

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

LEONARDO VILIANO KROTH

**AVALIAÇÃO DOS 35 ANOS DE TRANSPLANTE RENAL NO  
HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS**

Porto Alegre

2015

LEONARDO VILIANO KROTH

**AVALIAÇÃO DOS 35 ANOS DE TRANSPLANTE RENAL NO  
HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS**

Tese apresentada como requisito para a  
obtenção do grau de Doutor pelo Programa de  
Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde  
da Faculdade de Medicina da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo

Porto Alegre

2015

### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

K93a Kroth, Leonardo Viliano  
Avaliação dos 35 anos de transplante renal no Hospital São Lucas da PUCRS. / Leonardo Viliano Kroth. – Porto Alegre, 2015.  
131f. Gráf.; tab. il.

Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS.  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo

1. Transplante de Rim - História. 2. Infecções por Acinetobacter. 3. Carbapenêmicos. 4. Citomegalovirus. 5. Pielonefrite. 6. Polyomavirus. I. Poli-de-Figueiredo, Carlos Eduardo. II. Título.

CDD 617.4610592

**Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441**

Aos meus filhos Luísa e Pedro, que mudaram a minha forma de  
viver, proporcionando uma alegria indescritível e prazer  
na busca de realizações

À minha esposa amada Denise, pelo apoio, dedicação e incentivo  
e que continua fazendo a minha vida melhor a cada dia

Aos meus pais Hélio e Lenir, que sempre me incentivaram a buscar  
novas conquistas e oportunizaram de todas as maneiras  
a busca pelo conhecimento e educação



## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, meu atual chefe e orientador, amigo, exemplo de caráter, dedicação, profissionalismo. Pela cobrança pela busca de qualificação, desde quando era acadêmico, no mestrado e agora no doutorado. Muito obrigado pelo acolhimento, apoio e incentivo.

Ao Professor Dr. Domingos Otávio Lorenzoni d'Avila, eterno chefe, "mestre dos magos", modelo médico de todos os seus residentes, pelo seu extremo conhecimento, honestidade, seriedade e dedicação. Idealizador maior deste projeto, pedra fundamental dos dados e a quem gostaria de homenagear com este projeto.

Ao Dr. Moacir Alexandre Traesel, mestre e amigo, exemplo de dedicação e preocupação com os pacientes acima de tudo, sócio nos bons e maus momentos. Pessoa impar, que em muito me influenciou nas minhas escolhas profissionais, além de oportunizar a possibilidade de trabalhar ao seu lado, aprendendo sempre a cada dia. Muito incentivo e ajuda neste período de difícil conciliação entre trabalho e estudo.

Aos Drs. Fernando Martins Tettamanzy e Maurício Schuck, amigos e colegas com quem trabalho com muito orgulho, pelo apoio e cobertura nas atividades. À Dra. Florência Ferreira Barreiro, a mais nova do grupo, que ajudou na coleta de dados e, entre crises alérgicas, possibilitou a realização deste projeto.

Aos colegas do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS, médicos competentes e que foram os protagonistas da história. Equipe de agradável satisfação de trabalhar, competente no atendimento dos pacientes e ensinamentos aos graduandos e residentes.

Às secretarias do Serviço de Nefrologia, Márcia Soares de Souza e Vera Regina B. Klug, pelo auxílio na localização dos prontuários e contato de muitos pacientes, mas principalmente pela alegria e disponibilidade com que realizam esta e muitas outras atividades.

Aos meus também pais, Getúlio e Maria da Graça Padilha, que muito apoio e colaboração para realização deste e outros projetos da minha vida.

E a todos, que direta ou indiretamente, participaram ou acreditaram na realização deste projeto.

“Um homem precisa viajar para lugares que não conhece para quebrar essa arrogância que nos faz ver o mundo como o imaginamos, e não simplesmente como é, que nos faz professores e doutores do que não vimos, quando deveríamos ser alunos, e simplesmente ir ver.”

Amyr Klink

## RESUMO

Este trabalho consiste em um estudo retrospectivo que abordou a história dos 35 anos de transplantes renais no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Foi realizado um levantamento da história das origens do serviço de nefrologia e sua evolução ao longo dos anos.

Os dados foram separados em diferentes eras, com base no tipo de imunossupressão, sendo avaliadas as características dos pacientes antes, durante e após o transplante. Encontramos diferenças significativas entre cada era, principalmente nas características dos receptores e doadores, mas também na ocorrência de complicações e nos aspectos cirúrgicos.

Foram realizados 1231 transplantes até 30 de abril de 2013, sendo 55,8% do sexo masculino, raça branca (86,9%) e com 76,6% de doadores falecidos. A maioria dos receptores com idade entre 19 e 59 anos (77,5%), sendo 1,9% acima de 70 anos. Diferenças significativas entre as características de cada era, principalmente em relação aos receptores e doadores. Estamos transplantando um número progressivamente maior de pacientes, significativamente mais idosos ( $p < 0,001$ ), com maior tempo em lista de espera ( $p < 0,001$ ), com doadores mais idosos ( $p < 0,001$ ) e tempos mais longos de isquemia ( $p < 0,001$ ). Foram verificados menos episódios de rejeição ( $p < 0,001$ ), menor ocorrência de algumas complicações clínicas, tais como infarto de miocárdio ( $p < 0,001$ ), AVE ( $p = 0,02$ ) e diabetes pós transplante ( $p < 0,001$ ), ao longo do tempo. Na era atual, sobrevida de pacientes foram em 1, 3 e 5 anos de 98,3%, 94,6% e 90,5% para doadores vivos e de 92,4%, 87,2% e 80,7% para doadores falecidos, respectivamente. Sobrevida de enxertos foram para doadores vivos de 92,2%, 88,7% e 82,4% e doadores falecidos de 80,4%, 71,1% e 63,7%.

Foi encontrado que transplantados que apresentaram pielonefrite aguda nos primeiros 30 dias após o transplante, apresentavam significativamente pior sobrevida de enxertos e pacientes, comparado com os que não apresentavam pielonefrite nos primeiros 30 dias. Além disto, idade, uso de cateteres de duplo J, indução com timoglobulina e tempo maior de hospitalização aumentam o risco desta infecção.

Pacientes que receberam rins com doadores com critérios expandidos e induzidos com timoglobulina podem apresentar risco maior para morte após 24 horas do diagnóstico de septicemia por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos, complicação grave que ocorreu em 10 pacientes transplantados, dentre os 807 transplantados entre janeiro de 2000 e abril de 2013.

Ocorreu baixa incidência de citomegalovírus nos últimos anos, apesar do aumento do uso de timoglobulina. Verificamos que o uso de timoglobulina em doses menores diminui o risco de citomegalovírus e que o uso de ganciclovir oral tem efeito protetor para o desenvolvimento de citomegalovírus no primeiro ano do transplante.

E por fim, verificamos que pacientes que apresentavam presença de citologia urinária positiva para poliomavírus apresentaram pior função renal e pior sobrevida de enxerto, em acompanhamento de 7 anos, comparado com grupo de pacientes que não tinha presença de células *decoy* na urina.

A análise de 35 anos de transplante do Serviço de Nefrologia da PUCRS, mostra a evolução de um programa de referência no nosso meio e as diferentes condutas e resultados nas diversas épocas. Ocorreram mudanças nas características dos doadores e receptores, critérios de seleção, avaliação de compatibilidade e protocolos de imunossupressão, entre outros.

Palavras chaves: Transplante. Transplante Renal. História do Transplante. Infecção por *Acinetobacter* Resistente Carbapenêmicos. Citomegalovírus. Pielonefrite em Transplante. Poliomavírus.

## ABSTRACT

This is a retrospective study reporting 35 years of kidney transplantation at Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. An historical approach of the origins and development of the Nephrology Unit over the years was performed.

Data were separated into different eras, based on the type of immunosuppression, and the patient's characteristics before, during and after transplantation were assessed. There were significant differences between each era, mainly on the characteristics of the recipients and donors, but also in the rates of complications and technical aspects of surgery.

A total of 1231 transplants were performed until 2013, April 30. Of these, 55.8% were male, white (86.9%) and 76.6% from deceased donors. Most recipients aged between 19 and 59 years (77.5%), and 1.9% over 70 years. Significant differences were observed between the characteristics of each era, especially in relation to recipients and donors. Through the eras, an increased number of patients are being transplanted, with grafts from older donors ( $p<0.001$ ) subjected to longer cold ischemia times ( $p<0.001$ ) transplanted in an increasing proportion of elderly recipients ( $p<0.001$ ), maintained in a longer period on the waiting list ( $p<0.001$ ). Fewer episodes of rejection were observed ( $p<0.001$ ), lower incidence of some clinical complications such as myocardial infarction ( $p<0.001$ ), strokes ( $p=0.02$ ) and post-transplant diabetes ( $p<0.001$ ), along of the time. In the present era, survival of patients at 1, 3 and 5 years were 98.3%, 94.6% and 90.5% for living donors and 92.4%, 87.2% and 80.7% for deceased donors, respectively. Survival of grafts were, for living donors, 92.2%, 88.7% and 82.4% and deceased donors 80.4%, 71.1% and 63.7%.

Transplants with acute pyelonephritis in the first 30 days after transplantation, had significantly worse graft and patients survivals, compared to patients without pyelonephritis in the first 30 days. In addition, age, use of ureteral stents, thymoglobulin induction and longer hospital stays increased the risk of this infection.

Recipients of expanded criteria donors transplants induced with thymoglobulin may be at a 25.75 fold increase in risk for death 24 hours after diagnosis of CRAB septicemia, a severe complication occurring in 10 recipients between January 2000 and April 2013, of 807 transplants patients.

In recent years, our study showed a low incidence of cytomegalovirus (CMV) infection, despite the increased use of Thymoglobulin. We found that the use of low thymoglobulin doses reduces the risk of cytomegalovirus and, the use of oral ganciclovir had a protective effect on CMV, in the first year of transplantation.

Finally, patients with a positive polyomavirus urinary cytology had worse renal function and graft survival in a seven years follow-up period, compared with the patients without the presence of decoy cells in urine.

The analysis of the 35 years of transplantation at the Renal Unit of Hospital São Lucas da PUCRS depicts the evolution and development of a program that is a reference in South Brazil, and the different management and results through the different eras. There were changes in donor and recipient's characteristics, inclusion selection, compatibility assessment and immunosuppression protocols, among others

Keywords: Transplantation. Renal Transplantation. History of Transplantation. Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. Cytomegalovirus. Pyelonephritis in Transplantation. Polyomavirus.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – São Cosme e Damião realizando um transplante de perna .....	17
Figura 2 – Características dos transplantes ocorridos nos primeiros 35 anos de transplante no HSL-PUCRS.....	41
Figura 3 – Causas de perda de funcionamento do enxerto transplantado ocorridos nos primeiros 35 anos de transplante no Hospital São Lucas da PUCRS (n 615/1231).....	42
Figura 4 – Curvas de Sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes nos 35 anos de transplante e sobrevida conforme o tipo de doador.....	44
Figura 5 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de enxertos nos 35 anos de transplante e sobrevida conforme o tipo de doador.....	44
Figura 6 – Distribuição anual nos 35 anos de transplante no Hospital São Lucas da PUCRS e de acordo com eras.....	51
Figura 7 – Análise de Variância da Creatinina em diferentes tempos nas eras de transplante .....	55
Figura 8 – Análise de Variância da Taxa de Filtração Glomerular em diferentes tempos nas eras de transplante.....	56
Figura 9 – Sobrevida de Pacientes e enxertos conforme as eras nos 35 anos de transplante do HSL-PUCRS.....	57
Figura 10 – Curvas de Sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes e enxertos nos últimos 10 anos de transplante no HSL-PUCRS.....	62



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Causas de óbito ocorridos nos primeiros 35 anos de transplante no Hospital São Lucas da PUCRS.....	43
Tabela 2 – Características pré-transplante dos pacientes ao longo dos 35 anos de transplante do HSL-PUCS.....	50
Tabela 3 – Características do período peri-operatório do transplante nos 35 anos de história do HSL-PUCRS.....	52
Tabela 4 – Complicações do transplante nos 35 anos de história do HSL-PUCRS.....	53
Tabela 5 – Comparação dos valores de significância estatística entre as TFG nas eras do transplante.....	56
Tabela 6 – Características pré-transplante dos pacientes nos últimos 10 anos de transplante no HSL-PUCRS.....	59
Tabela 7 – Características do período peri-operatório do transplante nos últimos 10 anos de história do HSL-PUCRS.....	60
Tabela 8 – Complicações do transplante nos últimos 10 anos de história do HSL-PUCRS.....	61
Tabela 9 – Análise de Regressão de Cox para estimar risco de perda de enxerto em pacientes nas Eras Novos IS e Atual.....	63

## LISTA DE SIGLAS

HSL – Hospital São Lucas

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

EPM – Escola Paulista de Medicina

ABTO – Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

SLAT – Sociedade Latino-Americana de Transplantes

RBT – Registro Brasileiro de Transplantes

SNT – Sistema Nacional de Transplantes

SUS – Sistema Único de Saúde

OKT3 – Muromonab-CD3 (anticorpo monoclonal contra CD3)

UNOS – *United Network of Organ Sharing*

OPTN – *Organ Procurement Transplantation Network*

SRTR – *Scientific Registry of Transplant Recipients*

ERA-EDTA – *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*

ECD – *Expanded Criteria Donor* (doador com critério expandido)

ANZDATA – *Australian and New Zealand Dialysis and Transplantation Report*

Pmp – Por milhão de população

STALIC – Sociedade de Transplante da América Latina e Caribe

HD – Hemodiálise

PRA – Painel de Reatividade de Anticorpos

DGF – *delayed graft function* (função retardado do enxerto)

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

CMV – Citomegalovírus

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

BKV – Poliomavírus BK

SPSS – *Statiscal Package for the Social Sciences*

IBM – *International Business Machines*

ATG – Timoglobulina

CyA – Ciclosporina

MMF – Micofenolato

NIS – Novos Imunossupressores

DRC – Doença Renal Crônica

DM – Diabete Mellitus

HAS – Hipertensão

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1. HISTÓRIA DO TRANSPLANTE .....	16
<b>1.1.1. No mundo</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1.2. No Brasil</b> .....	<b>21</b>
<b>1.1.3. No Rio Grande do Sul</b> .....	<b>23</b>
1.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO TRANSPLANTE RENAL .....	24
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	29
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	29
3.3. PROJETOS SECUNDÁRIOS .....	30
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
4.1. MODELO INVESTIGACIONAL .....	31
4.2. AMOSTRA .....	31
4.3. MÉTODOS .....	32
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	35
4.5. ASPECTOS ÉTICOS .....	36
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>65</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>71</b>

<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>9. APÊNDICES .....</b>	<b>77</b>
9.1. ARTIGOS ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO .....	77
9.1.1. Artigo 1 – Acute graft pyelonephritis occurring up to 30 days after kidney transplantation: epidemiology, risk factors and survival.....	77
9.1.2. Artigo 2 - Does Thymoglobulin induction increases susceptibility to Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii death related sepsis, in expanded criteria donors? .....	93
9.1.3. Artigo 3 – Oral Ganciclovir Prophylaxis in Low-dose and High-dose Thymoglobulin Induction in Kidney Transplantation.....	105
9.1.4. Artigo 4 - Decoy Cells in urine of kidney, kidney-pancreas and pancreas alone transplant patients – a 7 years follow up.....	115
9.2. COMPROVANTES DE ENCAMINHAMENTOS PARA PUBLICAÇÃO .....	121
9.3. ANEXOS .....	123
9.3.1. Aprovação da Comissão Científica .....	123
9.3.2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas .....	124
9.3.3. Descrição cirúrgica do primeiro transplante .....	127
9.3.4. Descrição anestésica do Primeiro Transplante .....	128
9.3.5. Primeiras evoluções do primeiro transplante .....	129
9.3.6. Fluxograma inicial dos transplantes .....	130
9.3.7. Folha de Fluxo atual do transplante .....	13

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. HISTÓRIA DO TRANSPLANTE

#### 1.1.1. No mundo

“Então o Senhor Deus mandou ao homem um profundo sono, e enquanto ele dormia, tomou-lhe uma das suas costelas, e fechou com carne o seu lugar. E da costela que tinha tomado do homem, o Senhor Deus fez uma mulher, e levou-a para junto do homem”.<sup>(1)</sup> No dicionário, o ato de transplantar, é definido como retirar algo de um lugar e colocar em outro.<sup>(2)</sup> Assim, o registro na Bíblia no livro de Gênesis parece ser o primeiro relato de um transplante, onde após ser sedado, ou anestesiado, o homem teve parte do seu corpo retirada para compor em um novo ser.

Outra história mitológica refere-se a de dois médicos chineses, Hua Tuo e Bian Que, onde ao primeiro são atribuídos inúmeros feitos na área de anestesia que ajudaram o segundo na realização de várias cirurgias de transplantação.<sup>(3)</sup> Conta-se que estes médicos realizaram a troca de corações entre dois pacientes para atingirem o equilíbrio entre eles. Bian Que “cortou entre os seus mamilos, removeu os seus corações e trocou-os, aplicou uma medicação, e quando eles acordaram eles estavam bons como novos”<sup>(4)</sup>. Esta história encontra fundamento na religião católica, onde o profeta Ezequiel relata a palavra do Senhor dirigida a ele: “extrairei do seu corpo o seu coração de pedra, para substituí-lo por um coração de carne”.<sup>(5)</sup>

Ainda, segundo o simbolismo religioso, no ocidente dois médicos gêmeos que estudaram medicina na Síria e morreram executados por Diocleciano em 27 de setembro no ano 303, curavam os doentes com seu saber e também com orações e não aceitavam

nenhum pagamento por seus serviços. São Cosme e São Damião (nomes verdadeiros Acta e Passio), altruisticamente, teriam transplantado a perna de um soldado negro que acabara de morrer em outro homem, um velho branco que havia perdido a perna naquele mesmo dia. Eles atendiam as pessoas sem cobrar e, por isso, foram perseguidos, julgados e executados por Diocleciano e posteriormente, tornaram-se mártires e santos. Hoje, são os padroeiros dos médicos transplantadores.<sup>(6)</sup> (Figura 1)

Figura 1 – São Cosme e Damião realizando um transplante de perna



Fonte: Afresco de Fra Angélico, museu de São Marcos, Florença.

O primeiro transplante experimental com sucesso foi relatado pelo Dr. Emerich Ullmann, um cirurgião que viveu entre os anos 1861 e 1937 e desenvolveu seus estudos na Escola Médica de Viena, em 1º de março de 1902. Neste experimento ele realizou um autotransplante de um rim de um cachorro da sua posição normal para os vasos do pescoço, com sutura do ureter junto a pele da ferida operatória, resultando em algum débito urinário.<sup>(7)</sup> O funcionamento de rins implantados nos vasos do pescoço foram detalhadamente descritos.<sup>(8)</sup>

Em 1906, Dr. Alexis Carrel publicou estudo em que demonstrou transplante de dois rins de um grande cachorro Terrier para uma pequena cachorra que foi submetida a nefrectomia dos rins nativos. Os rins foram transplantados por uma nova técnica, em massa, sendo os rins retirados em bloco com segmentos correspondentes de aorta e veia cava e com a porção superior do ureter, juntamente com adrenais, nervos e peritônio. O transplante foi um sucesso. Um total de 6 procedimentos iguais foram realizados, com sobrevida de até 9 meses de um dos animais. <sup>(7,9)</sup>

Dr. Mathieu Jaboulay, em Lyon, realizou o primeiro relato de transplante de rim em humanos, em 22 de janeiro de 1906 ao implantar o rim de um porco no cotovelo de um paciente com síndrome nefrótica.<sup>(10)</sup> Dr. Jaboulay, realizou outro procedimento, com rim retirado de uma cabra, com funcionamento por 1 hora em cada caso.<sup>(11,12)</sup> Mais tarde, em um artigo em 1914, Ullmann declarou ter sido o primeiro a realizar o procedimento em humanos, em 1902, quanto implantou o rim de um porco em uma mulher padecendo de síndrome nefrótica.<sup>(9)</sup>

A evolução de cirurgia vascular possibilitou maiores aventuras dos cirurgiões na revascularização dos órgãos sólidos no transplante. Os estudos do Dr. Alexis Carrel, em Lyon, na área de anastomoses vasculares, com a publicação do famoso artigo demonstrando um novo método de sutura<sup>(13)</sup>, impulsionaram as técnicas de implante de órgãos, o que lhe rendeu a homenagem com o Premio Nobel em 1912 por seu trabalho.<sup>(13,14)</sup>

Em 10 de dezembro de 1909, Dr. Ernest Unger (1875-1938), em Berlin, tentou implantar o rim de um recém nascido morto em um babuíno. O animal não urinou e morreu logo após a cirurgia, porém a anastomose vascular estava perfeita. No mesmo mês, ele realizou um transplante de um rim de um macaco para a coxa de uma jovem que estava morrendo de insuficiência renal crônica, sem sucesso. <sup>(15)</sup>

Entre os anos 30 e 40, a Europa no pós guerra apresentava-se com os grandes centros cirúrgicos decadentes. Na Ucrânia, um cirurgião soviético, Yu Yu Voronoy (1895-1961), realizou 6 transplantes entre humanos até o ano de 1949. O primeiro transplante renal ocorreu em 1933 com um doador do Grupo sanguíneo B morrendo de um trauma craniano em um paciente do grupo O com insuficiência renal aguda devido intoxicação por



mercúrio. Foi implantado nos vasos da coxa com um tempo de isquemia quente de 6 horas, porém nunca funcionou com o paciente morrendo em 2 dias.<sup>(16)</sup>

No início dos anos 50, as pesquisas foram voltadas para compreender os mecanismos de rejeição. Dr. Dempster, em Londres descreveu que a posição pélvica seria preferencial em relação a anastomoses em vasos superficiais e também, que um fator imunológico era responsável pela falência dos órgãos demonstrando que a radiação comparada ao uso de cortisona, retardava mais o processo de rejeição.<sup>(17)</sup>

Nesta mesma época, na França, num período de 12 dias (12-20 de janeiro de 1951) foram realizados transplantes entre humanos. Dr. Rene Küss, que desenvolveu a técnica de operação de Küss, que consistia no implante extra-peritoneal do enxerto, usando atualmente, implantou rim removido de um paciente por motivos terapêuticos em outro paciente e os Drs. Charles Dubost e Marceau Servelle, implantaram rins provenientes de um doador que fora submetido a guilhotina. Após isto, Outros 6 procedimentos foram realizados, todos acompanhados pelo nefrologista francês, Dr. Jean Hamburger. Todos foram rejeitados, e o Dr. Hamburger sugeriu, pela primeira vez, a possibilidade do uso de cortisona para evitar o processo de rejeição.<sup>(18)</sup>

Dois anos após, na noite de Natal de 1952, a equipe liderada pelo Dr. Hamburger realizou o primeiro transplante com rim proveniente de um doador vivo. Um menino com rim único que entrou em falência após um trauma recebeu o transplante de sua mãe que estava desesperada. O transplante apresentou funcionamento imediato, foi realizado a primeira biópsia em rim transplantado, que demonstrou processo de rejeição, e o enxerto acabou entrando em falência no 22º dia, após uma segunda tentativa de uso de corticoide. O Dr. Jean Hamburger é considerado um dos pais da transplantação de órgãos em humanos, e sua experiência inicial com o transplante com doador vivo impulsionou a realização, exatamente dois anos mais tarde, de outro transplante entre vivos.<sup>(19,20)</sup>

Em 23 de dezembro de 1954, foi realizado o que se considera o primeiro transplante com doador vivo, com sucesso. No Hospital Peter Brigham em Boston, com a equipe do Dr. Joseph Murray, premio Nobel de Medicina em 1990, um paciente que se apresentou com edema e hipertensão e atrofia renal bilateral recebeu um transplante de um rim de seu irmão gêmeo idêntico com tempo de isquemia de 82 minutos. O enxerto

apresentou sobrevida de 11 meses.<sup>(21)</sup> Com este episódio e o advento da imunossupressão, a história do transplante renal torna-se relevante, dando início a era moderna do transplante.

Era necessário avanços na manutenção dos enxertos. Em 1953, em Boston, Dr. David Hume relatou um série de 9 casos, com uso do hormônio adrenocorticotrófico, ou cortisona, com sobrevida muito curta. Os estudos destes casos permitiram, no entanto, conclusões de que transfusão previa ao transplante poderia trazer benefícios, que deveria haver compatibilidade sanguínea entre dador e receptor e que nefrectomia bilateral dos rins nativos era necessária para controle da pressão arterial.<sup>(22)</sup>

Peter Medawar, nascido brasileiro em 28 de fevereiro de 1915 que mudou-se para a Inglaterra ainda jovem, foi um grande pesquisador em tecidos transplantados. ganhador do prêmio Nobel (1960), em seu trabalho sobre a imunologia dos transplantes identificou a importância da imunidade celular no processo de rejeição dos enxertos, permitindo o desenvolvimento dos protocolos de imunossupressão.<sup>(23,24)</sup>

Os primeiros tentativas de imunossupressão em transplante, foram com emprego de irradiação corporal total previamente ao transplante. Por ser um tratamento de difícil controle e com inevitável reação do tipo doença enxerto-hospedeiro, a radiação foi usada até 1962, o ano em que azatioprina foi disponibilizada.<sup>(25)</sup>

Em Paris, Dr. Küss e colaboradores, relataram o primeiro caso de sucesso de imunossupressão em transplante, em 1960. Eles descreveram sobrevida prolongada de um transplante renal com doador não relacionado usando indução com irradiação, azatioprina e uso intermitente de prednisona.<sup>(26)</sup> Verificou-se que a azatioprina e esteroides, principalmente a prednisolona, apresentavam um efeito sinérgico de potencialização. Esta associação tornou-se o regime padrão após relatos de Starzl e colaboradores,<sup>(27)</sup> até o surgimento da ciclosporina.

