela 2).

Na análise da variável ocorrência de insuficiência renal aguda (Tabela 3) como possível fator de risco para o desenvolvimento de rejeição crônica e, portanto, maior perda renal a longo prazo, nossos dados só a identificaram com efeito deletério se associada à medicação contendo ciclosporina (O.R. = 4,02, $p = 0,01$).

A incidência de rejeição crônica frente aos diversos tipos de doadores disponíveis, sob imunossupressão com azatioprina e prednisona ou triplice pela adição de ciclosporina, está representada na tabela 4. Os melhores resultados são daqueles pacientes idênticos aos seus doadores na tipagem HLA com incidência de 1,46 rejeições crônicas/100 pacientes/ano, todos do grupo de duas drogas, sem contrapartida no esquema triplice. Dentre os demais tipos de doadores e por pequeno número de outros, só mencionamos, em ambos os planos medicamentosos, os receptores de rins de irmãos haploidenticos, os das mães e aqueles cujos doadores foram cadáveres.

Com resultados distintos do observado com os HLA idênticos, a incidência de rejeição crônica variou de 5,34/100 pacientes/ano entre irmãos um haplótipo HLA a 9,86/100 pacientes/ano quando a mãe doou. Quando a doação se fez com rim cadavérico, a incidência ficou entre 6,81-7,00 rejeições crônicas/100 pacientes/ano, para ambos os planos medicamentosos. Todos esses últimos resultados foram distintos do observado para pares irmãos HLA idênticos ($p = 0,003$), porém não diferentes entre si, independentemente da medicação usada e sugerindo que a adição de ciclosporina não modificou os resultados tardios do transplante renal.

Os episódios de rejeição aguda, reconhecidos por manifestação clínica e comprovação laboratorial, não ocorreram em 38,43% dos pacientes incluídos no grupo azatioprina-prednisona e em 23,85% daqueles

Tabela 3
Influência da presença de insuficiência renal aguda no pós-operatório imediato e evolução para rejeição crônica.

IRA	AZA-PRED Rejeição crônica			CSA-AZA-PRED Rejeição crônica		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Sim	15 (48,4)	16 (51,6)	31	17 (48,6)	18 (51,4)	35
Não	54 (25,6)	157 (74,4)	211	25 (26,3)	70 (73,7)	95
Total	69 (28,5)	173 (71,5)	242	42 (32,3)	88 (67,7)	130

P = 0,64

P = 0,01

Tabela 4
Distribuição dos tipos de doadores frente a ocorrência de rejeição crônica.

Doador	N	AZA-PRED Rejeição crônica 100 pacientes/ano	N	CSA-AZA-PRED Rejeição crônica 100 pacientes/ano
Irmão HLA				
Idêntico	113	1,46		
Irmão um haplótipo HLA	35	5,34	33	7,23
Mãe	16	9,69	18	9,86
Pai	12	15,96	4	4,91
Não parente	13	2,56	12	5,96
Filho	9	1,74	4	5,93
Outros	2	NR	4	NR
Cadáver	42	7,60	55	6,81
Total	242		130	

também medicados com ciclosporina e, nesta circunstância, desenvolveu-se rejeição crônica em 5,4% dos primeiros e 12,9% dos últimos. A documentação de uma ou mais crises de reação alôgênica (Tabela 5) acompanhou-se, no seguimento a longo prazo, com frequência crescente de disfunção renal secundária à rejeição crônica atingindo valores de 59,1 e 56,3%, quando os pacientes foram tratados para três diferentes crises agudas e foi significativamente associada à deterioração renal, $P < 0,001$.

Do mesmo modo, analisada a incidência de rejeição crônica, agora frente à reversibilidade das rejeições agudas ao tratamento instituído, também se observa a crescente presença de evolução para perdas devido a rejeição crônica quanto maior a precariedade da resposta observada, com a ressalva de que a ciclosporina parece ter protegido a sobrevida do órgão quando ocorreu a reversão completa da crise aguda, porém os números são insuficientes para afastar a probabilidade de erro tipo II.

Discussão

A literatura médica é conflitante quando analisa a influência da variável sexo na sobrevida dos enxertos renais a longo prazo^{6,7} e neste material não encontramos influência do sexo do receptor na sobrevida do transplante renal.

Vários autores^{4,5} sugerem que a presença de maior número de nefropatia crônica do transplante, como observado por nós entre os adolescentes, seria motivada pela usual não aderência à medicação nessa faixa de idade; a exceção ocorreu quando nossos casos pertenciam ao grupo da ciclosporina, onde não conseguimos acusar essa diferença.

Nossos casos não se associaram à piora da função renal a longo prazo quando evoluíram com

insuficiência renal aguda no pós-operatório imediato se imunodeprimidos por azatioprina e prednisona, diferentemente do que ocorreu quando a lesão tubular aguda se fez em concomitância ao meio interno receptor de ciclosporina. Esses dados são semelhantes aos observados por Troppmann e col.,⁸ em 1995.