Ao longo dos anos com estudos na área de imunologia e entendimentos do processo de rejeição e com o advento de novos imunossupressores, houve um grande impulso na sobrevida e qualidade do transplantes. Na década de 70, o período de consolidação, advindo principalmente do uso de compatibilidade pelo sistema antígeno leucocitário humano (HLA), a partir de 1962 e da prova cruzada entre células do doador e soro do receptor, observado por Terasaki et al, em 1965, levando a redução nítida no processo de rejeição hiperaguda.<sup>(28,29,30)</sup>

Nos anos seguintes os esforços foram no sentido de superar o problema da rejeição através do desenvolvimento de novos imunossupressores. Nas década de 70, fármacos com uma melhor ação imunossupressora e expressivos efeitos colaterais foram desenvolvidos, com o Dr. Jean François Borel descobrindo a ciclosporina em 1976 e Sir Roy Yorke Calne descrevendo, em 1983 seu uso em transplantes. Uma revolução na prática transplantadora ocorreu na década de 1980, que transformou o transplante em uma terapia realmente efetiva.<sup>(31)</sup>

### **1.1.1. No Brasil**

No âmbito nacional, o primeiro transplante renal foi realizado em 16 de abril de 1964, no Hospital dos Servidores no Rio de Janeiro entre um paciente de 18 anos, com quadro de uremia, em diálise peritoneal, que recebeu um rim de uma criança de nove meses submetida a nefrectomia para realização de derivação ventrículo ureteral. O paciente morreu no 8º pós-operatório por pneumonia após perda do enxerto por episódio de rejeição aguda.<sup>(32)</sup>

O primeiro transplante com sucesso foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, coordenado pelos professores Jerônimo Geraldo de Campos Freire e Emil Sabbaga, em 21 de janeiro de 1965. Foi um transplante com doador vivo, entre irmãos, com duração de oito anos, tendo o receptor falecido, com enxerto funcionando, por neoplasia de fígado. O primeiro transplante com doador falecido ocorreu em fevereiro de 1968 no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.<sup>(33)</sup>

Em 1973, o professor Emil Sabbaga apresentou sua tese de doutorado sobre os primeiros cem transplantes renais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 1985 analisou os primeiros mil transplantes na sua tese de livre docência.<sup>(33)</sup>

Em 1998, foi inaugurado o Hospital do Rim e Hipertensão, idealizado pelo Dr. Osvaldo Ramos e coordenado pelo Dr. José Medina Pestana, em São Paulo e vinculado a Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Atualmente é a instituição com maior número anual de transplantes renais no mundo, tendo realizado mais de 1000 transplantes em um ano.<sup>(34)</sup>

O primeiro registro oficial de transplante no Brasil foi o da Comissão de Diálise e Transplante da Sociedade Brasileira de Nefrologia, coordenado pelo Dr. Luís Estevam lanhez, no período de 1976 a 1982. Entre 1986 e 1989, os registros ficaram a cargo da recém fundada Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), entre 1991 e 1995 sob responsabilidade do Sociedade Latino-Americana de Transplantes (SLAT) comandada pelo Dr. Valter Duro Garcia e a partir de 1995, novamente o registro passou a ser de responsabilidade da ABTO, com a publicação periódica do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT).<sup>(35)</sup>

O programa brasileiro de transplantes de órgãos é, provavelmente, o maior programa público de transplantes do mundo, com cobertura universal gratuita, com atendimento e fornecimento de medicamentos e coordenado pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Criado em 1997, impulsionou o crescimento de transplantes renais de 920, no ano de 1988, para 4630 transplantados em 2010.<sup>(36)</sup>

A criação do SNT em 1996 fez o Brasil despontar como um dos países com maior número de transplantes no mundo. Antes da criação foram realizados 3.979 transplantes e, no ano de 2002, este número chegou a 7.981 transplantes pagos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), representando um crescimento de mais de 100%. Isto fez aumentar o valor gasto total em transplantes de 75,4 milhões de reais em 1996 para 280,5 milhões de reais em 2001.<sup>(37)</sup>

Em 2013 foram realizados no Brasil, 5433 transplantes de rim, sendo 4060 com doadores falecidos, representando 28,5pmp de transplantes renais, de acordo como registro da ABTO, sendo a necessidade estimada de transplantes renais de 11.445.<sup>(38)</sup> A Sociedade Brasileira de Nefrologia estimou, nos dados do Censo brasileiro de diálise de 2013, que o número de pacientes em lista de espera para transplantes de rim no país seja de 31.351 pessoas, com uma prevalência de 499pmp, a partir de 50,8% das unidades ativas de diálise que responderam a pesquisa.<sup>(39)</sup>

### 1.1.2. No Rio Grande do Sul

O Rio Grande do Sul foi o segundo estado a realizar transplantes no país. Em Porto Alegre, em 25 de julho de 1970, o Hospital Moinhos de Vento forneceu condições estruturais e financeiras a realização, com uma paciente de 15 anos, Lindamir, que apresentava insuficiência renal crônica em diálise peritoneal internada aos Cuidados dos Dr. Joaquim Kliemann e Dr. Norberto Haetinger no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Os cirurgiões, Dr. Lorenzo Brentano e Dr. José Carlos Diehl operaram, respectivamente, a receptora e a doadora, a mãe do paciente, que foram cuidados pelo nefrologista, Dr. Otto Busato. O receptor faleceu 26 anos mais tarde, com o rim em funcionamento.<sup>(33)</sup>

Na década de 70, vários hospitais de Porto Alegre iniciaram suas atividades com transplantes. Os primeiros transplantes ocorreram no Hospital Ernesto Dornelles em 1971, Instituto de Cardiologia e Hospital Lazzarotto em 1973, Hospital de Clínicas em dezembro de 1976, Santa Casa em maio de 1977 e Hospital São Lucas da PUCRS em abril de 1978. No interior, o pioneiro foi o Hospital Santa Tereza de Pelotas, em novembro de 1980, e após Beneficência Portuguesa de Pelotas e Hospital São Vicente de Paula de Passo Fundo, em agosto e novembro de 1981, respectivamente.<sup>(33)</sup>

Atualmente, o Rio Grande do Sul ocupa a segunda colocação em números de transplantes renais realizados no ano de 2013, com 544 transplantes, sendo 87% com doadores falecidos, ficando atrás apenas de São Paulo que teve 1916 transplantes. Quando verificamos o número de transplantes de acordo com a população, o nosso estado passa a ocupar a primeira posição com 50,9pmp de transplantes, seguido por Distrito Federal (49,8pmp) e São Paulo (46,4pmp). Em lista de espera para transplante de rim no Rio Grande do Sul encontravam-se 980 pacientes, sendo o quinto lugar entre os estados quanto ao número de doadores efetivos (18,8pmp).<sup>(38)</sup>

## 1.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO TRANSPLANTE RENAL

O surgimento da ciclosporina e muromonab-CD3 (OKT3), no início dos anos 80, representou um grande avanço nas estatísticas de transplante. A partir deste momento um incremento nas expectativas de sobrevividas dos enxertos ocorreu, fazendo com que as taxas de sobrevivida em 1 ano passassem de aproximadamente 60% para entre 80 e 90%.<sup>(40)</sup>

A partir de 1990, com o surgimento de novos imunossuppressores, principalmente micofenolato e tacrolimo, os índices de rejeição despencaram e com estes, houve um crescimento significativo nas taxas de sobrevivida de enxerto e pacientes. De 1988 a 1996, sobrevivida em 1 ano aumentou de 89% para 94% com pacientes de doador vivo e 77% para 88% com doadores falecidos.<sup>(41)</sup> O relatório da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) de 2001, demonstrou melhora na sobrevivida em 1 ano para transplantes com doadores vivos e cadáveres, para 95% e 89%, respectivamente.<sup>(42)</sup>

No dia de hoje, segundo informações on-line no site da UNOS, existem 123.315 pacientes em lista de espera para transplante no mundo. De janeiro a outubro de 2014 foram realizados 24.383 transplantes, provenientes de 11.882 doadores. A escassez de órgãos para transplante permanece sendo o principal problema para pacientes com doença renal em estágio terminal. O número de candidatos em lista de espera para transplante continua aumentando anualmente, ao passo que a quantidade de doadores permanecem aquém da necessidade.<sup>(43)</sup>

Os registros americanos realizados pela OPTN – Organ Procurement Transplantation Network e pela SRTR – Scientific Registry of Transplant Recipients, relataram em 2011 um incremento no número de transplantes entre os anos de 1998 e 2010, principalmente de receptores mais idosos, com aumento 3 vezes maior no número de transplantes em receptores maiores de 65 anos, com melhores resultados e com sobrevividas de 1 ano e 5 anos superiores. A maioria dos receptores foram homens, de raça branca, com idade entre 50 e 64 anos, com transplantes com doadores falecidos e com doença de base diabetes e hipertensão, seguidas por glomerulopatias e outras causas. Entre 2007 e 2012, as estatísticas Norte Americanas mostram taxas de sobrevivida de transplante no 1º, 3º e 5º

anos, para doadores falecidos, de 91,3%, 82,7% e 73% e, para doadores vivos, de 97%, 94% e 84%, respectivamente.<sup>(44)</sup>

O registro da sociedade europeia de diálise e transplante de 2010, ERA-EDTA, relatou 21.740 (29,2pmp) transplantes realizados nos países pertencentes a esta comunidade no ano de 2010, sendo a maioria realizado na Espanha. Análise multivariada de sobrevida em estudo de coorte entre os anos de 2004-2008 com pacientes relatados para este registro demonstrou sobrevida em 1 e 5 anos de 90,7% e 78,9%, respectivamente, para doadores falecidos e 93,5% e 85,2%, para doadores vivos.<sup>(45)</sup>

No Reino Unido, 22 centros transplantadores (19 na Inglaterra, 2 na Escócia e 1 na Irlanda do Norte) em 2011 realizaram 2752 transplantes de rim e rim conjugado, representando um aumento de 1% no número em relação à 2010. As taxas de sobrevida para doador falecido em 1 e 5 ano foram, em média, 93% e 84% para enxertos e 96% e 88% de pacientes, respectivamente. Já as taxas com doador vivo foram de 97% e 91% de enxertos e 99% e 96% de pacientes. A maioria dos transplantados foram de pacientes de etnia branca (72,6%), com idade média de 49 anos com uma proporção homens para mulheres de 1,7. A etiologia para doença renal crônica foram glomerulopatias (23%), outras causas (16,5%) , causa desconhecida (14,1%), doença renal policística (12,2%) e diabetes (11,9%). As principais causas de morte são infecção, seguida de neoplasias e doenças cardiovasculares.<sup>(46)</sup>

Na Ásia, o Japão é um dos países de destaque nos resultados. Resultados de sobrevida de transplante com doadores falecidos superam os da Europa e Estados Unidos, apesar de resultados de função retardada do enxerto superiores, ocorrendo em 70-80% dos casos. O desfecho dos transplantes renais melhorou consideravelmente na última década, sendo que sobrevida do enxerto em 5 anos com doadores falecidos aumentou de 66,7% entre os anos de 1983 e 2000 (n=2801) para 78% entre os anos de 2001 e 2007 (n=919), assim como a sobrevida do enxerto em 5 anos com doadores vivos passou de 82% (n=7089) para 91% (n=4730). Isto se deu, possivelmente devido a introdução das medicações micofenolato e tacrolimo em 2001.<sup>(47)</sup>

Na Austrália (ANZDATA - Australian and New Zealand Dialysis and Transplantation Report) resultados mostram sobrevida de pacientes para transplantes com doadores falecidos de 96% e 90% em 1 e 5 anos, respectivamente e de enxertos de 92 e 81%. Considerando sobrevida a longo prazo, os dados demonstram sobrevidas de enxertos e

pacientes de 64,3% e 76,9% em 10 anos, 41,3% e 57,1% em 15 anos e 24,1% e 41,1% em 20 anos. Com doadores vivos, sobrevividas em 1 e 5 anos de 99% e 95% para pacientes e 98% e 89% para enxertos, respectivamente.<sup>(48)</sup>

Na América Latina, os transplantes também apresentaram crescimento nos últimos anos. Em 1985, na região, foram realizados 3,7 transplantes por milhão de população e em 2005, 15pmp. O primeiro transplante na América Latina foi realizado na Argentina no ano de 1957 e até 2005 foram realizados 98.541 transplantes, sendo 7968, neste último ano. Brasil e México, que representam 54% da população, realizam juntos cerca de 63% dos transplantes da região. O Uruguai, no entanto, é o primeiro por milhão de população (33pmp) enquanto que o Brasil é o quinto (18pmp). Embora, o número de transplantes renais esteja aumentando (15pmp), é insuficiente. Existiam, em 2006, 44.998 (99pmp) pacientes em lista de espera em 11 países da América Latina.<sup>(49)</sup>

Segundo o relatório anual de 2011 da Sociedade de Transplantes da América Latina e Caribe (STALYC), o Brasil é o país com maior número absoluto de transplantes, tendo realizado 4630 (23,9pmp) transplantes em 2010, seguido pelo México com 2655 (24,8pmp), Argentina 1089 (27,0pmp), Colômbia 867 (18,7pmp) e Venezuela 267 (9,4pmp). Já na proporção da sua população o Brasil ocupa a quinta posição, perdendo para Uruguai e Argentina com 27,0pmp, Costa Rica com 26,6pmp e México, 24,8pmp.<sup>(50)</sup>

Brasil é o segundo país em número absoluto de transplantes no mundo, tendo realizado em 2012, 5385 transplantes renais, atrás dos Estados Unidos com 15549 transplantes. Quando classificado pelo número de habitantes, o Brasil passa para a 30ª colocação em transplantes com 28,3pmp, atrás de países como Noruega (1ª), Holanda (2ª), Croácia (3ª) e Estados Unidos (6ª). Em 2013, o Rio Grande do Sul foi o 2º estado e números absolutos com 544 transplantes realizados, atrás de São Paulo com 1916 transplantes, mas é o primeiro colocado em transplantes na proporção da sua população, com 50,9pmp.<sup>(38)</sup>

Registro da ABTO, com dados de 53% das equipes transplantadoras no Brasil, relatam taxas de sobrevida em 1 e 4 anos de pacientes de, aproximadamente, 95% e 88% com doadores vivo e falecidos e sobrevida de enxertos, de 90% e 78% , respectivamente.<sup>(38)</sup>



Além dos registros oficiais da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, poucos dados encontram-se publicados a respeito da avaliação da sobrevida e complicações em transplantes na população brasileira. Sesso e colaboradores publicaram em 1990 um estudo com 1563 pacientes no período de outubro de 1987 e 31 de dezembro de 1989 em 49 centros no Brasil. Destes 67% foram com doadores vivos, poucos receptores era acima de 55 anos (7%), com esquema imunossupressor com ciclosporina na minoria dos transplantes com doador vivo (42%). Sobrevida de pacientes em 2 anos com doador vivo (89%) e doador falecido (80%) e de enxertos de 76% e 61%, respectivamente.<sup>(51)</sup>

Em outro estudo no Hospital da Universidade Federal do Maranhão, Oliveira e colaboradores avaliaram em uma coorte retrospectiva, todos os 215 transplantados de rim no período de 18 de março de 2000 e 18 de setembro de 2008. Sobrevida de pacientes com doadores vivos em 1,3 e 5 anos foi de 97,8%, 94,1% e 92,9%, respectivamente e com doadores falecidos de 95,6%, e 95,6% em 1 e 3 anos, respectivamente, sem diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos.<sup>(52)</sup>

No Hospital do Rim e Hipertensão em São Paulo, estudo retrospectivo realizado com 2364 transplantes entre 2003 e 2006, sendo 67,2% com doadores vivos, 10% com receptores pediátricos e recebendo em 5,7% rins de doadores com critérios expandidos. Sobrevida de enxerto foi avaliada em 12 e 24 meses, sendo em receptores de doador vivo, de 96% e 92,3% e com doadores falecidos de 83,5% e 80,3%, respectivamente. Sobrevida de pacientes foi, em doadores vivos, de 97,5% e 95,3% em 1 e 2 anos, e para doadores falecidos, 90,7% e 88,3%. No período anterior (1999-2003), 2461 transplantes sendo 55% com doadores vivos, a sobrevida de enxertos foi em 12 e 36 meses de 79,1% e 71,3% com doadores falecidos e, 94,1% e 87,3% com doador vivo.<sup>(53,54)</sup>

## 2. JUSTIFICATIVA

O Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), que no ano de 2013, completou 40 anos de existência, teve o primeiro transplante renal realizado há 35 anos, no dia 27 de abril de 1978. Este trabalho tem, portanto, justificativa histórica para deixar registrado o surgimento, o desenvolvimento, a consolidação e as facetas do processo de transplante em uma instituição de ensino e pesquisa. Tem justificativa científica para analisar as etapas deste processo, as intercorrências as falhas e os êxitos do transplante em um país em desenvolvimento. E ainda, justificativa *sui generis*, ao descrever uma coorte história ao longo de tantos anos e com um número significativo de pacientes.

### 3. OBJETIVOS:

#### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Descrever os 35 anos de história do Transplante Renal no Hospital São Lucas da PUCRS, avaliando sobrevida e função dos enxertos e pacientes e analisando as principais complicações ao longo de diferentes eras do transplante

- ✓ ERA PRÉ CICLOSPORINA (1978-1986)
- ✓ ERA CICLOSPORINA (1987-1997)
- ✓ ERA MICOFENOLATO (1998-2002)
- ✓ ERA NOVOS IMUNOSSUPRESSORES (2003-2007)
- ✓ ERA ATUAL (2008-2013)

#### 3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 3.2.1. Avaliar as taxas de sobrevida do órgão e do paciente durante o 1º ano, 3º ano e 5º ano.
- 3.2.2. Analisar a função do enxerto através da creatinina e de fórmulas que estimem a taxa de filtração glomerular

- 3.2.3. Avaliar a incidência de complicações divididas em: precoces, para aquelas que ocorrem em até 30 dias após o transplante (tromboses, linfocitos, hematomas, rejeição); tardias para as que ocorrem após 30 dias (infecção, complicações cardiovasculares, neoplasias)

### 3.3. PROJETOS SECUNDÁRIOS

- 3.3.1. Avaliar fatores de risco associado a ocorrência de pielonefrite nos primeiros 30 dias após transplante.
- 3.3.2. Avaliar fatores de risco associados ao doador com os desfechos pós transplante.
- 3.3.3. Avaliar risco de desenvolver citomegalovírus entre pacientes que usaram indução com anticorpo e fizeram profilaxia com ganciclovir oral comparado a pacientes sem uso do anticorpo e sem profilaxia.
- 3.3.4. Acompanhamento de pacientes transplantados de rim, pâncreas e rim e pâncreas isolado após 7 anos de citologia urinária positiva para células decoy

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. MODELO INVESTIGACIONAL

Estudo retrospectivo, unicêntrico, descritivo.

### 4.2. AMOSTRA

A amostra foi constituída com todos os pacientes submetidos a transplante de rim no período de 27 de abril de 1978 e 30 de abril de 2013. Estes pacientes estão relacionados em uma tabela do Microsoft Excel que foi preenchida ao longo dos anos, onde constam informações iniciais com data do transplante, registro, sigla do paciente, data de nascimento, tipo de doador e imunossupressão e alguns eventos de complicações listadas em cada paciente.

### 4.3. MÉTODOS

Foram revisados, retrospectivamente, prontuários do arquivo médico do Hospital São Lucas da PUCRS, bem como arquivo de folhas de fluxograma preenchidas a partir do ano de 2000 e arquivadas no Serviço de Nefrologia do HSL-PUCRS e dados em registros médicos de consultório dos médicos assistentes dos pacientes. Foi utilizada a base de dados da tabela do arquivo preenchido prospectivamente ao longo dos anos de existência do programa de transplantes do Serviço de Nefrologia. A revisão dos prontuários foi realizada pelo autor (LK) e auxiliado pela nefrologista Florência Barreiro. O registro inicial dos transplantes era preenchido pelo Dr. Domingos d'Avila e por membros da equipe de nefrologia do HSL-PCURS. Os dados das planilhas prévias foram conferidos através de levantamento de cada prontuário.

A tabela do Microsoft Excel foi ampliada de forma a abordar todos os dados demográficos do receptor, tais como, data de nascimento, sexo, idade no momento do transplante, raça. Dados referentes ao período pré-transplante como doença de base, ou seja, etiologia da doença renal crônica, tempo em diálise peritoneal ou hemodiálise (HD) antes do transplante, sendo este computado como zero se transplante realizado de maneira preemptiva (transplante realizado em alternativa as formas de diálise). Ainda, dados pré-transplante como a ocorrência de gestações, número de transfusões, valor correspondente ao painel de reatividade de anticorpos (PRA), definido como a porcentagem de reações cruzadas (antígeno-anticorpo) do candidato a receber um transplante contra um painel aleatório de amostras de sangue.

Quanto ao período do transplante foram registrados o tipo de doador (falecido ou vivo), esquema imunossupressor inicial, a necessidade e o tipo de medicação de indução, o tempo de hospitalização (em dias) após o transplante, tempo de isquemia fria em horas, definido como o tempo de permanência do órgão resfriado e tempo de anastomose. A soma dos dois tempos foi definida como o tempo de isquemia total e registrada em minutos.

Foi verificado também a ocorrência de implante de *stent* ureteral (cateter de duplo J) durante o procedimento do transplante.

Como avaliação da função do enxerto foi avaliada a ocorrência de função retardada do enxerto (DGF ou *delayed graft function*), definida como a necessidade de diálise na primeira semana. Para avaliação desta função inicial, foi registrado também o tempo de HD pós-transplante e a ocorrência de oligúria, definida como volume de urina inferior à 400ml nas primeiras 24 horas do transplante.

Além destes, outros dados referentes ao funcionamento do enxerto (creatinina 1º, 3º, 6º mês e 1º ano de transplante e após a cada 5 anos até completos os 35 anos de transplante). Foi realizado estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) pelo método de Cockcroft-Gault,<sup>(55)</sup> sendo excluídos do cálculo pacientes com idade inferior a 16 anos.

Para as análises de sobrevida do enxerto foram registrados dados de perda primária do enxerto, definido como perda de órgão que nunca apresentou função, perda do transplante com causas e tempo da perda. Para sobrevida global foi avaliado óbito, tempo de óbito e perdas de follow-up. Episódios de rejeição foram considerados quando havendo suspeita clínica (dor no enxerto, diminuição do débito urinário e perda de função renal sem outra etiologia) foi realizado tratamento com pulsoterapia com pelo menos 1,5g de metilprednisolona, na presença ou não de biopsia renal comprovando.

As complicações do transplante foram avaliadas em complicações precoces, aquelas que ocorrem nos primeiros 30 dias pós-transplantes e estão relacionadas ao pós-operatório. Destas foram verificadas as complicações urológicas (fístula e estenose de ureter), hematoma de sítio operatório e ocorrência de linfocele.

Quanto as complicações infecciosas, foram avaliadas a ocorrência de citomegalovírus (CMV), definida como presença de síndrome viral com febre, prostração, mialgia, diarreia, leucopenia ou plaquetopenia, comprovação de invasão tecidual e/ou comprovação da presença do vírus por pp65 antigenemia (contagem superior a 3 células), PCR qualitativo e, nos anos mais remotos, presença de sorologia IgM positiva para citomegalovírus, com tratamento com ganciclovir endovenoso por período mínimo de 14

dias, com resposta no tratamento.<sup>(56)</sup> Foram registrados a data, o tipo de tratamento e se pacientes fizeram profilaxia antes ou após a ocorrência da infecção, avaliando o tempo de profilaxia com ganciclovir oral.

Poliomavírus (BKV) foi avaliado através de diagnóstico histológico com comprovação por imuno-histoquímica para o vírus. Todos os pacientes submetido a biópsia por disfunção do enxerto são, desde 2011, incluídos para realização rotineira da pesquisa de nefropatia por poliomavírus.

Ocorrência de sepse foi definida com presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios, de acordo com a Consenso Americano de Sepsis de 1991: febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia, leucocitose ou leucopenia ou >10% de formas jovens, na presença de processo infeccioso.<sup>(57)</sup> Foram registrados os casos de sepse com necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva.

Pielonefrite foi definida como presença de febre ou bacteremia, com sintomas urinários (dor no enxerto, disúria ou polaciúria) e a presença de cultura de urina demonstrando germe com  $>10^5$  unidades formadoras de colônias/ml, na ausência de outro foco de infecção.<sup>(58)</sup> Foram considerados os casos de pielonefrite com necessidade de internação hospitalar.

Demais infecções foram consideradas quando presença do registro do diagnóstico com instituição de terapêutica adequada e resposta ao tratamento. Foram avaliadas presença de pneumonia, infecções fúngicas (cândida, histoplasmose, criptococcus, paracoccidiodomicose, mucormicose, pneumocistose, aspergilose), toxoplasmose ocular e cerebral, meningites e micobacterioses.

Outras complicações também foram registradas. Presença de diagnóstico de infarto agudo de miocárdico, acidente vascular cerebral e ocorrência de neoplasia, identificado tipo e tratamento instituído. Diabetes pós-transplante foi definida como glicemia de jejum superior a 126mg/dl, teste de tolerância oral (2h) superior 200 mg/dl, na ausência de diagnóstico de diabetes prévio ao transplante.<sup>(59)</sup> Foram consideradas ainda a presença de registro de diagnóstico de diabetes com instituição de terapêutica (Insulina ou hipoglicemiantes orais e/ou conversão de medicação imunossupressora).



Dados referente ao doador quanto a sua idade, sexo, raça, estado infeccioso com sorologia para hepatite C e B, citomegalovírus, chagas e sífilis e doenças preexistentes como diabete e hipertensão foram computados. Doador com critério expandido foi classificado de acordo com as Diretrizes Brasileira para Doadores limítrofes no Transplante de Rim: Quanto à Função.<sup>(60)</sup>

#### 4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados armazenados em Tabela do Microsoft Excel foram transportados para análise estatística para o programa *Statistical Package for Social Science (SPSS)* para Macintosh, versão 22, da *International Business Machine Corporate (IBM)*.

Teste de normalidade foi realizado usando testes Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk de acordo com tamanho da amostra. Teste de assimetria foi considerado quando havia discordância entre as amostras quanto normalidade. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão em variáveis com distribuição normal, ou como mediana e intervalo interquartil (percentis 25º e 75º), para variáveis não-normalmente distribuídas.

Como testes paramétricos foram utilizados teste de Chi-quadrado para variáveis categóricas. As variáveis contínuas paramétricas foram analisadas com teste t de Student para comparação entre dois grupos ou ANOVA, quando foram comparados 3 ou mais grupos e as não paramétricas usando teste U de Mann-Whitney na comparação de 2 grupos ou teste de Kruskal-Wallis, com 3 ou mais grupos.

Análise de sobrevida foi realizada usando curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e as diferenças entre elas pelo teste bilateral de *log-rank*. Para identificação dos fatores de risco associados à perda de enxertos, foi utilizado o modelo de riscos

proporcionais de Cox. Foram considerados os dados com significância estatística quando apresentavam 95% de intervalo de confiança e  $p < 0,05$ .

#### 4.5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo teve aprovação da Comissão Científica da Faculdade de Medicina no Hospital São Lucas da PUCRS, no dia 17 de setembro de 2013 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em 21 de novembro de 2013 (Anexos 1 e 2).

Por se tratar de estudo retrospectivo, foi dispensado da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo garantido o sigilo das informações coletadas. Assegura-se desta forma a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Foi garantido que os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo conforme a resolução CNS 196/96.

## 5. RESULTADOS

O Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul é um hospital geral, de natureza filantrópica, que assiste pacientes adultos e pediátricos, vinculado a Faculdade de Medicina da PUCRS.

A história dos transplantes de rim no HSL-PUCRS teve início em uma quinta-feira, dia 27 de abril de 1978, quando coordenados pelo nefrologista, Dr. Domingos d'Ávila, pelo urologista, Dr. Henrique Sarmento Barata e pelo cirurgião vascular, Dr. Jair Saad foi realizado o primeiro transplante renal. A receptora era uma paciente feminina, encaminhada pelo Dr. Sergio Conceição de Pelotas, com 47 anos, em hemodiálise desde 22 de novembro de 1976, que recebeu um rim da sua irmã. Documentos da época demonstram folha de descrição cirúrgica, sem o registro da equipe, lembrada na folha dos anestesistas (Dra. Ivani Milanesi e Dr. Élio Palludo) onde constam os nomes dos Drs. Jair e Marco Goldani, cirurgiões vasculares, e Drs. Barata e Toledo, urologistas. E ainda, foi verificada as primeiras evoluções clínicas pós-transplante descrita pelos Drs. Domingos d'Ávila e Carlos Abaeté de los Santos e pelo então residente da nefrologia, Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello. (Anexos 3,4 e 5)

O esquema imunossupressor do primeiro transplante foi azatioprina e prednisona. Permaneceu internada por 23 dias e recebeu alta hospitalar com creatinina de 0,9mg/dl. Foi transferida para os cuidados de seu médico assistente em Pelotas, onde permaneceu viva com rim em funcionamento por aproximadamente 28 anos.

As cirurgias de transplantes renais eram realizados por duas equipes que revezavam-se durante a cirurgia. A equipe vascular, constituída por membros do serviço de cirurgia cardiovascular do hospital da PUCRS, iniciava o procedimento com dissecação e implante dos vasos arteriais e venosos e era sucedida pela equipe do serviço de urologia que implantava o ureter na bexiga e era responsável pela revisão e encerramento da cirurgia. A nefrectomia do doador era realizada no HSL pela equipe da urologia. As cirurgias eram acompanhados pela equipe da nefrologia que ocasionalmente participava na perfusão do rim e dos procedimentos.

Estas equipes cirúrgicas funcionaram até 2002. Neste ano, 2 cirurgiões abdominais com especialização em transplante, Dr. Salvador Gullo Neto e Dr. Marcelo Junges Hartmann, deram início a uma nova era nas cirurgias de transplantes no Hospital São Lucas. Posteriormente foram agregados a equipe os Drs. Manlio Falavigna, cirurgião abdominal, e um cirurgião vascular, Dr. Silvio Perini. Mais recentemente, com o programa de residência em cirurgia de transplante renal da PUCRS, foram incorporados os Drs. Carlos Eduardo Schio Fay, urologista, e Alfredo Augusto Schulte, cirurgião vascular.

O Serviço de Nefrologia da PUCRS é o responsável pela avaliação e manutenção dos pacientes em lista de transplante, acolhimento pré-transplante com decisões quanto a possibilidade da cirurgia, imunossupressão e risco para o transplante, além de todo o cuidado e acompanhamento no período pós-transplante imediato e tardio. A equipe foi constituída inicialmente pelos Dr. Domingos Otávio L. d'Ávila, Dr. Carlos Abaeté de los Santos, Dr. Leonel Lerner, Dr. Rubens Marona de Oliveira, Dra. Vera Gomes, Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello e Dra. Ana Maria Verçosa. A Dra. Vera e mais recentemente o Dr. Leonel deixaram a equipe e foram integrados os Drs. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, David Saitovitch, Moacir Alexandre Traesel, Leonardo Viliano Kroth, Giovani Gadonski e Fernando Martins Tettamanzy.

O Hospital São Lucas da PUCRS também é referência para transplantes pediátricos. Coordenados pela Dra. Ana Maria Teixeira Verçosa, o primeiro transplante foi realizado em 16 de janeiro de 1979, uma menina de 12 anos que recebeu o transplante de doador vivo, porém ocorrendo trombose arterial, sem funcionamento do órgão. O segundo transplante, ocorrido em 03 de julho de 1979, também com uma menina de 12 anos recendo o rim de doador vivo, teve uma evolução bem diferente. Recebendo de imunossupressão inicial azatioprina e prednisona, este rim permaneceu em funcionamento por 28 anos, até o dia 20 de março de 2009, com perda por nefropatia crônica do enxerto. Esta receptora, inclusive foi mãe de uma menino que nasceu no dia 27 de março de 1992. Até o momento foram realizados 127 transplantes em pacientes com menos de 18 anos. Em 28 de fevereiro de 2014 formou-se a primeira residente clínica em transplantes pelo HSL-PUCRS, Dra. Florência Ferreira Barreiro, que atualmente participa na equipe da nefrologia.

O ano de 2002 foi particularmente importante para a cirurgia do transplante. Em 15 de maio, uma inovação no estado do Rio Grande do Sul para tratamento dos doadores para transplante renal em vida, teve início no Hospital São Lucas da PUCRS. Neste dia, com o entusiasmo do Dr. Eduardo Franco Carvalho, foi realizado a primeira nefrectomia videolaparoscópica para doação de rim, possibilitando melhor cuidado ao doador, com preservação estética, menos tempo de internação, com menos dor e menor tempo de retorno a suas atividades.

Em 18 de junho de 2002, foi realizado o primeiro transplante de pâncreas e rim no hospital da PUCRS, as custas da nova equipe cirúrgica lideradas pelos Dr. Salvador Gullo Neto e idealizado conjuntamente com o Dr. David Saitovitch. O primeiro paciente foi um homem de 42 anos de idade com diabetes desde a infância, em hemodiálise há 17 meses que recebeu esquema de indução com imunoglobulina anti-timócitos (ATG) e imunossupressão com tacrolimo, micofenolato mofetil e prednisona. Este paciente apresentou um quadro de septicemia secundária a uma fascite necrotizante e faleceu com 4 dias de pós operatório. Foram realizados 54 transplantes de pâncreas e rim simultâneos, 06 transplantes de pâncreas após o transplante de rim e 18 de pâncreas isolados até 27 de fevereiro de 2010, quando por dificuldades de logísticas da equipe cirúrgica foi implantado o último pâncreas em uma paciente feminina de 29 anos. Vale a pena mencionar que neste período o laboratório de nefrologia do instituto de pesquisas biomédicas da PUCRS realizava pesquisas visando o transplante de ilhotas de pâncreas. Foram realizados transplantes em ratos, com sucesso, sob a orientação do Dr. David Saitovitch.

Um total de 1231 transplantes foram realizados no Hospital São Lucas, no período de 27 de abril de 1978 e 30 de abril de 2013. Destes apenas um paciente, no dia 23 de dezembro de 2010, por ausência de equipe de anestesia no Hospital São Lucas, a cirurgia e pós-operatório imediato foi realizado no Hospital Don Vicente Scherer da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Este paciente encontrava-se a quase 8 anos em lista de espera era hipersensibilizado, recebeu um rim de um doador masculino de 69 anos sendo transplantado conforme protocolo estabelecido pelo HSL-PUCRS e permaneceu hospitalizado por 34 dias, tendo apresentando episódio de rejeição responsiva a pulsoterapia com corticoide no pós-operatório imediato. Realizou o acompanhamento após a alta hospitalar no Hospital São Lucas, onde encontra-se com rim em funcionamento com

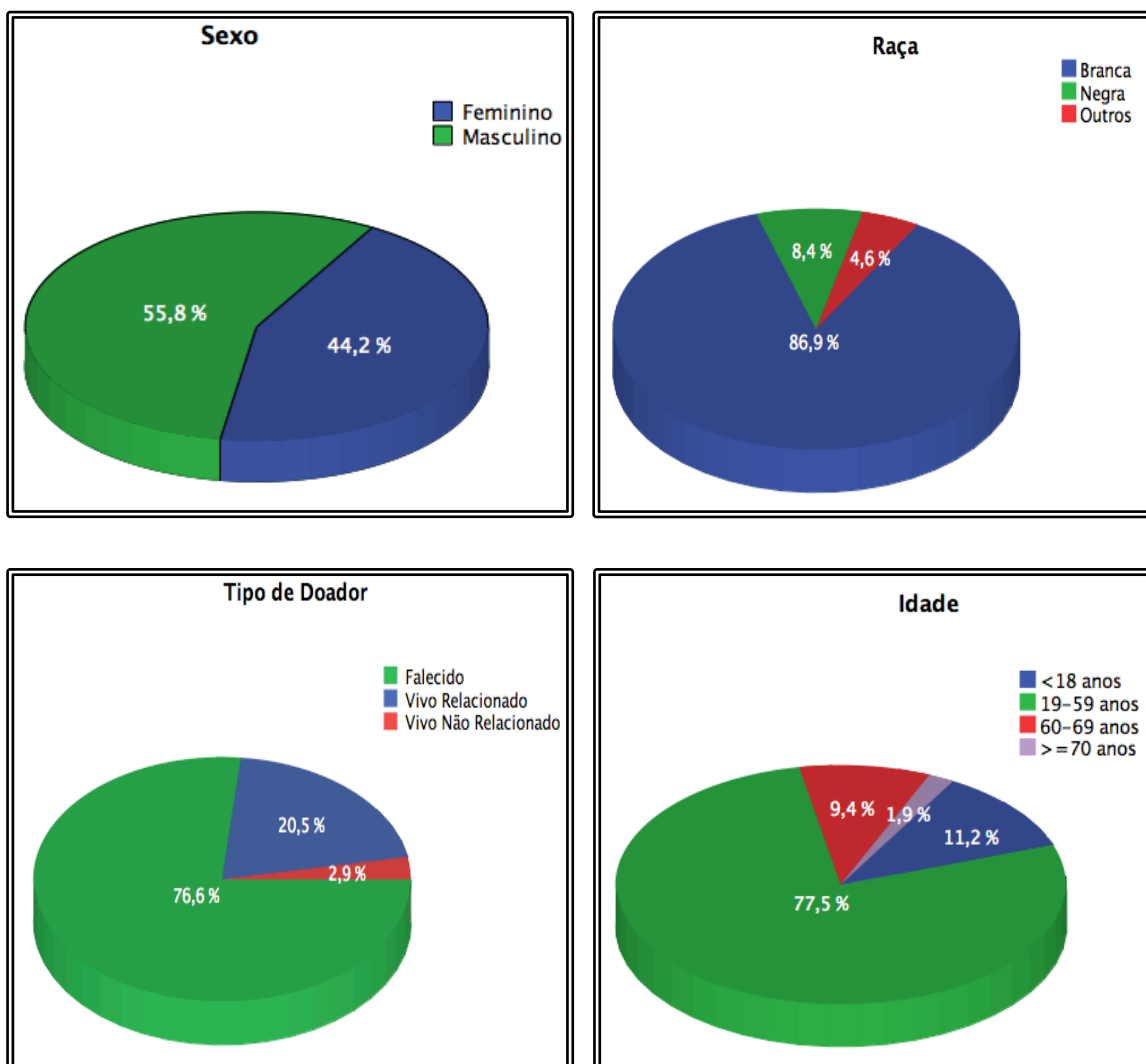
uma creatinina atual de 2,4mg/dl. Foi incluído nas análises por realizar toda a avaliação antes e após o transplante e seguir os protocolos de tratamento da nossa instituição.

A maioria dos transplantes durante todo o período foram com pacientes do sexo masculino (55,8%) e de raça branca (86,9%), com média de idade de  $39,9 \pm 16,1$  anos. O paciente mais jovem transplantado foi um menino de 1ano, 4meses e 24 dias e o mais idoso com 74 anos, 11 meses e 4 dias. A maioria dos transplantados apresentava idade entre 19 e 59 anos (77,5%), sendo 138 (11,2%) dos receptores menores de 18 anos, 116 (9,4%) idosos entre 60 e 69 anos e 23 (1,9%) acima de 70 anos. (Figura 2)

Foram realizados 943 transplantes com doadores falecidos (76,6%) e 288 com doadores vivos (23,4%), sendo 252 com doadores vivos relacionados e 36 transplantes com doadores vivos não relacionados. Os doadores falecidos apresentavam idade média de  $38 \pm 15,6$  anos sendo a maioria do sexo masculino (54,7%). A principais causa de óbito dos doadores de transplante foram: trauma (40,9%), acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico (32,9%), hemorragia subaracnóidea (15,6%), encefalopatia anóxica (4%), tumor cerebral (3,5%) e outros (3,1%).

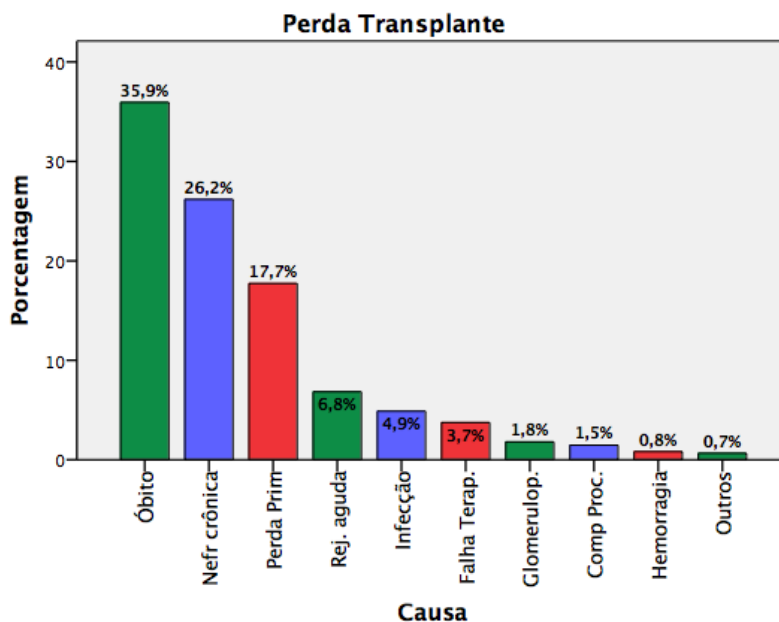
Perda primária, ou seja, perda de transplante que nunca teve funcionamento, ocorreu em 9,6% de todos os transplantes, sendo trombose arterial a principal causa de perda primária, ocorrendo em 30% das vezes, seguida de óbito sem funcionamento do enxerto e hemorragia no pós-operatório, em 17,8% e 16,9%, respectivamente.

Figura 2 – Características dos transplantes ocorridos nos primeiros 35 anos de transplante no HSL-PUCRS.



De todos os transplantes no período de 35 anos, 615 (50%) apresentaram perda de enxerto. A principal causa de perda foi óbito com enxerto em funcionamento em 221 pacientes, seguida por nefropatia crônica em 161, perda primária (109), rejeição aguda (41), infecções (30), sendo 18 por sepses, 6 por pielonefrite do enxerto e 6 por nefropatia por poliomavírus. Falha terapêutica, ou abandono do tratamento medicamentoso, ocorreu em 23 pacientes. Onze pacientes perderam rim com biópsia demonstrando glomerulopatia recidivada ou primária do enxerto, 9 após complicações de procedimentos (principalmente biópsia de enxerto) e 4 por hemorragia pós operatória. Outros casos foram complicações urológicas, tumores do enxerto renal, trombose vascular tardia (Figura 3).

Figura 3 – Causas de perda de funcionamento do enxerto transplantado ocorridos nos primeiros 35 anos de transplante no Hospital São Lucas da PUCRS (n 615/1231).



Ocorreram um total de 286 óbitos (23,2%), sendo as principais causas doenças infecciosas e/ou septicemia (52,1%), cardíacas (15,7%). Das causas cardíacas, 5,2 % acidente vascular cerebral, 4,6 % infarto do miocárdio, 4,6% parada cardíaca, 1,0% aneurisma roto abdominal e 0,3% tromboembolismo pulmonar maciço. Outras causas incluem: choque hemorrágico (8,4%), neoplasia (7%), morte súbita (3,2%), trauma (2,8%), disfunção orgânica múltipla (2,5%) e cirrose (1,7%). Em 19 casos não foi possível encontrar a causa do óbito (Tabela 1).



Tabela 1 – Causas de óbito ocorridos nos primeiros 35 anos de transplante no Hospital São Lucas da PUCRS.

<b>Causas do Óbito</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Doenças Infecciosa	149	52,1
Cardiovascular	45	15,7
Hemorragia	24	8,4
Neoplasia	20	7,0
Morte súbita	9	3,2
Trauma	8	2,8
Disfunção orgânica múltipla	7	2,5
Cirrose	5	1,7
Indeterminada	19	6,6
<b>TOTAL</b>	<b>286</b>	<b>100</b>

Análise de sobrevida com curvas de Kaplan-Meyer demonstraram sobrevida dos pacientes em 1, 3 e 5 anos 89,6%, 86% e 82,8%, e de enxertos de 78,4%, 70,3% e 63,4%, respectivamente. Com doadores vivos, as sobrevidas de pacientes de 95,5%, 93,3% e 91% e enxertos de 85,5%, 78,2% e 72,6% em 1,3 e 5 anos, respectivamente, sendo significativamente melhor que em doadores falecidos. Com doadores falecidos, sobrevida de paciente e enxerto em 1 ano de 85% e 76,2%, 3 anos de 85% e 71,2% e em 5 anos de 80,3% e 60,4%. (Figuras 3 e 4).

Figura 4 – Curvas de Sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes nos 35 anos de transplante e sobrevida conforme o tipo de doador

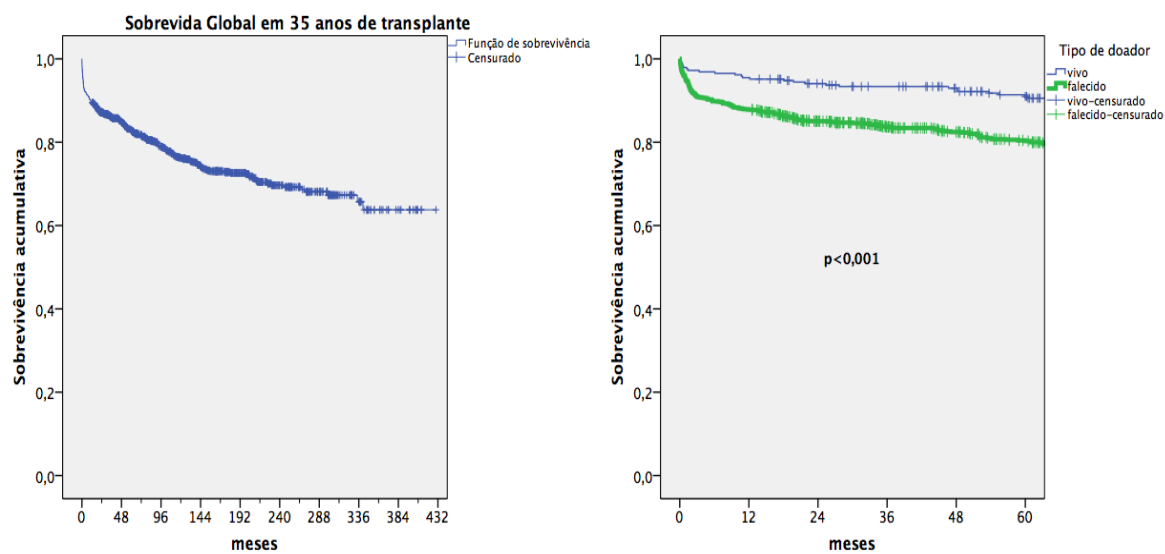
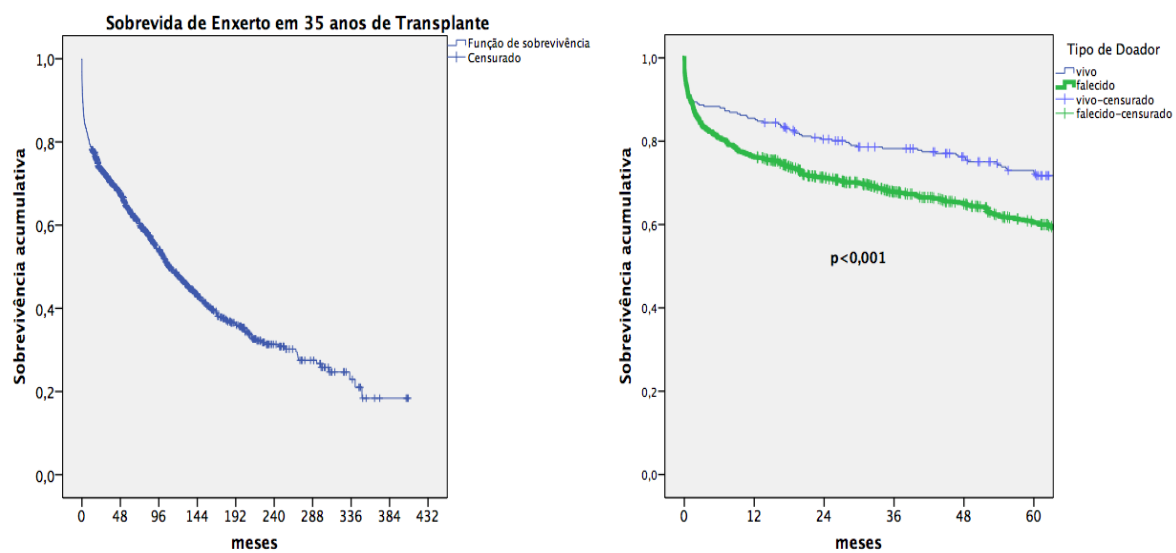


Figura 5 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de enxertos nos 35 anos de transplante e sobrevida conforme o tipo de doador



Os pacientes foram agrupados em diferentes eras de acordo com tipo de imunossupressão em uso (Tabela 2). A primeira era compreende a Era Pré-ciclosporina (Pré-CyA), correspondendo ao período inicial dos transplantes (de 30 de abril de 1978 à 31 de dezembro de 1986). O protocolo de imunossupressão correspondia a uso de altas doses de corticoide, metilprednisolona 1g no trans-operatório e após prednisona ou equivalente em doses decrescentes de 120mg, 100mg, 80mg, 60mg, 40mg, 30mg, gradualmente até atingir a dose de 20mg no 6º mês de transplante, quando era lentamente diminuída (2,5mg ao mês) até dose de manutenção de 10mg ao dia. Associada a prednisona era utilizado azatioprina na dose inicial de 4,0mg/Kg/dia até 4º PO, quando dose era reduzida para 1,5mg/Kg/dia, por 2 semanas e então mantida entre 1,0 à 1,5mg/Kg/dia para manter dosagem de leucócitos acima de 3500 células/ml, sem uso de medicação de indução. No período pós-operatório, durante a internação, as informações quanto aos aspectos clínicos, medicamento em uso, alguns exames era registrados em um folha de fluxo do paciente. (anexo 6)

Neste período ocorreram 62 transplantes sendo a grande maioria do sexo masculino (67,7%) e receptores de primeiro transplante (exceto 1 paciente retransplantado), com praticamente igual proporção entre doadores vivo e falecidos (48,4% e 51,6%). Os receptores eram, neste período, significativamente mais jovens quando comparados com as eras mais recentes, com média de idade de  $33,2 \pm 13,3$  anos ( $p < 0.001$ ).