Quanto ao tipo de doador, o grande benefício ocorreu quando o par possuía identidade HLA A e B, enquanto em todas as outras associações, além de risco aumentado para rejeição crônica, a adição de ciclosporina ao regime medicamentoso não trouxe qualquer melhora na sua incidência. Já a variável número de episódios de rejeição aguda, não importando a associação ao tipo de doador, mostrou-se proporcionalmente deletéria ao enxerto renal, exceto quando todos os surtos responderam completamente à pulsoterapia.

Conclusões

A rejeição crônica é referida como causa predominante de perdas tardias de tecido renal transplantado e duas facetas do problema são

Tabela 5
Incidência de rejeição crônica frente ao número de episódios de rejeição aguda, em dois protocolos imunodepressores.

Rejeições agudas	Rejeição crônica	
	AZA-PRED	CSA-AZA-PRED
0	5/93 (5,4%)	4/31 (12,9%)
1	19/71 (26,8%)	13/43 (30,2%)
2	28/49 (57,1%)	12/36 (33,3%)
3	13/22 (59,1%)	9/16 (56,3%)
4	4/6 (66,7%)	4/4 (100,0%)
5	0/1 (0,0%)	—
N	242	130

T. T. O. Mocelin et al - Nefropatia crônica do alotransplante renal

especialmente causadoras de dificuldades em seu manejo: a primeira é a ausência de um parâmetro diagnóstico específico, restando-nos aceitá-la após a exclusão de outras patologias que também levam à disfunção crônica e tardia; recorrência de glomerulosclerose focal e segmentar, glomerulonefrite membrano-proliferativa, nefropatia por IgA ou glomerulonefrite de novo, estenose da artéria renal, fibrose ureteral e hidronefrose e nefrotoxicidade crônica da ciclosporina, formam uma lista incompleta de possíveis causas. Quando essas possibilidades foram excluídas, a presença de perda funcional e proteinúria, acompanhadas de alterações histológicas inespecíficas, tipo duplicidade e espessamento da membrana basal glomerular, espessamento intimal de pequenos e médios vasos, atrofia tubular, infiltração de células mononucleares e fibrose no interstício, nos autorizam a aceitar o diagnóstico de rejeição crônica.

A maioria dos rins transplantados que desenvolveram rejeição crônica nesta observação também tiveram rejeição aguda, frequentemente por repetidas vezes ou com resposta incompleta ao tratamento instituído e parecendo haver aí um forte vínculo fisiopatológico.

Nossos resultados sugerem, ainda mais, que a indução imunossupressiva não deva incluir ciclosporina quando estiver ocorrendo insuficiência renal aguda pós-isquemia.

A mudança para um protocolo de três drogas, pela incorporação de ciclosporina ao plano medicamentoso de manutenção, não modificou a perda tardia de enxertos renais, cuja tolerância definitiva ainda está por ser obtida.

Summary

We performed a retrospective cohort study to evaluate the late development of chronic allograft nephropathy in relation to the presence of acute rejection episodes, recipient gender and age, HLA donor-recipient disparity, type of donor and the necessity for dialysis in the immediate post-operative period in two different immunosuppressive protocols, azathioprine and prednisone or cyclosporine, azathioprine and prednisone.

After exclusion of those cases in which the kidney transplant was lost to acute, irreversible, rejection, disease recurrence, de novo pyelonephritis or cyclosporine nephrotoxicity, 372 primary renal transplants, both from living and cadaveric donors, were included in one of two groups treated with azathioprine and prednisone or both these drugs plus cyclosporine. A multivariate logistic regression estimated the risk of chronic dysfunction.

We observed in both patient groups that the number of acute rejection episodes and their quality of response to anti-rejection therapy were the major risk factors for chronic allograft rejection; age, post-operative acute kidney failure, HLA incompatibility and donor type also influenced negatively the outcome. HLA identical grafts were remarkably free of chronic allograft nephropathy, even during prolonged follow-up.

Referências

- 1 Leendert P. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int.* 1995; 47: 1491-1499
- 2 Tullius SG et al. Long-term kidney isografts develop functional and morphologic changes that mimic those of chronic allograft rejection. *Ann Surg.* 1994; 4: 425-435
- 3 Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation.* 1995; 59: 313-318
- 4 Bittar AE et al. Patient noncompliance as a cause of late kidney graft failure. *Transplant Proc.* 1992; 24: 2720-2721
- 5 Tejani A. Analysis of rejection outcomes and implications - a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation.* 1995; 59: 500-504
- 6 Almond PS. et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1993; 55: 993
- 7 Gjertson DW. Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry: a 1994 Update. In Terasaki PI, Cecka JM eds. *Clin. Transplants.* 1994; 519-539
- 8 Troppmann C. et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. *Transplantation.* 1995; 59: 962-968

Artigo recebido em 11 de março de 1997 e aceito para publicação em 5 de maio de 1997.