Os primeiros transplantes com uso de ciclosporina no HSL-PUCRS ocorreram nos dia 29 de novembro e 11 de dezembro de 1985. Durante o ano de 1986, nenhum transplante foi realizado com ciclosporina, vindo a ocorrer o terceiro caso em 31 de marco de 1987. A Era Ciclosporina (CyA) foi, então, estratificada do período de 01 de janeiro de 1987 à 31 de dezembro de 1997. Nesta fase, o esquema de imunossupressão duplo até então em uso foi utilizado em apenas 13 casos, sendo praticamente empregado em todos os transplantes esquema triplo de medicação com ciclosporina, azatioprina e prednisona. A dose da ciclosporina era inicialmente 10,0mg/Kg/dia, dividida em 2 tomadas diárias, sendo reduzida em 2mg/Kg a cada 2 semanas até atingir a dose de 4,0mg/Kg, e ajustada conforme o nível sérico da medicação, mantendo nível sérico acima de 200mg/ml. No início, até ter nível sérico bem estabelecido, o monitoramento levava em consideração variáveis clínicas e

laboratoriais no ajuste, como piora da função renal sem outra causa, hipercalemia, tremores ou outros efeitos adversos.

Na era CyA ocorreram 286 transplantes, a maioria do sexo masculino (56,3%), com média de idade dos receptores ligeiramente superior a era pré-CyA,  $36,5 \pm 13,8$  anos, porém não significativa ( $p=0,56$ ). Nesta era houve um aumento considerável nos transplantes com doadores falecidos (75,4%) em relação a era pré-CyA,  $p<0,001$ . Um maior número de retransplantes passaram a ser realizados, correspondendo à 12,2% do total de transplantes no período, sendo que um mesmo paciente foi submetido ao seu quarto transplante.

A terceira era dos transplantes do HSL-PUCRS, a Era Micofenolato (MMF), teve início em 01 de janeiro de 1998 e fim em 31 de dezembro de 2002, tendo em vista a introdução do micofenolato mofetil aos esquemas de imunossupressão em 28 de agosto de 1997.

A dose de micofenolato mofetil era de 1000mg 2x ao dia, sendo reduzida nos casos de intolerância. Todos os esquemas de imunossupressão consistiam de no mínimo 3 medicações, e envolviam a associação de ciclosporina e prednisona à azatioprina ou micofenolato. A maioria dos esquemas era com uso de indução (53,1%), principalmente com inibidores da interleucina-2, basiliximab na grande maioria dos casos. Nesta era, também teve início o uso de outro imunossupressor, tacrolimo, em 18 de abril de 1999.

A dose de prednisona foi reduzida, em 2001 para dose inicial de 20mg/dia e reduzida progressivamente em 2,5mg/dia a cada mês, até atingir dose aproximada de 0,1mg/Kg/dia.

Neste período foi introduzido um novo sistema de registro dos dados dos pacientes transplantados, a chamada Folha de Fluxo do Transplante (anexo 7). Nela são registrados os dados pré-transplante, os dados dos doadores, e a evolução diária e exames dos pacientes transplantados, tanto na internação quanto a nível ambulatorial. Este sistema possibilitou um melhor registro e arquivamento dos dados.

Foram realizados 209 transplantes na era MMF, não havendo diferenças na média de idade ( $38,3 \pm 15,4$  anos), sexo do receptor (masculino em 61,2%) e tipo de doador (74,2 % falecidos) em relação a era CyA.

Em maio de 2001, a introdução do sistema HLA aos transplantes no Estado do Rio Grande do Sul modificou o sistema de captação e alocação dos órgãos, impactando significativamente nas características dos receptores quando comparamos a com as próximas eras. Modificou-se o esquema de alocação de órgãos vigente, que consistia em alocação pelo tipagem ABO e pela prova cruzada com os hospitais transplantadores responsáveis pela alocação dentro da sua lista própria, para um sistema centralizado na Central de Transplantes e que alocava o órgão captado para uma lista única, onde era priorizado o número de compatibilidades pelo sistema HLA entre o receptor e o doador.

Um novo imunossupressor, sirolimo, começou a ser utilizado a partir de 17 de fevereiro de 2002, como esquema de conversão de um paciente transplantado há 19 dias e apresentando intolerância gastrointestinal ao micofenolato.

A Era dos Novos Imunossupressores (NIS), de 01 de janeiro de 2003 à 31 de dezembro de 2007, é assim denominada, devido ao emprego rotineiro de uso do micofenolato em praticamente todos os transplantes, sendo apenas 9 casos (3,2%) em que foi utilizado azatioprina, dos quais 5 em associação com tacrolimo. Nesta era, multiplicaram-se os esquemas de imunossupressão, com esquemas de indução com uso de timoglobulina (ATG) em dose de 1,0-1,25mg/Kg/dia por um total de 10 a 14 dias, monitorada pelo número de leucócitos totais ( $>3000$  cels/ml), linfócitos ( $>100$  cels/ml) e plaquetas ( $>50000$  cels/ml), sendo suspensa a dose quando estes números eram inferiores. Tacrolimo passou a ser utilizado rotineiramente em todos os receptores do sexo feminino, para evitar danos estéticos provenientes da ciclosporina.

Esquemas sem uso de manutenção com corticoide também foram utilizados nesta Era. O protocolo selecionava pacientes de menor risco imunológico, todos os pacientes era induzidos com timoglobulina ou inibidor da interleucina-2, utilizavam metilprednisolona nas dose de 500mg, 250mg, 125mg e 60mg, respectivamente, nos pós operatórios, 1, 2, 3 e 4, prednisona a partir do 5º dia e então mantinham tratamento com esquema de imunossupressão duplo com tacrolimo e micofenolato.

Na Era dos Novos Imunossupressores ocorreram 280 transplantes, sendo 34 de rim com pâncreas simultaneamente. Diferentemente das outras eras, a maioria foi em mulheres (52,5%), a maioria de doadores falecidos em igual proporção as 2 eras anteriores, significativamente mais idosos com média de idade de  $38,4 \pm 15,5$  anos, comparada a  $34,1 \pm 13,5$  anos da era MMF ( $p=0,02$ ) e a  $31,7 \pm 12,8$  anos da era CyA ( $p<0,001$ ), e com um tempo de espera significativamente superior em relação a Era MMF ( $p<0,001$ ).

A Era Atual é caracterizada por uma tendência a diminuir a gama de esquemas de imunossupressão empregada na era dos Novos Imunossupressores. Micofenolato estabelecido como rotina, apenas 4 (1%) pacientes transplantados com azatioprina, todos em associação com tacrolimo, sendo a ciclosporina reservada para homens com menor risco imunológico e tacrolimo utilizado nas demais situações.

Indução no transplante também ficou estabelecida, ocorrendo em 259 transplantes (66,8%). Nesta era consolidou-se o uso da timoglobulina, ocorrendo em 86,1% dos casos de indução, empregando principalmente esquemas com menor dose de timoglobulina (1,0 à 1,25mg/Kg/dia por 5 dias, com dose total não ultrapassando 6,0mg/Kg), em 68,3% dos casos de indução.

Neste período, inovamos ao realizarmos 3 transplantes com pacientes hipersensibilizados que foram submetidos à dessensibilização utilizando, pré-transplante, tratamento com plasmaferese em dias alternados e Imunoglobulina Humana (IVIG) na dose de 0,5g/kg após cada sessão de plasmaferese. Estes pacientes encontravam-se em lista prioritária para transplante por dificuldade de acesso para diálise, foram transplantados previamente, e tinham vários testes de provas cruzadas positivas. O primeiro destes transplantes foi de uma senhora de 41 anos, transplantada em fevereiro de 2011, com PRA classe I de 94% e classe II de 23%, e atualmente apresenta creatinina de 1,2mg/dL. O segundo, um senhor de 56 anos, submetido a transplante em julho de 2011, com PRA classe I de 98% e classe II de 94%, com dois transplantes prévios com perda precoce por rejeição e está com creatinina de 1,3mg/dL. Por fim o terceiro, masculino 28 anos, PRA classe I 38% e classe II 82%, realizou apenas IVIG na dose de 0,5g/Kg após cada sessão de hemodiálise, sendo submetido à transplante com doador falecido em julho de 2012, estando atualmente com creatinina estável em 1,5mg/dL.

Ocorreram na Era Atual, 394 transplantes. Houve um incremento nos número anual de transplante nos últimos anos, sendo que em 2012 foi atingido o número de 106 transplantes (Figura 5). A média de idade dos transplantados significativamente aumentou ao longo das eras, chegando à  $45,3 \pm 16,3$  anos,  $p < 0,001$ , sendo que nesta última era foram realizados 19 dos 23 casos de transplantes com receptores acima de 70 anos. Da mesma forma o número de transplantes com doadores falecidos, atingindo 87,6% dos transplantes, sendo significativamente maior ao longo das eras,  $p < 0,001$  e a média de idade dos doadores progressivamente mais elevada,  $42,1 \pm 16,3$  anos,  $p < 0,001$ . O painel de reatividade de anticorpos, também, está significativamente mais elevado nas últimas eras, porém a informação do painel esta mais disponível nestas eras.

Quanto a doença de base dos pacientes ao longo dos anos, percebemos que na era Pré-CyA a principal causa de doença renal crônica (DRC) entre os pacientes que eram elegidos para transplante era glomerulopatia, que ao longo dos tempos foi diminuído de incidência. Doenças de alta prevalência como diabete (DM) e hipertensão (HAS), passaram a ter maior diagnóstico, sendo atualmente a segunda e terceira maior etiologia de DRC dos pacientes transplantados. Doença renal em estagio final sem etiologia definida figura com importante participação ao longo das eras, correspondendo hoje a 17,3% das causas, com tendência a diminuir nos últimos anos.

Tabela 2 – Características pré-transplante dos pacientes ao longo dos 35 anos de transplante do HSL-PUCS.

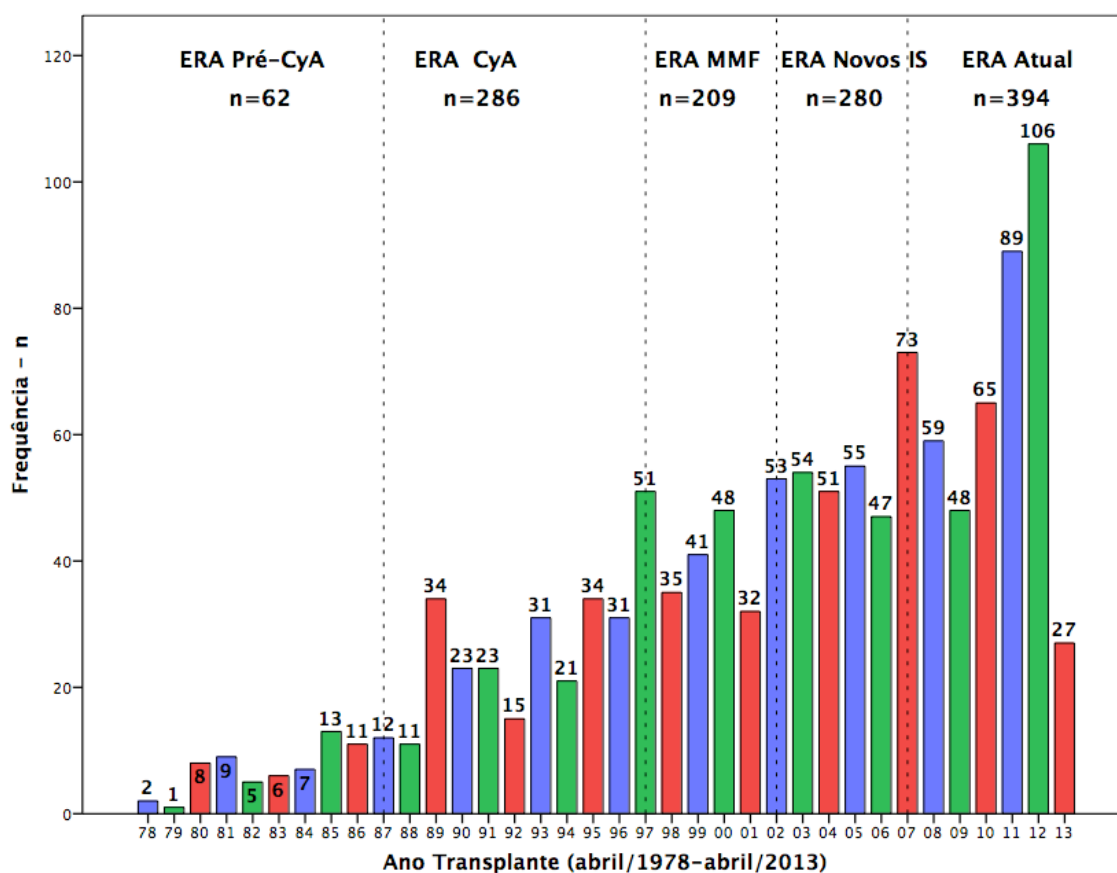
Características	TOTAL N=1231	Pré-CyA n=62	CyA n=286	MMF n=209	NIS n=280	Atual n=394	Valor p
Idade – média anos ± DP	39,9 ± 16,1	33,2 ± 13,3	36,5 ± 13,8	38,3 ± 15,4	38,6 ± 16,8	45,3 ± 16,3	<0,001**
Idade Estrat. – n(%)							
< 18 anos	138 (11,2)	7 (11,3)	37 (12,9)	27 (12,9)	42 (15)	25 (6,3)	<0,001*
19-59 anos	954 (77,5)	53 (85,5)	238 (83,2)	171 (81,8)	209 (74,6)	283 (71,8)	
60-69 anos	116 (9,4)	2 (3,2)	11 (3,8)	10 (4,8)	26 (9,3)	67 (17,0)	
> 70 anos	23 (1,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	3 (1,1)	19 (4,8)	
Sexo masculino – n (%)	687 (55,8)	42 (67,7)	161 (56,3)	128 (61,2)	133 (47,5)	223 (56,6)	0,14*
Raça branca – n(%)	1070 (86,9)	49 (79,0)	243 (85,0)	186 (89,0)	247( 88,2)	345 (87,6)	0,118*
Doador falecido – n(%)	943 (76,6)	32 (51,6)	214 (74,8)	155 (74,2)	212 (75,7)	330 (83,8)	<0,001*
Diagnóstico - n(%)							0,04*
Glomerulopatia	258 (24,4)	18 (72,0)	46 (28,0)	40 (20,6)	53 (18,9)	101 (25,6)	
HAS	176 (16,7)	0 (0)	26 (15,9)	38 (19,6)	41 (14,6)	71 (18)	
DM	163 (15,4)	1 (4,0)	4 (2,4)	18 (9,3)	62 (22,1)	78 (19,8)	
Malformações	128 (12,1)	4 (16,0)	25 (15,2)	23 (11,9)	41 (14,6)	35 (8,9)	
Indeterminadas	215 (20,3)	1 (4,0)	41 (25,0)	54 (27,8)	51 (18,2)	68 (17,3)	
Outros	117 (11,1)	1 (4,0)	22 (13,4)	21 (10,8)	32 (11,4)	41 (10,4)	
Tempo HD Pré – mediana (IQ)	22 (10-47)			20,5 (10-41,8)	26 (8,3-55)	27 (12-52)	<0,001***
PRA – mediana (IQ)	0(0-0)			0(0-0)	0 (0-0)	0 (0-20,3)	<0,001***
Nº Tx – n (%)							0,97*
Primeiro	1101 (89,4)	61 (98,4)	251 (87,8)	187 (89,5)	243 (86,8)	359 (91,1)	
Múltiplos	130 (10,6)	1 (1,6)	35 (12,2)	22 (10,5)	37 (13,2)	35 (8,9)	
Doador masculino – n(%)	522 (54,5)	4 (44,4)	48 (57,1)	110 (53,9)	154 (55,6)	206 (53,8)	0,94*
Idade doador – média anos ± DP	38 ± 15,6	29,5 ± 12,4	31,7 ± 12,8	34,1 ± 13,5	38,4 ± 15,5	42,1 ± 16,3	<0,001**
ECD – n(%)	131 (17,7)			10 (8,6)	29 (11,6)	92 (24,7)	<0,001*

\* Chi-quadrado de Mantel-Haenszel \*\* ANOVA \*\*\* Kruskal-Wallis

Cya = Ciclosporina; MMF=micofenolato; NIS=novos imunossupressores; DP=desvio padrão; IQ(intervalo interquartil); Estrat. = Estratificada; HAS=hipertensão; DM=diabete mellitus; HD=hemodiálise; Tx=transplante; ECD=doador com critério expandido. Observação 1: PRA e Tempo HD pré-Tx é constante na era pré-CYA e CyA e foi omitido.



Figura 6 – Distribuição anual nos 35 anos de transplante no Hospital São Lucas da PUCRS e de acordo com eras.



Quanto aos procedimentos relacionados diretamente a cirurgia do transplante, notamos significativas diferenças ao longo das eras. O tempo de isquemia total ficou progressivamente mais elevado ( $p < 0,001$ ), bem como os tempos de anastomoses ( $p < 0,001$ ), verificado principalmente nas últimas três eras. Ocorrência de oligúria nas primeiras 24 horas do transplante e, conseqüentemente, retardo da função inicial do enxerto esta progressivamente mais elevado, atingindo a maioria dos transplantes no período atual (51,3%),  $p = 0,006$  (Tabela 3).

Tabela 3 – Características do período peri-operatório do transplante nos 35 anos de história do HSL-PUCRS.

Características	TOTAL N=1231	Pré-CyA n=62	CyA n=286	MMF n=209	NIS n=280	Atual n=394	Valor p
Tempo isquemia – média horas ± DP	18 (3-24)			16,3 (1,7-23)	18,2 (12,1-22)	23 (15,7-28,9)	<0,001**
Tempo anastomose – mediana min. (IQ)	45 (35-55)			30 (20-40)	40 (31-50,5)	50(45-60)	<0,001**
Tempo Internação – mediana dias (IQ)	18 (12-28)			20(12-31)	19(13-33)	15 (10-24)	<0,001**
Oligúria – n (%)	498 (40,5)	21 (33,9)	93 (32,5)	81 (38,8)	108 (38,6)	195 (49,5)	<0,001*
DGF – n (%)	461 (46,5)	8 (26,7)	48 (39,7)	83 (48,8)	120 (43,3)	202 (51,3)	0,006*
Tempo HD pós-Tx – mediana dias (IQ)	1 (0-9)			1 (0-11)	0 (0-7,3)	1 (0-8)	<0,001**
Duplo J – n (%)	451 (36,6)	0 (0)	2 (0,7)	43 (20,6)	157 (56,1)	249 (63,2)	<0,001*

\*Chi-quadrado de Mantel-Haenszel \*\* Kruskal-Wallis

Observação 1: Não há casos válidos tempo de anastomose, tempo de internação e Tempo DH pós-Tx na era Pre CYA

Observação 2: Tempo de anastomose, tempo de internação e Tempo HD pós-Tx é constante na era CyA e foi omitido.

DP = desvio padrão; IQ=intervalo interquartil; DGF = retardo da função enxerto; HD= hemodiálise; TX= transplante; CyA= ciclosporina; MMF=micofenolato; NIS=novos imunossupressores

A incidência de rejeição na era atual é de 18,8% dos transplantes, apresentando-se progressivamente menor ao longo das eras ( $p < 0,001$ ). Na era pré-CyA, incidência de 19,4%, porém os dados desta época podem estar subestimados pela dificuldade de acesso a dados. Nas eras CyA, MMF e NIS, incidências progressivamente menores, 39,2%, 32,5% e 30,4%, respectivamente.

A ocorrência de complicações precoce foi diferente ao longo das eras, exceto quanto a ocorrência de hematomas na região do enxerto (Tabela 4). Linfocele ocorreu significativamente em menor número nas últimas eras ( $p < 0,001$ ), com exceção da era pré-CyA. A incidência de fístulas urinárias passou de 13% para 2,8%,  $p < 0,001$ , possivelmente relacionadas a um significativo maior implante de stents ureterais nas cirurgias de transplante ( $p < 0,001$ ), atualmente colocado em 63,2% das cirurgias.

Tabela 4 – Complicações do transplante nos 35 anos de história do HSL-PUCRS.

Complicações	TOTAL N=1231	Pré-CyA n=62	CyA n=286	MMF n=209	NIS n=280	Atual n=394	Valor p
Precoces – n (%)							
Linfocele	140 (13,5)	2 (9,1)	43 (26,9)	30 (16)	38 (13,8)	27 (6,9)	<0,001
Hematoma	210 (20,6)	4 (17,4)	23 (16,1)	48 (26,5)	60 (21,5)	75 (19)	0,91
Fístula Urinária	53 (5,2)	3 (13,0)	15 (10,3)	9 (4,9)	15 (5,4)	11 (2,8)	<0,001
Estenose Ureter	70 (6,8)	1 (4,8)	14 (9,5)	16 (8,6)	21 (7,5)	18 (4,6)	0,04
Perda Primária	118 (9,6)	8 (12,9)	29 (10,1)	25 (12)	32 (11,4)	24 (6,1)	0,04
Rejeição – n (%)	351 (28,7)	12 (19,4)	112 (39,2)	68 (32,5)	85 (30,4)	74 (18,8)	<0,001
Infecções – n (%)							
Citomegalovírus	227 (22)	0	32 (22,1)	52 (26,9)	71 (25,4)	72 (18,3)	0,46
Poliomavírus	19 (1,9)	0	0	0	6 (2,1)	13 (3,3)	0,002
Herpes vírus	187 (15,2)	6 (9,7)	33 (11,5)	52 (24,9)	60 (21,4)	36 (9,1)	0,42
Toxoplasmose	8 (0,8)	0	3 (2,3)	1 (0,5)	2 (0,7)	2 (0,5)	0,19
Fungos	122 (12)	2 (10,0)	25 (17,5)	25 (13,7)	32 (11,4)	38 (9,6)	0,02
Pielonefrite	415 (40,5)	6 (28,6)	52 (36,9)	79 (41,4)	135 (48,4)	143 (36,4)	0,99
Pneumonias	222 (22)	4 (20,0)	36 (26,1)	54 (29,8)	68 (24,4)	60 (15,3)	0,001
Meningites	29 (2,9)	2 (10,0)	8 (6,0)	9 (4,8)	6 (2,1)	4 (1)	<0,001
Tuberculose	51 (5)	4 (21,1)	19 (13,6)	5 (2,7)	15 (5,4)	8 (2)	<0,001
Cardiovascular – n (%)							
IAM	42 (4,1)	1 (5,0)	15 (10,1)	8 (4,4)	9 (3,2)	9 (2,3)	<0,001
AVC	41 (4)	2 (9,5)	4 (2,8)	16 (8,6)	12 (4,3)	7 (1,8)	0,02
Diabete após Tx – n (%)	131 (12,6)	3 (13)	27 (17,8)	31 (16,2)	41 (14,8)	29 (7,4)	<0,001
Neoplasia – n (%)	107 (10,2)	9 (31,0)	38 (24,5)	18 (9,6)	24 (8,6)	18 (4,6)	<0,001
Análise estatística Chi-Quadrado de Mantel-Haenszel							
CyA= ciclosporina; MMF=micofenolato; NIS= novos imunossupressores; IAM=infarto agudo do miocárdio; AVC=acidente vascular cerebral; TX= transplante;							

Quanto as complicações infecciosas, ocorrência de CMV e herpes não foram diferente ao longo das eras ( $p=0,46$  e  $0,42$ ), porém com tendência a diminuir ao longo das últimas 3 eras, com incidência atual de 18,3% e 9,1%, respectivamente. Ocorrência de pielonefrite significativamente aumentou com o tempo, com diminuição apenas na incidência da última era. Pneumonia e infecções fúngicas apresentaram aumento da ocorrência nas primeira eras, mas nas últimas 3 eras progressivamente estão diminuindo, com incidência atual de 15,3% e 9,6%, respectivamente. Ocorrência de tuberculose que passou de 21,1% para 2% e meningite, de 10% para 1%, significativamente diminuíram ao longo das eras,  $p<0,001$ . Diagnóstico de poliomavírus foi significativamente maior ao longo

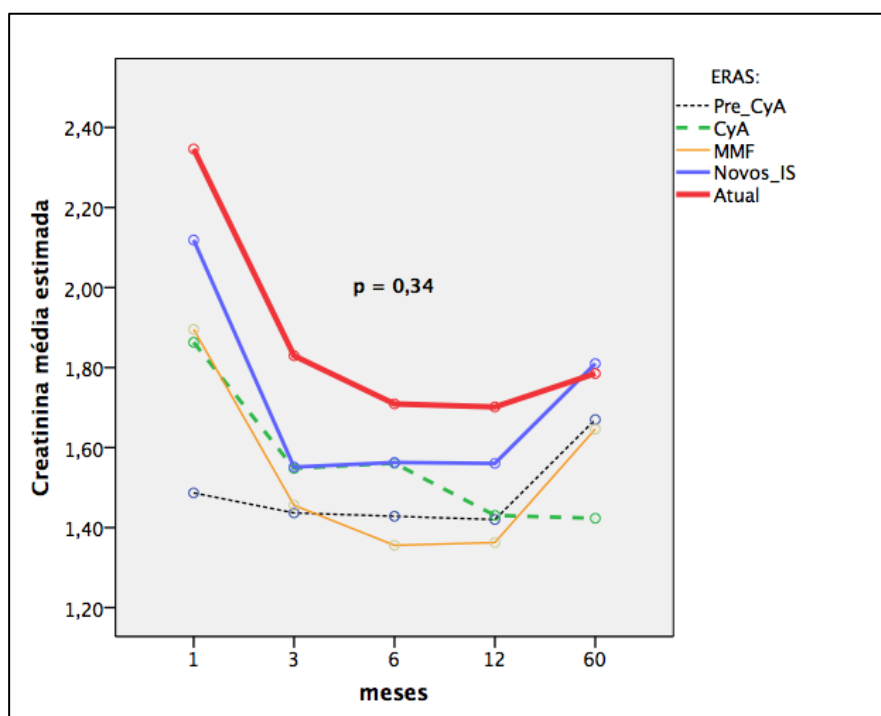
das eras,  $p=0,002$ , porém destaca-se que não possuíamos ferramentas diagnósticas antes das duas últimas eras.

As incidências de infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e diabetes pós-transplante vem diminuído nas últimas eras, sendo atualmente de 2,3%, 1,8% e 7,4% . O diagnóstico de neoplasia também significativamente diminuiu ao longo do tempo, passando de 31% para 4,6%,  $p<0,001$ .

Avaliação da função renal de acordo com a creatinina nas diferentes eras ao longo dos anos de transplante não demonstrou diferenças significativas entre as eras. Analisando, verificamos que a creatinina mantém-se mais elevada na era Atual quando comparada com as duas eras anteriores, sendo significativamente mais elevada quando comparada com a era MMF,  $p=0,04$  (Figura 6).

Análise de variância da função renal para os diferentes pontos no tempo por estimativa da TFG pelo método de Cockcroft-Gault demonstra piores taxas nas 2 eras mais recentes comparadas com as eras anteriores sendo as TFG significativamente menores quando comparadas as eras MMF e CyA,  $P<0,001$  (Figura 7 e Tabela 5).

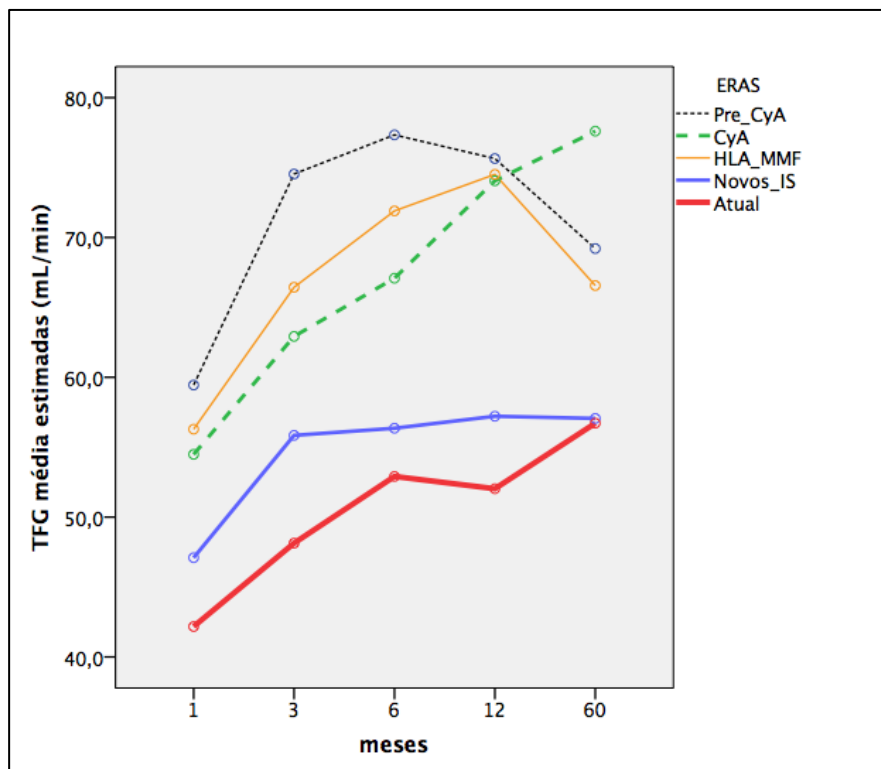
Figura 7 – Análise de Variância da Creatinina em diferentes tempos nas eras de transplante



Creatinina (mg/dl)	Mês 1	Mês 3	Mês 6	Mês 12	Mês 60
Era Pré-CyA	1,49 ± 0,43	1,44 ± 0,99	1,43 ± 0,85	1,42 ± 0,84	1,67 ± 0,98
Era CyA	1,86 ± 1,11	1,55 ± 0,58	1,56 ± 0,61	1,43 ± 0,47	1,42 ± 0,77
Era MMF	1,89 ± 1,56	1,46 ± 1,01	1,36 ± 0,52	1,36 ± 0,55	1,65 ± 0,70
Era NIS	2,11 ± 1,74	1,55 ± 0,65	1,56 ± 0,64	1,56 ± 0,58	1,81 ± 0,82
Era atual	2,35 ± 1,81	1,83 ± 0,70	1,71 ± 0,68	1,70 ± 0,69	1,79 ± 0,79

Evolução da creatinina de acordo com as era (ANOVA para medidas repetidas)  
Valores em média e desvio padrão  
CyA=ciclosporina; MMF=micofenolato; NIS= novos imunossuppressores

Figura 8 – Análise de Variância da Taxa de Filtração Glomerular em diferentes tempos nas eras de transplante



TFG (mL/min)	Mês 1	Mês 3	Mês 6	Mês 12	Mês 60
xEra Pre-CyA	59,5 ± 11,7	74,5 ± 18,7	77,3 ± 25,7	75,6 ± 14,5	69,2 ± 35,2
Era CyA	54,5 ± 19,7	62,9 ± 19,2	67,1 ± 19,9	74,1 ± 20,5	77,6 ± 23,6
Era MMF	56,3 ± 26,5	66,4 ± 21,8	71,0 ± 21,3	74,5 ± 24,0	66,6 ± 22,3
Era NIS	47,1 ± 20,8	55,8 ± 20,6	56,4 ± 19,7	57,2 ± 19,0	57,1 ± 23,4
Era atual	42,2 ± 18,8	48,1 ± 18,8	52,9 ± 17,7	52,0 ± 17,3	56,7 ± 23,2

Evolução da TGF, taxa de filtração glomerular (estimada pelo método de Cockcroft-Gault) de acordo com as eras (ANOVA para medidas repetidas)  
 Valores em média e desvio padrão  
 CyA=ciclosporina; MMF=micofenolato; NIS=novos imunossupressores

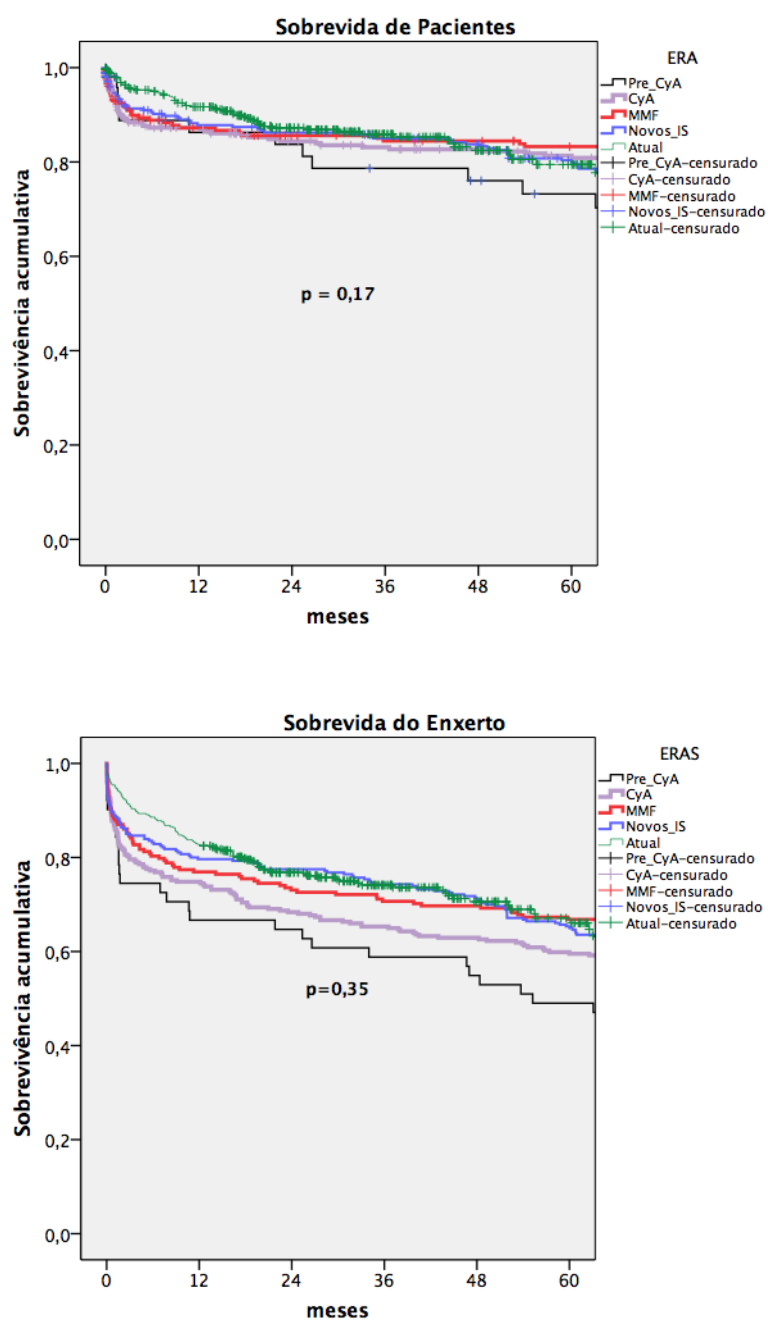
Tabela 5 – Comparação dos valores de significância estatística entre as TFG nas eras do transplante

ERAS	Valor p	
Atual	Pré-CyA	0,046
	CyA	<0,001
	MMF	<0,001
	NIS	0,537
NIS	Pré-CyA	0,155
	CyA	<0,001
	MMF	<0,001
	Atual	0,537

CyA=ciclosporina; MMF=micofenolato; NIS= novos imunossupressores

Análise de sobrevida com curvas de Kaplan-Meyer não demonstraram diferenças nas sobrevidas ao longo dos anos nas diferentes eras do transplante, tanto para sobrevida de pacientes e enxertos. Verifica-se menor sobrevida dos enxertos em 5 anos para era Pré-CyA (49%) e para era CyA (59,5%), em relação as eras MMF (66,8%), NIS (65%) e Atual (67,1%), porém sem relevância estatística,  $p=0,35$  (Figura 8).

Figura 9 – Sobrevida de Pacientes e enxertos conforme as eras nos 35 anos de transplante do HSL-PUCRS



Existe uma ocorrência de vieses devido ao tempo de exposição a diferentes situações. Inicialmente a retirada de órgãos e o transplante eram feitos pelas mesmas equipes, e em grande parte os doadores eram provenientes do próprio HSL-PUCRS. Posteriormente órgão de pacientes com morte cerebral do Hospital de Pronto Socorro eram transferidos para o HSL-PUCRS. Os exames de prova cruzada (cross match) eram realizados no Hospital da São Lucas até aproximadamente o ano de 1990, posteriormente no Laboratório de Imunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e atualmente no Laboratório de Imunologia da Santa Casa. Os critérios para aceitação de doadores também mudaram muito, pois até aproximadamente 1988 apenas doadores de até 55 anos eram aceitos. Receptores com mais de 55 anos também não eram transplantados até que em 10 de janeiro de 1994 foi feito transplante em um senhor de 69 anos.

Estas diferenças se acentuam particularmente a partir da transição entre as eras do MMF e NIS, devido a mudanças no sistema de alocação dos órgãos para transplante em 2001, da equipe cirúrgica em 2002, além de um maior número de esquemas de medicações e com início do uso de timoglobulina que ocorreram na era NIS. A partir do surgimento do novo sistema de registro de transplante, as folhas de fluxo, no início do ano 2000, os dados ficaram de acesso mais facilitado, e portanto, com maior consistência para estudos. Neste contexto, foi realizada a análise das duas últimas eras dos transplantes do HSL-PUCRS, para verificar se ocorriam diferenças nestes últimos 10 anos de transplantes.

Analisando as características pré-transplante da duas últimas eras dos 35 anos de transplante do HSL-PUCRS (Tabela 6), percebemos que a idade média dos doadores e receptores continua sendo estatisticamente diferente,  $p < 0,001$  e  $p = 0,003$ , bem como maior número de transplantes com doadores falecidos,  $p = 0,01$ , especialmente com doadores com critérios expandidos, que na era atual supera o dobro da era anterior,  $p < 0,001$ . Entre estas duas eras, diferenças nos transplantes quanto ao sexo, de predominantemente feminino (52,5%) para maior ocorrência em homens na era atual, 56,6%,  $p = 0,02$  e quanto ao tempo de espera em lista, verificado pelo tempo de diálise pré-transplante, que não apresenta diferenças estatísticas.



Tabela 6 – Características pré-transplante dos pacientes nos últimos 10 anos de transplante no HSL-PUCRS.

Características	TOTAL N=674	NIS n=280	Atual n=394	Valor p
Idade – média anos ± DP	42,5 ± 16,9	38,6 ± 16,8	45,3 ± 16,3	<0,001**
Idade Estratificada – n (%)				
<18 anos	138 (11,2)	42 (15)	25 (6,3)	<0,001*
19-59 anos	954 (77,5)	209 (74,6)	283 (71,8)	
60-69 anos	116 (9,4)	26 (9,3)	67 (17,0)	
>70 anos	23 (1,9)	3 (1,1)	19 (4,8)	
Sexo masculino – n (%)	356 (52,8)	133 (47,5)	223 (56,6)	0,02*
Raça branca – n(%)	592 (87,8)	247( 88,2)	345 (87,6)	0,8*
Doador falecido – n(%)	542 (80,4)	212 (75,7)	330 (83,8)	0,01*
Diagnóstico Pré – n(%)				
Glomerulopatia	154 (22,8)	53 (18,9)	101 (25,6)	0,05*
DM	140 (20,8)	62 (22,1)	78 (19,8)	0,50*
HAS	112 (16,6)	41 (14,6)	71 (18)	0,29*
Malformações	76 (11,3)	41 (14,6)	35 (8,9)	0,03*
Indeterminadas	119 (17,7)	51 (18,2)	68 (17,3)	0,76*
Outros	73 (10,8)	32 (11,4)	41 (10,4)	0,71*
Indução – n (%)				
Não	234 (35,3)	205 (38,3)	129 (33,2)	0,2*
ATG 14 dias	79 (11,9)	33 (12)	46 (11,9)	1,0*
ATG 5 dias	235 (35,5)	58 (21,2)	177 (45,6)	<0,001*
IL-2	114 (17,2)	78 (28,5)	36 (9,3)	<0,001*
Tempo HD Pré – mediana (IQ)	22 (10-47)	32 (3,5-132,5)	18 (7-42,3)	0,49***
PRA I – mediana (IQ)	0 (0-0)	51 (24,8-87,8)	7 (0-30)	<0,001***
Nº TX – n (%)				
Primeiro	602 (89,3)	243 (86,8)	359 (91,1)	0,08*
Múltiplos	72 (10,7)	37 (13,2)	35 (8,9)	
Doador masculino – n(%)	360 (54,5)	154 (55,6)	206 (53,8)	0,75
Idade doador – média anos ± DP	40,6 ± 16,1	38,4 ± 15,5	42,1 ± 16,3	0,003*
ECD – n(%)	121 (19,4)	29 (11,6)	92 (24,7)	<0,001

\*Teste Exato de Fisher \*\* Teste t-student \*\*\* U de Mann-Whitney  
NIS=novos imunossupressores; DP=desvio padrão; IQ(intervalo interquartil); HAS=hipertensão;  
DM=diabete mellitus; ATG=timoglobulina; IL-2=inibidor interleucina-2; HD=hemodiálise;  
Tx=transplante; ECD=doador com critério expandido.

Aumento significativo no diagnóstico de glomerulopatias como causa de insuficiência renal crônica em pacientes elegidos para transplante, passando a ser atualmente a maior causa, em 25,6% das vezes, seguida de diabete (19,8%) e hipertensão

(18%). Diminuição na ocorrência de malformações do trato urinário na última era,  $p=0,03$ , pode ser reflexo da diminuição número de pacientes transplantados menores de 18 anos.

Indução com timoglobulina passou a ser utilizada na última década dos transplantes no HSL-PUCRS, em especial nos últimos anos. Não houveram diferenças entre os pacientes que foram expostos à tempo prolongado de indução com timoglobulina (14 dias) entre as duas eras, no entanto, o uso de esquemas de baixa exposição à timoglobulina (5dias) na era atual é significativamente maior,  $p<0,001$ , reduzindo-se o uso de indução com inibidores da interleucina-2,  $p<0,001$ .

Poucas diferenças nas análises das duas últimas eras comparada análise total quanto ao período da cirurgia do transplante (Tabela 7). Não houveram diferenças significativas quanto a implante de cateter de duplo J na cirurgia do transplante ( $p=0,07$ ) como havia anteriormente,  $p<0,001$ . Ocorrência de retardo da função do enxerto continua sendo significativamente mais elevado ao longo dos anos de transplante, porém nas duas últimas eras o tempo de necessidade de diálise durante o período de retardo de função é semelhante,  $p=0,46$ .

Tabela 7 – Características do período peri-operatório do transplante nos últimos 10 anos de história do HSL-PUCRS.

Características	TOTAL n=674	NIS n=280	Atual n=394	Valor p
Tempo isquemia total – mediana horas (IQ)	22,1 (18-28)	19,3 (16,8-23)	24,6 (19,5-30,5)	<0,001**
Tempo de anastomose – mediana minutos (IQ)	49 (40-55)	40 (31,5-51)	50(45-60)	<0,001**
Tempo Internação – mediana dias (IQ)	17 (11-27)	19(13-33)	15 (10-24)	<0,001**
Oligúria – n (%)	303 (45)	108 (38,6)	195 (49,5)	0,01*
DGF – n (%)	322 (47,8)	120 (43,3)	202 (51,3)	0,04*
Tempo HD pósTx – mediana dias (IQ)	8 (8-8)	8 (8-8)	8 (8-8)	0,46**
Duplo J – n (%)	406 (60,2)	157 (56,1)	249 (63,2)	0,07*

\*Teste Exato de Fisher \*\* U de Mann-Whitney  
NIS=novos imunossuppressores; IQ(intervalo interquartil); DGF= retardo da função do enxerto;  
HD=hemodiálise; Tx=transplante.

Quanto as complicações precoces, não ocorrência de fístula urinária e estenose de ureter que vinham significativamente diminuindo, agora não mostram diferenças entre as duas últimas eras. Nas complicações infecciosas, por sua vez, na comparação atual, poliomavírus não apresenta diferença, com incidência de 2,1% na Era dos Novo Imunossupressores e 3,3% na Era Atual,  $p=0,48$ . Citomegalovírus, por sua vez, apresenta significativa redução da incidência na era atual, de 25,4% para 18,5%,  $p=0,03$ . Da mesma forma ocorre com incidências de pielonefrite e infecção por herpes,  $p=0,003$  e  $p<0,001$ , respectivamente (Tabela 8).

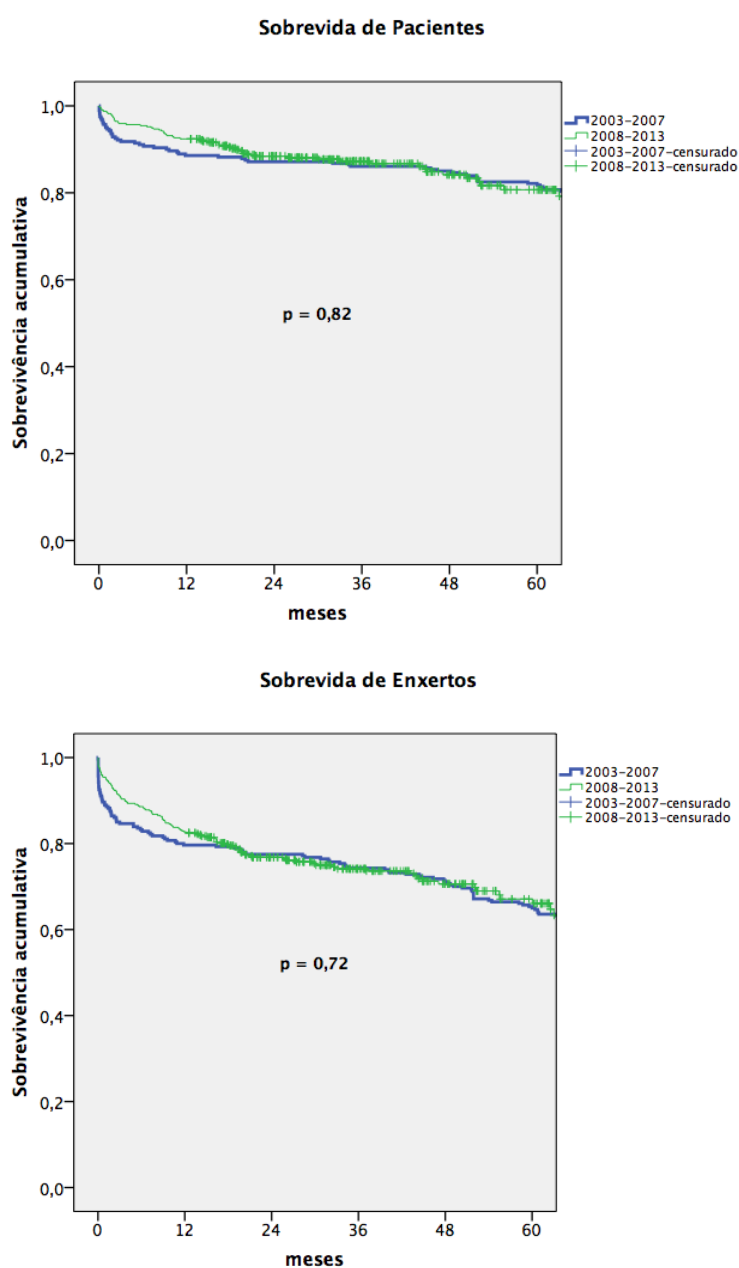
Infecção por meningite, ocorrência de infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebral, de baixa incidência nas duas últimas eras, continuam com redução no número de diagnósticos, sendo que não mais houve diferença estatística.

Tabela 8 – Complicações do transplante nos últimos 10 anos de história do HSL-PUCRS.

Complicações	TOTAL N=674	Novos IS n=280	Atual n=394	Valor p
Precoces – n(%)				
Linfocele	65 (9,6)	38 (13,6)	27 (6,9)	0,01
Hematoma	135 (20)	60 (21,4)	75 (19)	0,49
Fístula Urinária	26 (3,9)	15 (5,4)	11 (2,8)	0,11
Estenose Ureter	39 (5,8)	21 (7,5)	18 (4,6)	0,13
Perda Primária	56 (8,3)	32 (11,4)	24 (6,1)	0,02
Rejeição – n (%)	159 (23,6)	85 (30,4)	74 (18,8)	0,001*
Infecções – n (%)				
Citomegalovírus	143 (21,2)	71 (25,4)	72 (18,3)	0,03
Poliomavírus	19 (2,8)	6 (2,1)	13 (3,3)	0,48
Herpes vírus	96 (14,2)	60 (21,4)	36 (9,1)	<0,001
Toxoplasmose	4 (0,6)	2 (0,7)	2 (0,5)	1,0
Fungos	70 (10,4)	32 (11,4)	38 (9,6)	0,52
Pielonefrite	278 (41,2)	135(48,4)	143 (36,3)	0,003
Pneumonias	128 (19)	68 (24,3)	60 (15,2)	0,004
Meningites	10 (1,5)	6 (2,1)	4 (1)	0,33
Tuberculose	23 (3,4)	15 (5,4)	8 (2)	0,03
Cardiovasculares – n (%)				
IAM	18 (2,7)	9 (3,2)	9 (2,3)	0,48
AVC	19 (2,8)	12 (4,3)	7 (1,8)	0,06
Diabete após Tx – n (%)	70 (10,4)	41 (14,8)	29 (7,4)	0,003
Neoplasia – n (%)	42 (6,2)	24 (8,6)	18 (4,6)	0,04
Análise Estatística: Teste Exato de Fisher				
CyA= ciclosporina; MMF=micofenolato; NIS= novos imunossupressores; IAM=infarto agudo do miocárdio; AVC=acidente vascular cerebral; TX= transplante;				

Análise de sobrevida com curvas de Kaplan-Meier demonstraram sobrevida de pacientes em 1, 3 e 5 anos de pacientes na Era Novos Imunossupressores de 88,6%, 86,1% e 81,8% e na Era Atual de 92,4%, 87,2% e 80,7%, respectivamente. Sobrevida de enxerto observada na Era Novos Imunossupressores em 1 ano de 79,6%, 3 anos 74,3% e 5 anos de 65%, e na Era Atual em 1 ano de 82,5%, 3 anos de 74,1% e 5 anos de 67,1%. Não houveram diferenças estatísticas nas curvas de análises de sobrevida de enxerto e pacientes (Figura 9).

Figura 10 – Curvas de Sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes e enxertos nos últimos 10 anos de transplante no HSL-PUCRS



Análise de Regressão de Cox foi realizada para estimar risco de possíveis fatores associados a perda de enxerto nas eras dos Novos Imunossupressores e Atual. Ocorrência de retardo da função de enxerto (DGF) e idade avançada representam maior risco para ocorrência de perda de enxerto, HR=1,61 (IC 95%:1,17-2,24) p=0,004 e HR=1,01 (IC95%:1,0-1,02) p=0,02, respectivamente. (Tabela 9).

Tabela 9 – Análise de Regressão de Cox para estimar risco de perda de enxerto em pacientes nas Eras Novos IS e Atual.

Variáveis na equação	P	Hazard Ratio	IC 95%	
			Inferior	Superior
Idade do Receptor	0,022	1,013	1,002	1,024
Idade do Doador	0,979	1,000	0,988	1,013
Doador Critério Expandido	0,979	1,006	0,655	1,545
Tempo de Isquemia	0,994	1,000	0,976	1,024
Indução pré-Tx	0,130	1,290	0,928	1,793
DGF	0,004	1,614	1,165	2,236
Tempo de HD Pós-Tx	0,050	1,009	1,000	1,018
Tempo de Hospitalização	0,122	1,005	0,999	1,012

IC= intervalo de confiança; Tx=transplante; DGF=retardo da função do enxerto; HD=hemodiálise

Os pacientes transplantados que apresentaram, ou não, pielonefrite aguda nos primeiros 30 após o transplante foram comparados, para avaliar sobrevida. Foi verificado que os pacientes que apresentaram pielonefrite nos primeiros 30 dias apresentavam significativamente pior sobrevida de enxertos e pacientes. Além disto, idade, uso de cateteres de duplo J, indução com timoglobulina e tempo maior de hospitalização aumentam o risco desta infecção. (Artigo 1, em anexo)

Também foi verificado em 807 pacientes transplantados entre janeiro de 2000 e abril de 2013 que 10 pacientes apresentaram morte por septicemia em menos de 24 horas de evoluções. Eles foram comparados com pacientes que morreram por outras causas e com

pacientes que não morreram para avaliar fatores relacionados a este evento. Foi percebido que pacientes que receberam rins com doadores com critérios expandidos e foram induzidos com timoglobulina apresentaram risco aumentado para morte após 24 horas do diagnóstico de septicemia por *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenêmicos. (Artigo 2, em anexo)

Apresentamos, no nosso estudo, uma baixa incidência de citomegalovírus nos últimos anos, apesar do aumento do uso de timoglobulina. Verificamos que os transplantes que foram induzidos com 5 dias de timoglobulina (baixa dose) quando comparados com pacientes que usaram por 10 à 14 dias (altas doses) apresentaram menor risco de citomegalovírus. Além disto, o uso de ganciclovir oral apresentou efeito protetor para o desenvolvimento de citomegalovírus no primeiro ano do transplante. (Artigo 3, em anexo)

E por fim, ao analisarmos pacientes que apresentavam citologia urinária positiva para poliomavírus, em um estudo de coorte realizado entre setembro e dezembro de 2006, e acompanhados por 7 anos, obtivemos pior função renal e pior sobrevida de enxerto, comparado com grupo de pacientes que não tinha presença de células decoy na urina. (Artigo 4, em anexo)

## 6. DISCUSSÃO

Disse o poeta Mario Quintana: “O tempo não para, só a saudade é que faz as coisas pararem no tempo”. Vivemos no presente sombras do passado. Revisar a história pode melhorar o nosso presente e ajudar a construir o futuro de maneira mais promissora. Este estudo representa, em vários sentidos, uma parada no tempo para reviver saudosamente a história dos transplantes que um grupo de médicos escreveu e continua escrevendo, ao longo de 35 anos no Hospital São Lucas da PUCRS.

O grande mérito deste trabalho é o seu conteúdo histórico. Deixar registrado um pouco da história do Serviço de Nefrologia do HSL-PUCRS e, mais do que isto, dar vida a um projeto iniciado há cerca de 35 anos, com a criação de um banco de dados que foi alimentada ao longo dos anos, por grande mérito do Dr. Domingo d’Avila e com esforço dos outros membros do serviço. Revisar estes dados que foram introduzidos prospectivamente, de maneira retrospectiva e complementá-los, foi a meta deste estudo

Como todo o estudo retrospectivo, este estudo está sujeito a viés de informação ou memória. Os dados referentes, principalmente, a primeira e segunda era dos transplantes tiveram perdas devido a indisponibilidade de acesso ao prontuário que deveria estar arquivado no HSL-PUCRS. Foram 44 pacientes cujos dados de revisão basearam-se no arquivo prospectivo, memória dos médicos do serviço e alguns dados armazenados no sistema informatizado do hospital.

Este estudo apresenta um número significativo de pacientes com um período prolongado de acompanhamento, estando sujeito também aos vieses de aferição dos dados e da exposição a diferentes fatores em diferentes momentos. As grandes séries publicadas, na sua maioria, representam estudos multicêntricos ou dados publicados em registros de associações de transplantadores, com exceção do Hospital do Rim e Hipertensão, em São Paulo, maior hospital de transplantes do mundo, que em função do seu número de transplantes anualmente, consegue reunir grandes séries em curtos períodos.

Transplantes com doadores falecido ocorreram, nos 35 anos de estudo, em 76,6% dos casos. Na Era Pré-CyA eram 51,6% e atualmente, 83,8% dos receptores foram com doadores falecidos, demonstrando um progressivo aumento. Isto condiz com avaliação do Registro Brasileiro de Transplantes em 10 anos que demonstra que os transplantes com doador falecido passaram de 43% do total de transplantes em 2003, para 74,7% em 2013, porém a média nestes 10 anos foi de 59,7%.

Já em São Paulo, o Hospital do Rim e Hipertensão, descreve uma série entre 2003 e 2006, com 2364 pacientes, com 67,2% dos transplantes com doador vivo. Eles apresentaram 5,7% dos doadores falecidos com critérios expandidos. A nossa série, demonstra no período de 2003 à 2007, em 280 transplantes, 11,6%.

A média de idade significativamente vem aumentando ao longo das eras do estudo. Passamos de uma média de idade de cerca de 33 anos para 45 anos, na última era. Além disto, ultrapassamos limites antes não aceitáveis, com 23 transplantes acima dos 70 anos. Isto ocorre possivelmente em função da mudança dos critérios de alocação dos doadores, bem como ao aumento da expectativa de vida, reflexos do aumento no diagnóstico de doenças, maior prevalência de doença renal crônica, e maiores recursos terapêuticos. O critério de alocação pode também ser responsável pelo aumento da média dos tempos de isquemia dos órgãos, verificados nas últimas três eras.

Verificamos um significativo aumento dos doadores com critério expandido na nossa série, atingindo na Era Atual, 24,7%. Isto condiz com informações da literatura que demonstram ao longo dos anos uma necessidade de transplantes além da oferta de doadores, o que fez as equipes transplantadoras expandirem critérios antes não aceitáveis para transplante. A média de idade dos doadores também foi significativamente mais elevada ao longo das eras. Ou seja, estamos transplantando rins de doadores mais idosos em receptores cada vez mais idosos e com mais tempo em lista de espera, como observado no estudo.

Quanto a etiologia da doença renal crônica entre os pacientes elegidos para transplante, percebemos que na Era Pré-CyA a principal causa eram as glomerulopatias, que ao longo das eras tiveram sua prevalência reduzida, mas com novo crescimento na Era Atual, onde passaram novamente a ser a principal etiologia. Possivelmente na era Pré-CyA os casos



de nefroesclerose hipertensiva eram considerados como glomerulopatias, tendo em vista não haver nenhum caso registrado de hipertensão, e na Era Atual, devemos ter maior diagnóstico por maior acesso a biópsia e histologia. Glomerulopatias também são a principal causa de doença renal crônica nos pacientes transplantados no estudo do Hospital do Rim e Hipertensão e, também, conforme o registro dos centros transplantadores no Reino Unido em 2011, onde as causas desconhecidas também tem um expressivo valor (14,1%), assim como no nosso estudo, onde registramos 17,3% de causas como indeterminadas. Ainda nas etiologias, tivemos significativo decréscimo na ocorrência de transplantados com malformações urinárias nos últimos 5 anos comparados com a era anterior, possivelmente devido a diminuição no número de transplantes pediátricos, por dificuldades no programa de transplantes.

Apesar de dispormos de mais recursos diagnósticos, do aumento do arsenal imunossupressor, principalmente o aumento considerável no uso de timoglobulina nos últimos anos, a incidência de doença por citomegalovírus vem diminuindo ao longo das eras, e na era atual temos uma baixa incidência, 18,3%, comparada a literatura que descreve incidências entre 20 e 60% dos transplantes.<sup>(61)</sup> O fato de usarmos ganciclovir oral como profilaxia pode ser um dos fatores responsáveis pela nossa baixa incidência, conforme verificado em artigo anexo.

Diagnóstico de nefropatia por poliomavírus foi frequente apenas nas duas últimas eras, e a incidência de 2,1% e 3,3%, condiz com a literatura, que prevê prevalências de nefropatia por polimoavírus variando de 1,1 a 8%.<sup>(62,63)</sup> O nosso estudo foi apenas verificando os casos de biópsias por perda de função renal, o que pode subestimar o diagnóstico.

Tivemos menor incidência de infecções bacterianas, pneumonia e pielonefrite, especialmente nas duas últimas eras. Isto pode ser justificável por uso precoce de antibióticos no combate a infecções, sem definição de foco específico. Incidência de tuberculose progressivamente mais baixa, possivelmente em decorrência de aumento no uso de profilaxia e tratamento pré-transplante dos casos de tuberculose latente, conforme orientação do Consenso Brasileiro de Tuberculose de 2008.<sup>(64)</sup>

Episódios de rejeição aguda na Era CyA ocorreram em 39,2% dos transplantes e vem reduzindo significativamente até a Era Atual, quando acontecem em 18,8%. Este dado está de acordo com o registro americano da UNOS, que relata no período de 1988-1996, média de 37,3% de rejeição para receptores de doador falecido e de 30,4% de doadores vivos e, entre 2006 e 2010, índices de rejeição de 17,7% e 16,1%<sup>(43)</sup>.

Análise da sobrevida de pacientes com doador falecido demonstra sobrevida de 1 ano de 87,8%, 3 anos de 85% e 5 anos de 80,3%, sendo na Era Atual, 92,4%, 87,2% e 80,7%. Estes dados são inferiores aos encontrados na literatura mundial onde registros demonstram sobrevidas de 1 ano de 96% e 5 anos 88%-90%, mas próximo das estatísticas nacionais, sendo a sobrevida de 3 anos no registro da ABTO de 89%. Na Era Novos Imunossupressores tivemos sobrevida em 1 ano de 86,5%, 3 anos de 84,4% e 5 anos de 77,1% sendo inferiores ao Hospital do Rim e Hipertensão em estudo na mesma época com sobrevidas de 90,7 e 88,3% no primeiro e segundo ano e ao Estudo do Maranhão, com 95% em 1 e 3 anos com 94,5%.

A sobrevida de pacientes com doador vivo no nosso estudo foi em 1,3 e 5 anos de 95,5%, 93,3% e 91%, sendo na Era Atual de 98,3%, 94,6% e 90,5%, respectivamente. Os dados da Era Atual são semelhantes ao registro do Reino Unido registro e da ANZDATA para sobrevida em 1 ano que foram de 99% mas bem inferiores a sobrevida em 5 anos que foi de 96 e 95% nos registros, e ligeiramente inferior à ABTO em 3 anos, 96%. Na Era Novos IS, sobrevida do estudo de 92% em 1 e 3 anos e 88,5% em 5 anos e semelhante ao UNOS que tinha 90% em 5 anos, inferior ao registro do Hospital do Rim e Hipertensão com 97,5% em 1 ano, estudo do Maranhão com 97,8%, 94,1% e 92,9%.

Quanto a sobrevida de enxertos, paciente que receberam rins de doadores vivos, nos 35 anos de transplantes, obtivemos uma sobrevida de 85,5% em 1 ano, 78,2% em 3 anos e 72,6% em 5 anos, sendo na Era Atual de 92,2% em 1 ano, 88,7% em 3 anos e 82,4% em 5 anos. Estes dados foram inferiores as sobrevidas dos registros internacionais, UNOS com 97%, 94% e 84% em 1,3,5 anos, Reino Unido com 97% e 91% e ANZDATA com 98% e 80% em 1 e 5 anos, e também inferiores ao registro da ABTO de 91% em 3 anos. Na Era dos Novos IS tivemos sobrevida de 83,8%, 79,4% e 73,5% sendo inferiores as estatísticas do

Japão (91% em 5 anos), ERA-EDTA (93,5% em 1 anos e 85,2% em 5 anos), UNOS (80% em 5 anos) e do Hospital do Rim (96% em 1 ano).

Sobrevida de enxertos com doadores falecidos tivemos no estudo em 1,3 e 5 anos, 76,2%, 71,2% e 60,4%, na Era Atual 80,4%, 71,1% e 63,7% e dos Novos IS, 78,3%, 72,6% e 62,3%, respectivamente. Na Era Atual, estas sobrevidas são inferiores as sobrevidas em 1 e 5 anos dos registos da UNOS, 91,3% e 73%, Reino Unido, 93% e 84% e ANZDATA, 92% e 81% e à ABTO com 80% em 3 anos. Também na Era dos Novos IS, temos números inferiores aos registros internacionais, ERA-EDTA com 93,5% em 1 ano e 85,2% em 5 anos e do Japão, com 91% em 5 anos, porém próxima a da UNOS com 69% em 5 anos. Comparando com Hospital do Rim, com 83,5% em 1 ano, temos sobrevida inferior nos enxertos de doadores falecidos na ERA Novos IS.

As análises de sobrevida de paciente e enxerto parecem ser mais desfavoráveis na comparação com outros registros, principalmente quanto aos dados com doadores falecidos. Isto pode ser justificado, em parte, pela alta incidência de disfunção retardada do enxerto (DGF) no nosso estudo, que foi 46,5% nos 35 anos, apresentando um aumento significativo ao longo dos anos ( $p < 0,001$ ) e sendo 43,3% na Era Novos IS e 51,3% na Era Atual, índice estes não comparáveis aos registros internacionais. O relatório da UNOS de 2012, reporta ocorrência de DGF em 23,8% dos transplantes com doador falecido, ANZDATA em 2012, 23,82%, porém no Japão de aproximadamente 70%. Comparado aos índices brasileiros, DGF ocorrem em 60,6% em estudo publicado com dados da OPO da Escola Paulista de Medicina.<sup>(65)</sup>

O HSL-PUCRS sempre priorizou o transplante com doadores falecidos, mesmo na época em que a maioria dos transplantes no Brasil em realizados com doadores vivos. Temos uma alta incidência de perda primária (9,6%) de todos os transplantes o que pode influenciar diretamente os resultados de sobrevida, com trombozes arteriais como principal causa. Além disto, vale salientar que 11,2% dos nossos transplantes são com receptores menores de 18anos e realizamos transplantes pediátricos desde 1979, o que por dificuldades técnicas e clínicas, apresentam piores resultados, implicando inclusive na alta perda primária. Todos estes fatores podem justificar piores resultados de sobrevida de enxertos e pacientes.

Os dados deste foram adquiridos com base em busca por censo e são comparados, principalmente, com dados de registros. Os registros estão sujeitos ao viés de informação dos centros que submetem seus registros, e principalmente a viés de seleção, pois nem sempre reportam a informação todos os centros, e sim a informação de centros com melhores resultados e mais organizados. Um exemplo disto é o Registro Brasileiro de Transplantes da ABTO que conta com apenas 53% dos centros brasileiros como informantes dos seus dados e que apresenta dados divergentes daqueles apresentados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia.

O risco de perda do enxerto nos pacientes nas Eras Novos IS e Atual, idade e função retardada do enxerto, também são descritos como fatores independentes de risco para perda de função em outros estudos.

## 7. CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo contou a história dos 35 anos de transplante do Hospital São Lucas da PUCRS ao longo de diferentes eras. Sobrevida do enxerto e função renal foram diferentes comparando estas eras do transplante. Percebe-se função renal pior nas últimas eras, porém com sobrevida significativamente melhor. A comparação com a literatura é complexa e arriscada pelas diferenças nas características da amostra e, principalmente, pelo tipo de busca dos dados. O número de complicações precoces e tardias foi diferente entre as eras, com tendência a diminuir ao longo dos anos.

Análise dos dados nos permite, acima de tudo, melhor conhecimento da nossa história, dos nossos números, principalmente dos nossos resultados. E com estes, planejamos as nossas metas, buscamos controle sobre erros, e organizamos o futuro desta história que está, esperamos, ainda no começo.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Bíblia Sagrada. Tradução Centro Bíblico Católico de São Paulo. São Paulo: Ed. Claretiana; 1967. Gênesis 2:21-22, p.54.
2. Ferreira ABH. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. 2ª ed. Rio de Janeiro, Ed. Nova Fronteira; 1986. p.1703.
3. Wai FK. On Hua Tuo's Position in the History of Chinese Medicine. Am. J. Chin. Med.2004;32:313-20
4. Salguero CP. The buddhist medicine king in the literary contexto: reconsidering an early medieval example of indian influence on chinese medicine and surgery. History of Religions, 2009; 48 (3):183-210
5. Bíblia Sagrada. Tradução Centro Bíblico Católico de São Paulo. São Paulo: Ed. Claretiana; 1967. Ezequiel 11:19, p.1157.
6. Dewhurst, J. Cosmos and Damian, patron saints of doctors. Lancet. 1988, 332:1479-1480.
7. Ulmann E. Tissue and organ transplantation. Ann Surg 1914;60:195-219.
8. Carrel A, Guthrie CC. Functions of a transplanted kidney. Science 1905;22:473.
9. Carrel A, Guthrie CC. Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter. Science 1906;23:394-395.
10. Jaboulay M. Greffé de reins au pli du coude par suture arterielles et veineuses. Bull Lyon Med 1906;107:575
11. Bouchet A. Jaboulay, chirurgien vasculaire à Lyon. Hist Sci Med 2010; 44(1): 35-40.
12. Bouchet A. The pioneers of vascular surgery in Lyon M. Jaboulay, A. Carrel Hist Sci Med. 1994;28(3): 223-38
13. Carrel A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. Lyon Med 1902;98:859-864.
14. Carrel, A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. JAMA 1908;20:1662-1667.
15. Unger E. Nieretransplantation. Wien Klin Wochenschr 1910;47:573-578.

16. Hamilton D, Reid WA. Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obs*. 1984;159:289.
17. Dempster WJ. Kidney homotransplantation. *Br J Surg* 1953;40(163):447-465
18. Starzl, TE. Introduction of Rene Küss. *Transplantation* 2003;75:1102-1103.
19. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N et al. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques. *Press Méd* 1953;61:1419-1423.
20. Legendre CH, Kreis H. A tribute to Jean Hamburger's contributions to organ transplantation. *Am J Transplantx* 2010;10:2392-2395.
21. Merrill JP, Murray JE, Harrison J, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956;160(4):277-282.
22. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34:327-382.
23. Tilney NL. Peter Medawar and Transplantation Biology. *Transplant From Myth to Reality*. 1st ed. United States; 2003. p. 109–24.
24. Starzl, TE. Peter Brian Medawar: Father of transplantation. *J Am Coll Surg* 1995;180(3):332-336.
25. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med* 1963;268(24):1315-1323.
26. Kuss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous Human Kidney Transplantation: Experience with Six Patients. *Postgrad Med J* 1962; 38(443):528–31.
27. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The Reversal of Rejection in Human Renal Homografts With Subsequent Development of Homograft Tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:385-395.
28. Starzl TE, Marchioro TL, Terasaki PI, Porter KA, Faris TD, Herrmann TJ, et al. Chronic survival after human renal homotransplantation. Lymphocyte-antigen matching, pathology and influence of thymectomy. *Ann Surg* 1965; 162(4): 749–787.
29. Terasaki PI, Vredevoe DL, Porter KA, Mickey MR, Marchioro TL, Faris TD, Herrmann, TJ, Starzl TE. Serotyping for homotransplantation. V. Evaluation of a matching scheme. *Transplantation*, 4:688-699, 1966.

30. Terasaki PI, Porter KA, Marchioro TL, Mickey MR, Vredevoe DL, Faris TD, Starzl TE. Serotyping for homotransplantation. VII. Selection of kidney donors for thirty-two recipients. *Ann NY Acad Sci* 129:500-520, 1966.
31. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Caddock GN, Aziz S, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet*. 1979;314(8151):1033-1036.
32. Vasconcelos MSF, Menezes PA, Menezes JA V. O transplante renal no Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro. Revisão de 380 transplantes. *J Bras Transplantes*. 1998;1:71-83.
33. Garcia VD. Evolução do transplante renal no Brasil, Rio Grande do Sul e na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. In: Vieira C, Antonello I, Barros E. *Fragmentos da História da Nefrologia Gaúcha*. 1st ed. Porto Alegre: Next:Comunicação Sustentável; 2013. p.141-149.
34. Medina-Pestana J. More than 1,000 kidney transplants in a single year by the Hospital do Rim group in São Paulo, Brazil. *Clinical Transplants* 2010. Los Angeles: Terasaki Foundation Laboratory; 2010:107-26
35. Garcia VD, Garcia CD, Neumann J, Filho MA. História dos Transplantes. In: Garcia VD, Filho MA, Neumann J, Pestana JOM, editors. *Transplante de Órgãos e Tecidos*. 2nd ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p. 3-18.
36. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Jr. HT-S, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):472-84.
37. Governo Brasileiro. Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. Brasília [capturado em 2015 Jan 14]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/integram.htm>
38. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes (2006-2013). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. 2013;(4):87. [capturado em 2014 Mar 05]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/Registro2013.pdf>
39. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) Censo de Diálise SBN 2013. [capturado em 27 Jan 2015]. Disponível em: [http://www.sbn.org.br/pdf/censo\\_2013-14-05.pdf](http://www.sbn.org.br/pdf/censo_2013-14-05.pdf)
40. Merion RM, White DJG, Thiru S, Evans DB, Calne RY. Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1984;310(3):148-54.
41. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-612.
42. Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. *Clin Transplant* 2001:1-18



43. UNOS. United Network for Organ Sharing. Transplant Trends. [Internet]. 2014 [capturado em 2015 Jan 14]. Disponível em: <http://unos.org>
44. US Department of Health & Human Services. 2012 Scientific Registry of Transplants Recipients & OPTN Annual Data Report [Internet]. 2012. [capturado em 2014 Mar 05]. Disponível em: [http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2012/default.aspx](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/default.aspx)
45. Noordzij M, Kramer A, Diez JMA, de la Torre RA, Fuster EA, Bikbov BT, et al. Renal replacement therapy in Europe; a summary of the 2011 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J* 2014;7:227-238.
46. Pruthi R, Casula A, MacPhee I. UK Renal Registry 15th annual report: Chapter 3 demographic and biochemistry profile of kidney transplant recipients in the UK in 2011: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* 2013;123(1):55–80.
47. Egawa H, Tanabe K, Fukushima N, Date H, Sugitani a, Haga H. Current status of organ transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2012;12(3):523–30.
48. Clayton P, Campbell S, Chadban S, McDonald S, Hurst K. ANZDATA 2012 Annual Report - 35th Edition. [Internet]. 2012; [capturado em 2013 Ago 13]. Disponível em: [http://www.anzdata.org.au/v1/report\\_2013.html](http://www.anzdata.org.au/v1/report_2013.html)
49. Cusumano A, Bedat CG, García-García G, Fernandez SM, Lugon JR, Bdal HP, et al. The Latin American Dialysis and Renal Transplant Registry: 2008 Report (data 2006). *Clin Nephrol* 2010; 74(1): 3-8.
50. Garcia VD, Murica AN, Santiago-Delpin E. Transplantation Society of Latin America and the Caribbean – STALIC. Report 2011 [Internet]. 2011; p. 98. [capturado em 2013 Ago 13]. Disponível em: <http://www.stalyc.net/es/registros.html>
51. Sesso R, Ancao MS, Draibe SA, Sigulem D, Ramos OL. Survival Analysis of 1563 Renal Transplants in Brazil: Report of the Brazilian Registry of Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(11):956–961.
52. Oliveira MIG, Santos AM, Filho NS. Survival analysis and associated factors to mortality of renal transplant recipients in a University Hospital in Maranhão. *J Bras Nefrol* 2012; 34(3):216–225.
53. Harada KM, Sampaio ELM, Sandes TV, Felipe CR, Park SI, Machado PGP, et al. Fatores de Risco Associados à Perda do Enxerto e Óbito após o Transplante Renal. *J Bras Nefrol* 2008;30 (3) :213-220.
54. Medina-Pestana, JO. Organization of a High-Volume Kidney Transplant Program – The “Assembly Line” Approach. *Transplantation*, 2006;81:1510-1520.

55. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
56. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Update International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-360.
57. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992;20:864-874.
58. Parasuraman R, Julian K, et al. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *Am J Transplan* 2013; 13:327-336.
59. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Suppl 2):S38-S48.
60. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Doadores limítrofes no Transplante de Rim: Quanto à Função. Projeto diretrizes [internet]. 2008;8 (26) [capturado em 2014 Dez 11]; Disponível em [http://www.projetodiretrizes.org.br/8\\_volume/26-Doadores.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/8_volume/26-Doadores.pdf)
61. Brennan DC. Cytomegalovirus in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:848-855.
62. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1190-6.
63. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347(7):488-96.
64. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, et al. III Brazilian Thoracic Association Guideline on Tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):1018-1048.
65. Batista APM, Tedesco-Silva H, Pestana JOM. Influence of deceased donor hemodynamic factor in transplant recipients renal function. *J Bras Nefrol* 2013;35(4):289-298.

## 9. APENDICES

## 9.1. ARTIGOS ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO

9.1.1. Artigo 1 – Acute graft pyelonephritis occurring up to 30 days after kidney transplantation: epidemiology, risk factors and survival.

<b>American Journal of Transplantation</b>	
American Journal of Transplantation	
<b>Acute graft pyelonephritis occurring up to 30 days after kidney transplantation: epidemiology, risk factors and survival.</b>	
Journal:	<i>American Journal of Transplantation</i>
Manuscript ID:	Draft
Wiley - Manuscript type:	O - Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Kroth, Leonardo; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL , Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology Barreiro, Flôrência; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL , Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology Saitovitch, David; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL , Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology Traesel, Moacir; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL , Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology d'Avila, Domingos; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL , Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology Poli-de-Figueiredo, Carlos; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL , Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology
Keywords - Scope:	clinical research / practice
Keywords - Discipline:	kidney transplantation / nephrology, infectious disease
Keywords - Focus:	infection and infectious agents, bacterial, kidney (allograft) function / dysfunction, complication: infectious
SCHOLARONE™ Manuscripts	
amjtransplant@duke.edu	

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Acute graft pyelonephritis occurring up to 30 days after kidney transplantation:  
epidemiology, risk factors and survival.

L. V. Kroth<sup>1</sup>, F. F. Barreiro<sup>1</sup>, D. Saitovitch<sup>1</sup>, M. A. Traesel<sup>1</sup>, D.O.L. d'Avila<sup>1</sup>, C. E. Poli-  
de-Figueiredo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL ,  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Nefrologia), Porto Alegre,  
Brazil.

Corresponding Author. Leonardo Viliano Kroth. Division of Nephrology. Hospital São  
Lucas. Av. Ipiranga 6690, 3<sup>th</sup> floor. CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil.  
Phone/fax: 55 51 3336 7700. E-mail: leokroth@hotmail.com

Running Title: Pyelonephritis after kidney transplant

Abbreviations:

AGPN, acute graft pyelonephritis; ATG, thymoglobulin; UTI, urinary tract  
infection; DGF, delayed graft function; OR, odds ratios; CI, confidence interval; PRA,  
panel reactive antibodies;

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### Abstract

Acute graft pyelonephritis (AGPN) is a common infection in renal transplant. The impact of AGPN on graft and patient outcome has not yet been established. Eight hundred and seven kidney and kidney-pancreas transplants were retrospectively studied, over last 13 years, to verify occurrence of AGPN in the first 30 days post transplant. We found that 112 patients (15.8%) presented AGPN up to 30 days after a kidney transplant. The occurrence was higher in older patients ( $p=0.002$ ) and in those with ureteral stents ( $p=0.06$ ). *Escherichia coli* was the most frequent microorganism in urine cultures (32%). More than 20 days of hospitalization (RR 2.6, CI 1.8-3.9,  $p<0.005$ ) was a major risk factor for AGPN as well as patients older than 45 years (RR=1.8, CI 1.2-2.6,  $p=0.002$ ), placement of ureteric stent (RR 2.1, CI 1.4-3.2,  $p<0.005$ ) and diagnosis of diabetes (RR 1.96 CI 1.30-2.97,  $p=0.001$ ). Long-term graft and patients survival was significantly lower in patients with AGPN, HR 1.43 (95% CI: 0.95-2.16,  $p = 0.024$ ) and HR 1.77 (95% CI: 1.12-2.80,  $p = 0.006$ ). AGPN in the first 30 days after transplantation is therefore associated with a lower long-term graft and patient survival.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## Introduction

Urinary tract infections (UTI) are the most common infection in renal transplant recipients and an important cause of morbidity and graft failure. A retrospective study has revealed that late UTIs occurring after renal transplantation (i.e. more than 6 months following surgery) are associated with a significantly increased risk of subsequent death (1).

Some risk factors are independent predictors of acute pyelonephritis. Pre-transplant episodes of pyelonephritis, recurrent asymptomatic bacteriuria, ureteral stent, urinary tract malformations, cytomegalovirus infection, use of mycophenolate and rejection were identified as risk factors for occurrence of graft pyelonephritis. (2, 3, 4). Biopsy proven rejection in the first month after treatment of graft pyelonephritis suggests acute pyelonephritis as a risk factor for rejection (5).

The impact of acute graft pyelonephritis on graft and patient outcome has not yet been established. Pellé et al. reported AGPN as an independent risk factor associated with decrease in creatinine clearance, although with no effect on graft and recipient survival (6). Fiorante et al in a retrospective study suggested that acute graft pyelonephritis does not impair long-term graft function (2). Kamath et al and Giral et al, also in retrospective analysis, found lower graft survival in patients with acute graft pyelonephritis, however without statistical significance. On the other hand, Giral demonstrated worse graft outcome in an analysis of pyelonephritis in the first three months (3,4).

The present study was aimed to assess the prevalence, characteristics and risk factors for early AGPN, occurring in the first 30 days post transplant, and to

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

evaluate the impact of this complication on long-term graft and patient survival.

#### Materials and methods

We performed a retrospective cohort study of kidneys and pancreas-kidneys transplants at São Lucas Hospital, a tertiary-care university hospital. All transplants from 1 January 2000 to 30 April 2013 were considered to be included into the study, and follow up until 30 April 2014. Patients that died in the first 30 days post transplant or had primary graft failure, define as, permanent absence of graft function starting immediately post transplant were exclude from the study.

Acute pyelonephritis was diagnosed when patient had fever or bacteremia and an urine culture showing  $>10^5$  colony forming units (CFU)/mL with the presence of urinary symptoms (graft pain, dysuria or frequency) in the absence of other foci of infection.

Most patients enrolled were administered triple-drug immunosuppression consisting of cyclosporine or tacrolimus, mycophenolate, and corticosteroids. Thymoglobulin (ATG) was used routinely in sensitized patients (PRA $>50\%$ , more than 3 gestation, multiple transfusions, long-time in waiting list), cold ischemic time greater than 24 hours, and corticoid-free regimes. Prednisone was tapered to 5.0-7.5mg in 6 months, or washout in the 6<sup>th</sup> transplant day in corticoid-free regime (metilprednisolone 500mg, 250mg, 125mg then oral prednisone 60mg, 20mg and zero).

All patients received a single dose of IV cefazolin (2g) intraoperatively, or, in

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

cases of expanded criteria donors for infection, the antibiotic used during surgery was extended by more five days and the choice was based on donor's cultures. Prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci* with trimethoprim-sulfamethoxazole (80 mg/400 mg once a day) or dapsone (100mg po once day) in allergic patients was administered during the first 6 months after transplantation. In the case of donor-recipient CMV mismatch (D+/R-), or use of Thymoglobulin (ATG) induction either IV ganciclovir (5 mg/kg twice a day) or oral ganciclovir (1.0g three times a day) were administered during the first 6 months, adjusted on the basis of estimated creatinine clearance.

We collected information on clinical characteristics, including age, gender, type and number of transplantation, cold ischemic time, delayed graft function (DGF), acute rejection, donor characteristics, mortality, and laboratory data. Patients were divided into two groups according to the presence (AGPN group) or absence (non-AGPN group) of acute pyelonephritis 30 days before the transplant.

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Mac, version 22. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate if variables had a normal distribution. Normally continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Non-parametric distributed variables were presented as median and interquartile range (25th-75th percentile). Fisher's exact test was used for comparison of categorical data, t-test for normal continuous variables and Mann-Whitney U test was used for non-parametric variables. Univariate analysis was introduced in a multivariate model based on forward stepwise logistic regression to identify independent risk factors for the development of AGPN. ANOVA multivariate analysis for repeated measures was used to verify differences between renal



1  
2  
3 functions in different times. Kaplan-Meier analyses were performed in order to  
4  
5 obtain descriptive curves and univariate log-rank statistics. Associations are given as  
6  
7 odds ratios (ORs) with a confidence interval of 95% (95% CI). A 2-sided value of  $P <$   
8  
9 0.05 was considered statistically significant. This study was approved by the  
10  
11 University Ethics Committee.  
12  
13  
14  
15  
16  
17

### 18 19 Results

20  
21 A total of 807 transplants, including 755 kidney and 52 kidney-pancreas  
22  
23 transplants was performed at our hospital. Seventy-five patients (9.3%) were  
24  
25 excluded due to primary graft failure and death within the first month post  
26  
27 transplant and 24 patients were lost during the follow-up period. The 708 patients  
28  
29 who remained were included in analysis.  
30  
31

32  
33 The prevalence of 30 days acute graft pyelonephritis in transplant was 15.8%  
34  
35 (112 cases), with a 15.4% prevalence rate in women. Most patients, in this study,  
36  
37 were male, white, transplanted from deceased donors and with no differences  
38  
39 between the patients who had or not pyelonephritis. The median ischemia time was  
40  
41 20 (13.8-23.9) and 19 (12.8-25.0) hours in graft pyelonephritis group and the non-  
42  
43 pyelonephritis, respectively ( $p = 0.748$ ). No differences also occurred as Class I Panel  
44  
45 Reactive Antibodies (PRA), Thymoglobulin induction and occurrence of delay graft  
46  
47 function (Table 1).  
48  
49  
50

51  
52 The mean age in the graft pyelonephritis group was significantly higher  
53  
54 compared to the non-pyelonephritis group,  $46.1 \pm 15.7$  and  $41.0 \pm 17.0$  years ( $p =$   
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

0.002). The use of ureteral stent was higher in pyelonephritis group (66.1% vs. 56.4%), however without reaching a significant statistical difference ( $p = 0.06$ ).

The patients with pyelonephritis had a longer hospitalization period, median 27 (17-43) days, compared to patients without pyelonephritis in the first 30 days of transplantation, median 16 (11-24) days,  $p < 0.001$ .

*Escherichia coli* was the most frequent microorganism in urine cultures (32%), followed by *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter sp.* with 19%, 15% and 15%, respectively (Table 2)

A Cox model analysis was performed in patients who presented 30 days post transplant AGPN to determine whether factors with statistical difference between the groups could have an impact on AGPN development. More than 20 days of hospitalization (RR 2.6, CI 1.8-3.9,  $p < 0.005$ ) was a major risk factor for AGPN as well as patients older than 45 years (RR=1.8, CI 1.2-2.6,  $p = 0.002$ ), placement of ureteric stent (RR 2.1, CI 1.4-3.2,  $p < 0.005$ ) and diagnosis of diabetes (RR 1.96 CI 1.30-2.97,  $p = 0.001$ ) (Table 3).

Allograft function, assessed by creatinine in months 1, 3, 6, 12 and 60, was worse in AGPN group, particularly at the 6st month, however no significant relevance when compared with non-AGPN group (Figure 1).

Long-term graft and patients survival was significantly lower in patients with pyelonephritis in the first 30 days after transplantation, HR 1.43 (95% CI: 0.95-2.16)  $p = 0.024$  and HR 1.77 (95% CI: 1.12-2.80)  $p = 0.006$ , respectively (Figure 2 and 3).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

#### Discussion

Early acute graft pyelonephritis, occurring within the first 30 days after transplantation, is a common complication in kidney transplantation. The prevalence of 15.8% in this study is consistent with the prevalence of 16.5% of pyelonephritis occurring at any time of transplantation found in the study of Kamath et al (3) and 10 and 13% found by Fiorante and Giral, respectively (2,4).

AGPN occurred more frequently in older receivers with pretransplant diagnosis of diabetes mellitus. Length of hospital stay was significantly correlated with the occurrence of AGPN, but it may be associated with the risk of developing and or as a consequence of infection own.

As in other studies, ureteral stent were associated with independent risk factors, however we found also high risk with patients older than 45 years, diabetics and with longer length of stay (3,4). Association with infection by cytomegalovirus and polyomavirus was not analyzed due to low incidence of these infections in the first months of transplantation.

In patients who have not lost the graft, renal function was worse in AGPN group, however no significant difference, as in the study of Fiorante et al (2).

The main finding of this study was to demonstrate significantly worse survival graft and patient, not found in other studies. Only one retrospective cohort study showed only graft survival in cases of AGPN at the first 3 months of transplant

Disclosure: The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the American Journal of Transplantation.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## References

1. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 353–362.
2. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, San-Juan R, Andrés A, Otero JR, Aguado JM. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1065–1073
3. Kamath NS, John N, GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 140-147
4. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blanco G, Coupel S, Josien R, Daguin P, ME´ Chineau S, Souillou JP. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney International*, Vol. 61 (2002), pp. 1880–1886
5. Audard V, Amor M, Desvaux D, Pastural M, Baron C, Philippe R, Pardon A, Dahmane D, Lang P, Grimbert P. Acute Graft Pyelonephritis: A Potential Cause of Acute Rejection in Renal Transplant. *Transplantation* 2005;80: 1128–1130
6. Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, Arlet G, Rondeau E, Vandewalle A. Acute Pyelonephritis Represents a Risk Factor Impairing Long-Term Kidney Graft Function. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 899–907

Table 1 – Clinical characteristics of patients with 30 days post-transplant acute graft  
pyelonephritis and non-acute pyelonephritis group.

Characteristics	Total n=708	AGPN Group (n=112)	Non-AGPN Group (n=596)	p value
<b>Age</b> – Mean years±SD	41.85 ± 16.6	46.1 ± 15.7	41.0 ± 17.0	0.002
<b>Race</b> – white n(%)	623 (88%)	95 (84.8%)	528 (88.6%)	0.268
<b>Sex</b> – female n(%)	325 (45.9%)	50 (44.6%)	275 (46.1%)	0.836
<b>Deceased donor</b> – n(%)	561 (79.2%)	91 (81.3%)	470 (78.9%)	0.614
<b>Cold ischemia</b> – median hours (IQR)	19 (12.9-24.8)	20(13.8 -23.9)	19 (12.8-25.0)	0.639
<b>PRA class I</b> – median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)	0.587
<b>ATG use</b> – n(%)	288 (40.7%)	41 (36.6%)	247 (41.4%)	0.348
<b>ECD</b> – n(%)	114 (16.1%)	14 (12.5%)	100 (16.8%)	0.001
<b>Pre-Tx HD time</b> – median months (IQR)	25 (11-51)	27 (12-55)	25 (11-50.8)	0.512
<b>Ureteral Stent</b> – n(%)	410 (57.9%)	74 (66.1%)	336 (56.4%)	0.061
<b>DGF</b> – n(%)	299 (42.2%)	54 (48.2%)	245 (41.1%)	0.176
<b>Length of Stay</b> – median days (IQR)	17 (11-27)	27 (17-43)	16 (11-24)	<0.001
<b>Pre-Tx Diagnosis</b> – n(%)				
<b>Unknown</b>	135 (19.1%)	11 (9.8%)	124(20.8%)	0.006
<b>Diabetes</b>	134 (18.9%)	32 (28.6%)	102 (17.1%)	0.008
<b>Glomerulonephritis</b>	134 (18.9%)	20 (17.9%)	114 (19.1%)	0.895
<b>Malformations</b>	84 (11.9%)	14 (12.5%)	70 (11.7%)	0.873
<b>APKD</b>	54 (7.6%)	10 (8.9%)	44 (7.4%)	0.562
<b>Others</b>	301 (42.5%)	45 (40.2%)	256 (43%)	0.731

AGPN = Acute Graft Pyelonephritis; PRA = Panel Reactive Antibodies; ATG = Thymoglobulin Induction;  
ECD = Expanded Criteria Donor; HD = hemodialysis; Pre-Tx = Pre-transplant; APKD = Autosomic  
Polycystic Kidney Disease; DGF = Delayed Graft Function;

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

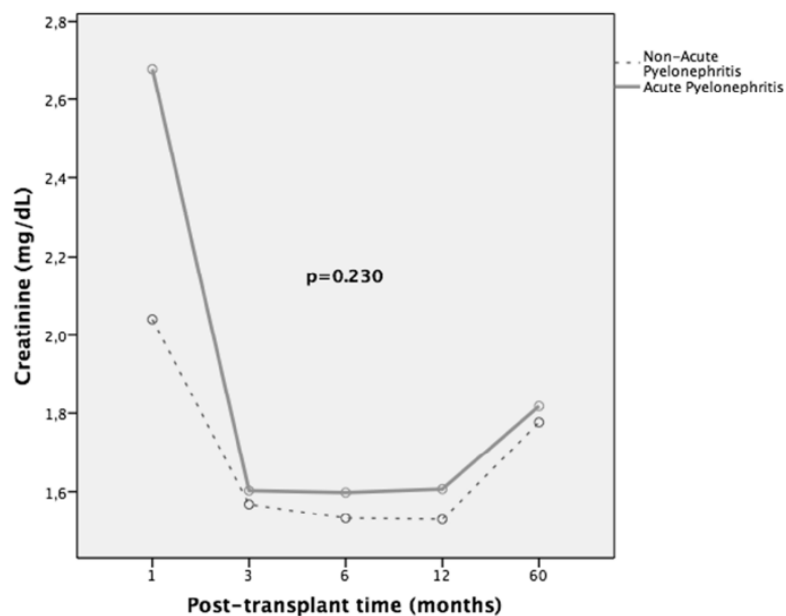
Table 2 - Microorganisms identified urine cultures in AGPN.

Microorganism	N (%)
<i>Escherichia coli</i>	32 (28.6)
<i>Escherichia coli</i> ESBL	17 (15.2)
<i>Escherichia coli</i>	15 (13.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	19 (17.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (13.4)
<i>Klebsiella</i> ESBL	13 (11.6)
<i>Klebsiella</i>	2 (1.8)
<i>Enterobacter</i> sp.	15 (13.4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12 (10.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (8.9)
Others	9 (8.0)

Table 3 - Cox model analysis: Risk factors for a first 30 days AGPN episode

	P value	Risk Ratio	95.0% CI	
			Lower	Upper
Age > 45 years	0.002	1.770	1.224	2.561
Length of stay >20 days	<0.001	2.615	1.777	3.848
Diabetes pre-transplant (%)	0.001	1.959	1.295	2.964
ECD transplant (%)	0.474	0.967	0.883	1.059
Ureteral Stent (%)	<0.001	2.133	1.425	3.195

Figure 1 – Graft function, assessed by creatinine in months 1, 3, 6, 12 and 60, in AGPN and non-AGPN group.



Creatinine (mg/dL)	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12	Month 60
AGPN	2.68 ± 2.25	1.60 ± 0.72	1.60 ± 0.75	1.61 ± 0.58	1.82 ± 0.76
Non-AGPN	2.04 ± 1.64	1.57 ± 0.85	1.53 ± 0.61	1.53 ± 0.62	1.78 ± 0.81

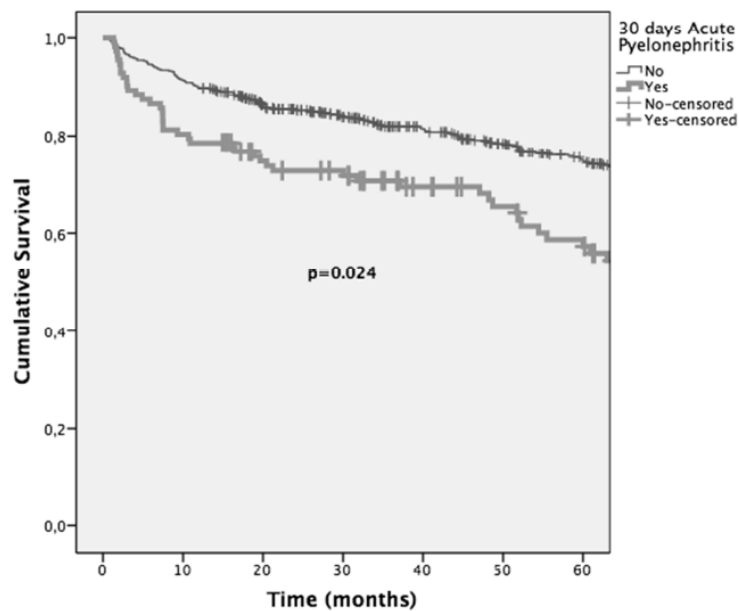
Evolution of creatinine level according occurrence of Acute Pyelonephritis (ANOVA for repeat measures)

Values are given in mean ± SD



Figure 2 – Kaplan-Meier analysis of graft survival according to AGPN and non-AGPN

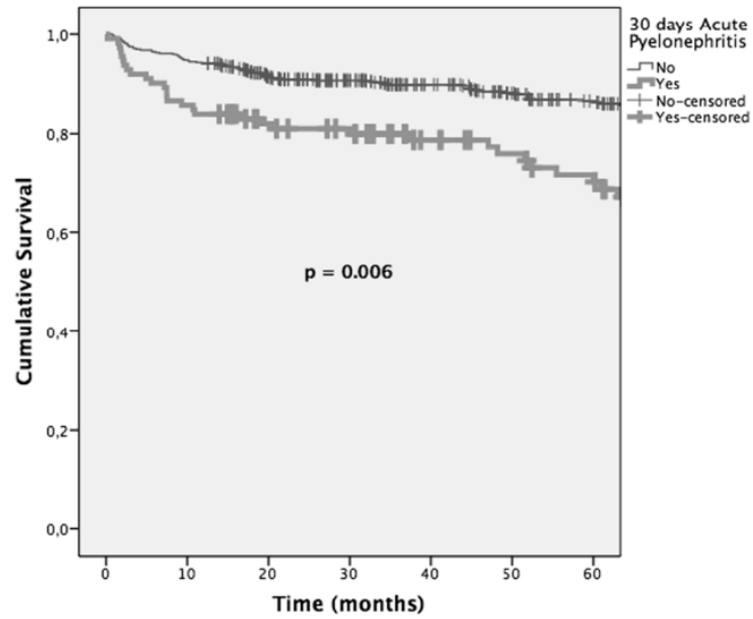
group.



Time (months)	All Patients		30 days Acute Graft Pyelonephritis		30 days Non-Acute Graft Pyelonephritis	
	Graft Survival (%)	Patients at Risk	Graft Survival (%)	Patients at Risk	Graft Survival (%)	Patients at Risk
12	88.1	623	89.3	101	89.9	535
24	84.4	516	78.6	89	85.3	444
36	80.2	429	74.7	77	81.9	367
60	72.2	314	69.5	53	75	272

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Figure 3 – Kaplan-Meier analysis of patient survival according to AGPN and non-AGPN group.



Time (months)	All Patients		30 days Acute Graft Pyelonephritis		30 days Non-Acute Graft Pyelonephritis	
	Patient Survival (%)	Patients at Risk	Patient Survival (%)	Patients at Risk	Patient Survival (%)	Patients at Risk
12	92.4	624	89.3	101	94.1	560
24	89.1	517	81.0	80	90.9	471
36	87.9	430	80.0	68	89.9	398
60	83.4	315	70.3	50	86.6	310

9.1.2. Artigo 2 - Does Thymoglobulin induction increases susceptibility to Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* death related sepsis, in expanded criteria donors?

Transplant Infectious Disease



**Does Thymoglobulin induction increases susceptibility to Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* death related sepsis, in expanded criteria donors?**

Journal:	<i>Transplant Infectious Disease</i>
Manuscript ID:	Draft
Wiley - Manuscript type:	Original Report
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Kroth, Leonardo; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology Barreiro, Flôrência; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) School of Medicine, Post-Graduation Program Saitovitch, David; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology Traesel, Moacir; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology d'Avila, Domingos; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology Poli-de-Figueiredo, Carlos; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Nephrology
Keywords:	Transplantation, <i>Acinetobacter baumannii</i> , Thymoglobulin, Expanded criteria donor

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Does Thymoglobulin induction increases susceptibility to Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* death related sepsis, in expanded criteria donors?

L. V. Kroth<sup>1</sup>, F. F. Barreiro<sup>1</sup>, D. Saitovitch<sup>1</sup>, M. A. Traesel<sup>1</sup>, D.O.L. d'Avila<sup>1</sup>, C. E. Poli-de-Figueiredo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Nefrologia), Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author: Leonardo Viliano Kroth. Division of Nephrology. Hospital São Lucas. Av. Ipiranga 6690, 3<sup>th</sup> floor. CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil. Phone/fax: 55 51 3336 7700. E-mail: leonardo.kroth@pucrs.br

Abstract:

Background: Solid organ transplant recipients are susceptible to drug-resistant bacterial infections and Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) has recently been featured as a serious complication in transplantation. High mortality rates are described with CRAB infection in organ transplants recipients. We sought to analyze variables that could potentially play a role in *Acinetobacter baumannii* death-related sepsis, in kidney and kidney-pancreas transplants.

Methods: We retrospectively analyzed 807 transplants and detected 10 patients who died 24 hours after the diagnosis of septicemia, with a CRAB positive blood culture. Recipients were followed up for at least 1 year and were stratified into Group 1 with patients alive, Group 2 with patients that died from other causes except *Acinetobacter* infection and Group 3 patients who died with CRAB sepsis in 24 hours

Results: Death in CRAB-positive patients occurred, in a median of 3.17 (1.81-18.7) months after transplantation. In these patients, expanded criteria donors (ECD) were more frequent ( $p < 0.001$ ), as was the use of anti-thymocytic globulin induction ( $p = 0.02$ ) and the occurrence of delayed graft function ( $p = 0.01$ ). Recipients of ECD had a death rate from any cause, when induced with ATG or not, of 25% and 20.6%, respectively, (OR of 1.28, CI 95%: 0.56-2.91;  $p = 0.68$ ). In death rates by CRAB, kidneys from ECD showed 10.3% rates when induced by ATG and 0% when not received ATG (OR 15.49; CI

1  
2  
3 95%: 0.87-277.16;  $p = 0.014$ . The death rate with CRAB infection in ECD kidney recipients induced  
4 by Thymoglobulin had a 25.75 fold increase.  
5  
6

7  
8 Conclusion: Transplant patients with ECD and induced with thymoglobulin may be at increased risk of  
9 CRAB death in 24 hours when compared with patients with standard donors and induced with  
10 thymoglobulin.  
11  
12

13  
14  
15  
16 Key words: transplantation; *Acinetobacter baumannii*; thymoglobulin; expanded criteria donor.  
17  
18

19  
20  
21 Introduction:  
22

23  
24 Bacterial infections are among the most relevant causes of morbidity and mortality after organ  
25 Transplantation, and the leading cause of death among transplant population, besides episodes of sepsis  
26 and pneumonia have a strong and independent impact on graft survival and costs (1).  
27

28  
29 Although solid organ transplant recipients are particularly susceptible to the development of  
30 drug-resistant bacterial infections due to their frequent and prolonged hospitalizations, interventions or  
31 immunosuppression, (2) there are few data on the epidemiology of Carbapenem-resistant *Acinetobacter*  
32 *baumannii* (CRAB) infection among solid organ transplant recipients and on its impact on the survival  
33 of these patients (2-5).  
34  
35

36  
37 *Acinetobacter baumannii* is an opportunistic pathogen that is notorious for persisting in the  
38 hospital environment. It is intrinsically resistant to some beta-lactam antibiotics, but is better known for  
39 its ability to acquire resistance to all commercially available antimicrobial agents (6). Furthermore,  
40 high mortality rates are described with CRAB infection in organ transplants recipients (2).  
41  
42

43  
44 In the Organ Transplant Program at Hospital São Lucas, a University Hospital in southern  
45 Brazil, we had 10 patients who died of sepsis with positive *Acinetobacter baumannii* blood culture, in  
46 the first 24 hours of onset of symptoms, despite the use of polymyxin B.  
47  
48

49  
50 In the present study, we sought to analyze variables that could potentially play a role in  
51 *Acinetobacter baumannii* death-related sepsis, in kidney and kidney-pancreas transplants.  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Patients and methods:

From January 1, 2000 to April 31, 2013, 807 transplants were performed at Hospital São Lucas, including 755 kidney and 52 kidney-pancreas transplants. We reviewed the medical records of these 807 transplants and enrolled all patients who died 24 hours after the diagnosis of septicemia, with a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) positive blood culture.

A 10-mL blood sample was drawn under sterile conditions and injected, at bedside, into 2 aerobic blood culture bottles. Samples were collected from more than 1 site for each patient. Blood samples were processed by the BACTEC 9120 blood culture system (Becton Dickinson, Cockeysville, Maryland, USA). Bacteria species identification was performed using the Vitek-2® system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Antimicrobial susceptibility was determined by the disk diffusion method and the results were interpreted according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria (9). Carbapenem-resistant *Acinetobacter* species were defined as resistant to all commercially available antibiotics (amikacin, ampicilin-sulbactam, aztreonam, cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem, meropenem, piperacillin-tazobactam) except polymyxin B.

Most patients enrolled were administered triple-drug immunosuppression consisting of calcineurin inhibitor, a mycophenolic acid and corticosteroids. Thymoglobulin (ATG) administered to sensitize patients (PRA>50% or to those ask at least 1 of the following criteria: 3 or pregnancies, 3 or more blood transfusions, long-time in the waiting list), cold ischemia time greater than 24 hours, and for those when steroid-free regimes was planned.

We collected information on clinical characteristics, including age, gender, current and previous transplantations, cold ischemia time, delayed graft function (DGF), acute rejection, donor characteristics, mortality, and laboratory data. Expanded criteria donors were classified according to The Brazilian Medical Association Guideline when aged 60 years or older, history of diabetes or chronic kidney disease, or over 50 years with at least two of the following conditions: hypertension history, serum creatinine just before surgery greater than 1.5mg/dL or death from cerebrovascular accidents (10).

Statistical analysis:

Gaussian distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests, according sample size. Skewness variation was considered when there was no agreement among the

1  
2  
3 different groups. Continuous variables, with normal distribution, were presented as mean  $\pm$  standard  
4 deviation. Variables with non-parametric distribution were expressed as median and interquartile range  
5 (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile). Chi-square analysis was used for comparison of categorical data, ANOVA for  
6 normal continuous variables, and Kruskal-Wallis test for non-parametric variables. Hazard ratios (HR)  
7 (95% confidence interval [CI]) were calculated. A 2-sided p value  $< 0.05$  was considered statistically  
8 significant. Data analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Mac, version 22. This study  
9 was approved by local hospital's ethical committee.

#### 17 Results:

18  
19 Over the 807 transplants, 438 (54.3%) were male, 705 (87.4%) white with a mean age  $41.72 \pm$   
20 16.9 years old. Of these, 636 patients (78.8%) received a kidney from deceased donor. In this  
21 population, 10 patients died 24 hours after the diagnosis of septicemia, with a carbapenem-resistant  
22 *Acinetobacter baumannii* (CRAB) positive blood culture. One hundred and sixty-two patients died  
23 from other causes.

24  
25 Recipients were followed up for at least 1 year until April 31, 2014 and were stratified in to  
26 three groups. Group 1 with patients alive, Group 2 with patients that died from other causes except  
27 *Acinetobacter* infection and Group 3 patients who died with CRAB sepsis in 24 hours. The  
28 characteristics of each group are listed in table 1.

29  
30 Most were recipients of a first kidney graft, with no difference between groups. No difference  
31 was observed in gender or race, but patients who died from CRAB infection were older than the others  
32 ( $p < 0.001$ ).

33  
34 Death in CRAB-positive patients occurred, in the median, 3.17 (1.81-18.7) months after  
35 transplantation, and in 60% of cases occurred in the first four months post-transplant. All patients who  
36 died of CRAB were transplanted with kidneys from deceased donors and this was significantly higher  
37 compared to those who died from other causes and to recipients who are still alive.

38  
39 Of the 807 patients, 131 received kidneys from donors with expanded criteria. In the CRAB  
40 positive group, ECD was more frequent ( $p < 0.001$ ), as well as use of ATG induction ( $p = 0.02$ ) and  
41 occurrence of delayed graft function ( $p = 0.01$ ). CRAB positive recipients had also significantly higher  
42 HLA class I Panel Reactive Antibodies (PRA) compared to patients who died from other causes, as  
43 well as, to patients who are still alive ( $p = 0.004$ ).

44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Death rates were evaluated in kidney recipients from either SCD or EDC. Recipients of ECD had a death rate from any cause, when induced with ATG or not, of 25% and 20.6%, respectively. (OR of 1.28, CI 95%: 0.56-2.91;  $p = 0.68$ ). When we consider the death rates by CRAB, transplants with ECD showed 10.3% rates when induced by ATG and 0% when not received ATG. Using the Agresti's method, OR 15.49; CI 95%: 0.87-277.16;  $p = 0.014$ ). (Table 2)

The death rate for CRAB in patients who were induced by Thymoglobulin and were ECD recipients had a 25.75 fold increase compared to the use of thymoglobulin with SCD transplants.

#### Discussion:

Although solid organ transplant (SOT) recipients are particularly susceptible CRAB infections, studies in this population are limited. Shields et al, in a retrospective study of 69 SOT recipients who were colonized (41%) or infected (59%) with CRAB report that infections were significantly more common among cardiothoracic than abdominal transplant recipients ( $p = 0.0004$ ) and 98% had respiratory tract infections, most commonly ventilator-associated pneumonia (88%). Survival rates at 28 and 90 days were 54% and 46%, respectively (11). Our study found that most patients had respiratory sepsis, with pneumonia presenting in 8/10 cases and most deaths (60%) occurred in the first 4 months after transplantation.

Despite the fact that CRAB infection is associated with higher mortality, we selected a group with immediate mortality, only patients with death in the first 24 hours after the onset of infectious symptoms. There was a high prevalence of death from CRAB in 24h of sepsis, with 5.8% of all causes of deaths.

None of the deaths from CRAB in our group was associated with transmission by the donor. Sikora et al described a case of possible *Acinetobacter baumannii* transmission from the donor to the recipient through analysis of amplified polymorphic DNA (12). Martins et al, in a case report in University of Rio de Janeiro, described a severe CRAB infection in lung transplant patient, who died on the 65th postoperative day (13).

Because of the shortage of organs for transplants, in recent years, we have increased the use of expanded criteria donors (ECD) (7). However, five years graft and patient survival is shorter when ECD are used, compared with standard criteria donors (SCD). Adjusted annual adjusted death rate is lower for ECD recipients, compared to wait-listed on dialysis treatment (8). Multiple factors seem to be



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

involved in this poor survival.

Our study was over 13 years of transplant monitoring, and had a prevalence of ECD of 16% of all transplants. The Organ Procurement and Transplantation Network database (<http://optn.transplant.hrsa.gov>) demonstrates an increase in ECD incidence for deceased donor transplants during the last decade, with a rate of 14.3% in 2002 to 16.6% in 2012. In a 5 years retrospective study in Seoul a 11.6% incidence of ECD was disclosed and in a Brazilian 15 years retrospective study with 582 deceased donor transplants, 25.4% of ECD were reported. Despite our low prevalence, compare to the Brazilian report, a 25.7 fold increase in CRAB death rate occurs in patients with ECD in relation SCD recipients.

This study was conducted retrospectively, from database analysis, and therefore has limitations. Patients who used ATG induction were patients with a greater immunological risk, and those with higher ischemia time. When assessing ischemia time, there was a short significant difference between the groups, but the class I PRA was higher in groups that died and was significantly higher at the CRAB group. This suggests that patients in the CRAB group used ATG induction for high immunological risk.

Transplant patients with ECD and induced with thymoglobulin may be at increased risk of CRAB death in 24 hours when compared with patients with standard donors and induced with thymoglobulin. However, a prospective analysis, assessing exposure time to thymoglobulin, risk factors of the immune receptor, length of stay, and other confounding factors should be evaluated.

Acknowledgements:

Thanks: We thank PhD. Mario Wagner for assisting in the statistical analyses.

Author contributions: C.E.P.F. contributed to concept/ design of the article. F.F.B. finished clinical data collection/ D.S. drafting of the article / D.O.L.d'A. and M.A.T. critical revision. All authors revised and approved the final version

Conflict of interests: None.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## References:

1. Kutinova A, Woodward RS, Ricci JF, Brennan DC. The incidence and cost of sepsis and pneumonia before and after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2006; 6: 129-139.
2. Reddy P, Zembower TR, Ison MG, Baker TA, Stosor V: Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections after organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 87-93.
3. Shields RK, Kwak EJ, Potoski BA, et al. High mortality rates among solid organ transplant recipients infected with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: using in vitro antibiotic combination testing to identify the combination of a carbapenem and colistin as an effective treatment regimen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 246-252.
4. Kim YJ, Yoon JH, Kim SI, et al. High mortality associated with *Acinetobacter* species infection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 2011, 43: 2397-2399.
5. Nunley DR, Bauldoff GS, Mangino JE, Pope-Harman AL. Mortality Associated with *Acinetobacter baumannii* Infections Experienced by Lung Transplant Recipients. *Lung* 2010, 188: 381-385.
6. Mak JK, Kim M, Pham J, Tapsall J, White PA (2009) Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 63: 47-54.
7. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, et al. Outcome of kidney transplantation from high risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999; 67: 1162-1167. □
8. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 589-597.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne, PA, USA CLSI: 2010

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

10. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Doadores limitrofes no Transplante de Rim: Quanto à Função. Projeto diretrizes [on line]. 2008, October 9 [capture in 2014,December 11]; 8 (26): Available in: [http://www.projetodiretrizes.org.br/8\\_volume/26-Doadores.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/8_volume/26-Doadores.pdf)
11. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, et al. Epidemiology, Clinical Characteristics and Outcomes of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections among Solid Organ Transplant Recipients. PLoS ONE 2002; 7(12): e52349.
12. Sikora M, Netsvyetayeva I, Golas M, et al. The Probability of the *Acinetobacter baumannii* Strain Clonal Spreading in Donor-recipient Systems, as Confirmed by the Molecular Analysis of Randomly Amplified Polymorphic DNA. Transp Proceed 2011; 43: 3121-3124.
13. Martins N, Martins IS, de Freitas WV, et al. Severe infection in a lung transplant recipient caused by donor-transmitted carbapenem- resistant *Acinetobacter baumannii*. Transpl Infect Dis 2012; 14: 316–320.
14. Han M, Jeong JC, Koo TY, et al. Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. Clin Transplant 2014; 28: 337–344

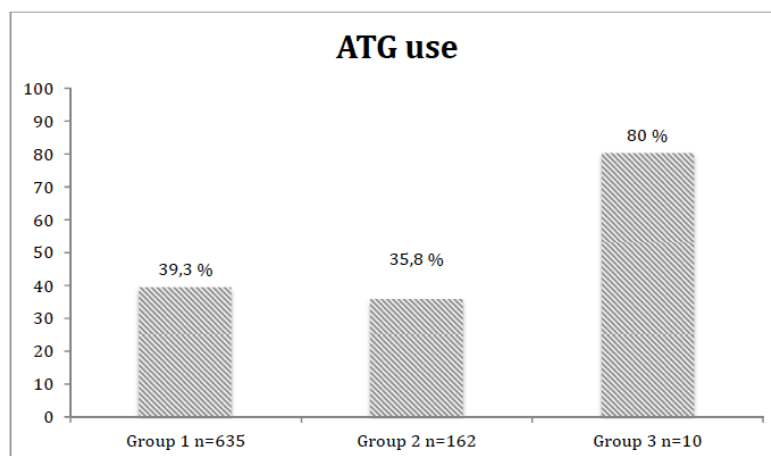
Table 1 - Characteristics of study population according 3 groups (Group 1 patients alive, Group 2 patients died from other causes and Group 3 patients died from CRAB)

Characteristics	Total <i>n</i> =807	Group 1 <i>n</i> =635	Group 2 <i>n</i> =162	Group 3 <i>n</i> =10	<i>p</i> value
Age – mean years±SD	41.72 ± 16.9	39.8 ± 17.1	48.7 ± 14.0	53.6 ± 12.8	<0.001*
Race – white n(%)	711 (88.1%)	569 (89.6%)	134 (82.7%)	8 (80%)	0.039
Sex – male n(%)	438 (54.3%)	344 (54.2%)	87 (53.7%)	7 (70%)	0.589
Deceased donor – n(%)	636 (78.8%)	486 (76.5%)	140 (86.4%)	10 (100%)	0.006
Cold ischemia – mean hours±SD	17.7 ± 10.3	17.3 ± 10.7	18.6 ± 9.1	24.5 ± 7.8	0.039*
PRA class I – median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	7.5 (0-81.3)	0.004***
ATG use – n(%)	316 (39.2%)	250 (39.4%)	58 (35.8%)	8 (80%)	0.02
Acute Rejection – n (%)	197 (24.4%)	164 (25.8%)	32 (19.8%)	1 (10%)	0.156
Expand criteria donor – n (%)	131 (16.2%)	101 (15.9%)	23 (14.2%)	7 (70%)	<0.001
PreTx HD time – median months (IQR)	25 (11-51)	23 (9-48)	33 (18-66)	33 (17.3-51.3)	<0.001***
DGF – n(%)	382 (47.3%)	284 (44.7%)	91 (56.2%)	7 (70%)	0.01
First Transplant – n(%)	717 (88.8%)	571 (89.9%)	138 (85.2%)	8 (80%)	0.156
Length of Stay - median days (IQR)	17.0 (11-27)	17.0 (11-26)	20.0 (14-33)	18.0 (10.5-31)	0.002***

\* ANOVA – date as means and standard deviation \*\* Chi-square – date as n (%) \*\*\* Non-parametric Kruskal-Wallis Test - date as medians and IQR (interquartile ranges)

PRA = Panel Reactive Antibodies; ATG = Thymoglobulin Induction; PreTx = pretransplant; HD = hemodialysis; DGF = Delay Graft Function;

Figure 1 - Thymoglogulin induction (Group 1 patients alive, Group 2 patients died from other causes and Group 3 patients died from CRAB).



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Table 2: Global and CRAB death rate among patients with normal and expanded criteria donors

	Global Death Rate		Odds Ratio (CI) P	CRAB Death Rate		Odds Ratio P
	ATG Induction	Without ATG		ATG Induction	Without ATG	
STD Group	19.8% (49/248)	21.7% (93/428)	OR=0.89 (0.60–1.31) p=0.62	0.4% (1/248)	0.5% (2/428)	OR=0.86 (0.08–9.56) P=0.99
ECD Group	25.0% (17/68)	20.6% (13/63)	OR=1.28 (0.56–2.91) p=0.68	10.3% (7/68)	0% (0/63)	OR=15.49* (0.87– 277.16) p=0.014

\*Using Agresti's method

ATG –Thymoglobulin induction CRAB - Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii

STD - Standard Criteria Donor ECD - Expanded Criteria Donor

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

9.1.3. Artigo 3 – Oral Ganciclovir Prophylaxis in Low-dose and High-dose Thymoglobulin Induction in Kidney Transplantation.

Oral Ganciclovir Prophylaxis in Low-dose and High-dose Thymoglobulin Induction in Kidney Transplantation.

L. V. Kroth, D. Saitovitch, F. F. Barreiro, M. A. Traesel, C. E. Poli de Figueiredo

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, FAMED/IPB/HSL , Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Nefrologia), Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author. Leonardo Viliano Kroth. Division of Nephrology. Hospital São Lucas. Av. Ipiranga 6690, 3<sup>th</sup> floor. CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil. Phone/fax: 55 51 3336 7700. E-mail: leonardo.kroth@pucrs.br

## Introduction

Cytomegalovirus (CMV) remains the most common infection in solid organ transplants, and had a significant impact on patient morbidity and outcomes. Methods to prevent CMV disease include universal prophylaxis and preemptive therapy, and various studies suggest that prophylaxis may convey better outcomes compared with preemptive regimes. (1) (2)

For high-risk patients (D+/R-), either prophylaxis or preemptive therapy were endorsed by an international guideline and prophylaxis may be preferred for other high-risk, including antilymphocyte therapy, desensitization or ABO-incompatible protocols, and HIV patients (3). KDIGO guideline, however, recommend oral ganciclovir or valganciclovir for all patients at

CMV risk infection. (4) A more recently systematic review showed that patients CMV positive or CMV negative recipients of CMV positive organs, with antiviral medications, reduces the risk of CMV disease and all-cause mortality. (5)

Chemoprophylaxis should be used at least for 3 months for patients at risk or 6 weeks after treatment with T-cell-depleting antibody. (4) (5)

#### Patients and methods

We performed a retrospective cohort study of kidneys and pancreas-kidneys transplants at São Lucas Hospital, a tertiary-care university hospital. All transplants from 1 January 2000 to 30 April 2013 were considered to be included into the study, and follow up until 30 April 2014.

CMV disease diagnosis was based in the simultaneous presence of clinical symptoms (fever, malaise, neutropenia, thrombocytopenia) and positive pp65 antigenemia.

Prophylaxis was used in cases of donor–recipient CMV mismatch (D+/R–), or use of Thymoglobulin (ATG) induction either IV Ganciclovir (5 mg/kg twice a day), during the hospitalization period, or oral Ganciclovir (1.0g three times a day) were administered during the first 6 months, adjusted on the basis of estimated creatinine clearance.

Most patients enrolled were administered triple-drug immunosuppression consisting of cyclosporine or tacrolimus, mycophenolate, and corticosteroids. Prednisone was tapered to 5.0-7.5mg in 6 months, or washout in the 6<sup>th</sup> transplant day in corticoid-free regime (metilprednisolone 500mg, 250mg, 125mg than oral prednisone 60mg, 20mg and zero).



Thymoglobulin (ATG) was used in sensitized patients (PRA>50%, more than 3 gestation, multiple transfusions, long-time in waiting list), cold ischemic time greater than 24 hours, and corticoid-free regimes. ATG was also used to corticoid-resistant acute rejections.

All patients received for infections prophylaxis a single dose of IV cefazolin (2g) intraoperatively, or, in cases of expanded criteria donors for infection, the antibiotic used during surgery was extended by more five days and the choice was based on donor's cultures. Prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci* with trimethoprim-sulfamethoxazole (80 mg/400 mg once a day) or dapsone (100mg po once day) in allergic patients was administered during the first 6 months after transplantation

We collected information on clinical characteristics, including age, gender, type and number of transplantation, cold ischemic time, delay graft function (DGF), donor characteristics, mortality, and laboratory data.

#### Statistical analysis

Variable distribution was checked for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Normally continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Non-parametric distributed variables were presented as median and interquartile range (25th-75th percentile). Fisher's exact test was used for comparison of categorical data, t-test for normal continuous variables and Mann-Whitney U test was used for non-parametric variables. Kaplan-Meier analyses were performed in order to obtain descriptive curves and univariate log-rank statistics. Cox regression analysis was used to estimate risk of CMV disease. Associations are given as hazard ratio (HR) with a confidence interval of 95% (95%

CI). A 2-sided value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Data analyses were performed with IBM SPSS Statistics for Mac, version 22. This study was approved by local hospital's ethical committee.

## Results

During the study period, 807 transplants, including 755 kidney and 52 kidney-pancreas transplants was performed at our hospital. In this patients, 283 patients had not received induction, 237 and 79 patients received thymoglobulin (dose of 1.0-1.25mg / kg / dose) for 5 days and 14 days, respectively, and 208 patients were subjected to another type of immunosuppression (183 with interleukin-2 receptor inhibitors (basiliximab or daclizumab).

A total of 316 (39.2%) patients had induction with thymoglobulin and we categorize them into low dose thymoglobulin group (5 days of use with a maximum total dose of 6.0mg / kg) and high dose thymoglobulin group (14 days use), table 1.

Patients induced with 5 days of Thymoglobulin were significantly older ( $p=0.006$ ) and received more kidneys from expanded criteria donors ( $p=0.027$ ). Patients with 14 days ATG induction had significantly high pre-transplant panel reactive antibodies (PRA) and remained more time hospitalized after transplantation,  $p=0.001$  and  $p<0.001$ , respectively.

No differences were observed between the groups regarding race, gender, type of donor, cold ischemic time, occurrence of delay graft function (DGF) and the type of initial immunosuppression.

Table 1 – Clinical characteristics of patients that were 5 (low) or 14 (high) days induction with Thymoglobulin.

Characteristics	Total (n=807)	Low-ATG (n=237)	High-ATG (n=79)	p value
<b>Age</b> – mean years±SD	42.7 ± 16.1	44.2 ± 15.3	38.0 ± 17.6	0.006
<b>Race</b> – white n(%)	274 (86.7)	207 (87.3)	67 (84.8)	0.569
<b>Sex</b> – female n(%)	168 (53.2)	126 (53.2)	42 (53.2)	1.0
<b>Deceased donor</b> – n(%)	282 (89.2)	208 (87.8)	74 (93.7)	0.207
<b>ECD</b> – n(%)	68 (21.5)	58 (24.5)	10 (12.7)	0.027
<b>Cold ischemia</b> – median hours (IQR)	19 (12.9-24.8)	23.3 (18.0-29.5)	23.5 (18.1-30.0)	0.830
<b>DGF</b> – n(%)	174 (55.1)	126 (53.2)	48 (60.8)	0.296
<b>PRA class I</b> – median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-19)	10 (0-65)	0.001
<b>Pre-Tx HD time</b> – median years (IQR)	25 (11-51)	26 (13.5-58.0)	31.0 (14.0-80.0)	0.157
<b>Length of Stay</b> – median days (IQR)	17 (11-27)	15.0 (9.0-23.5)	20.0 (12.0-33.0)	<0.001
<b>Immunosuppression</b> – n(%)				
<b>Cya + Myc</b>	56 (17.7)	43 (18.1)	13 (16.5)	0.364
<b>FK + Myc</b>	234 (74.1)	170 (71.7)	64 (81)	
<b>Others</b>	26 (8.2)	24 (10.1)	2 (2.5)	

\* Fisher Exact Test \*\* ANOVA

ECD = Expanded Criteria Donor; ATG = Thymoglobulin Induction; PRA = Panel Reactive Antibodies; HD = hemodialysis; Pre-Tx = Pre-transplant; DGF = Delay Graft Function; Cya=ciclosporin; Myc=mycophemolate; FK=tacrolimus.

Occurrence at 1 year of CMV was significantly higher in patients who used Thymoglobulin for 14 days compared to five days of use, as illustrated in Figure 1.

A Cox model analysis demonstrated that the occurrence of CMV in patients of 14 days Thymoglobulin induction was, approximately, the double of that happening in patients induced for 5 days, HR=0.49 (CI: 0.30-0.82, p=0.009).

CMV prophylaxis was performed with oral Ganciclovir in 182 (22.6%) of all patients in the study. Patients receiving prophylaxis had a lower rate of CMV occurrence within 1 year of transplantation, HR = 0.61 (CI: 0.41-0.92, p = 0.018), as shown in Figure 2.

When we analyze the use of Ganciclovir prophylaxis in patients who were induced with 5 days of Thymoglobulin, we found that Ganciclovir had a protective effect both for patients induced by Thymoglobulin (HR=0.44, CI: 0.22-0.89, p=0.018), as for those who were not induced (HR=0.34, CI: 0.13-0.92, p=0.026), as seen in Figure 3.

The longer the time of ganciclovir prophylaxis use significantly lesser CMV infection occurred. Patients treated for more than 100 days with oral Ganciclovir had a lower occurrence of CMV compared to patients using less of 100 days use (p = 0.04), as depicted in FIGURE 4.

## Discussion

Thymoglobulin use increases the risk of infection by CMV. Current guidelines recommend the use of prophylactic, rather than preemptive treatment to prevent this infection. We performed a retrospective study comparing high-dose thymoglobulin induction with low-dose, to assess risk of CMV. Transplants induced with low-dose ATG were significantly older,

possibly by the risk of high doses in this population, and with expanded criteria donors, due to high prevalence in recent years, when there was a tendency to use more low-dose ATG protocol.

We found significantly higher CMV occurrence in high-dose ATG group, with approximately twice the occurrence of infection in patients receiving low-dose. This suggests that the occurrence of CMV infection in patients receiving thymoglobulin may be dose-dependent.

Prophylaxis with oral ganciclovir was more than twice as effective in reducing the risk of CMV, in patients at risk for this disease. Differently from literature, oral ganciclovir prophylaxis for 3 months had high occurrence of CMV in 1 year when induced with thymoglobulin, especially in low-dose ATG induction, compared with more than 3 months prophylaxis.

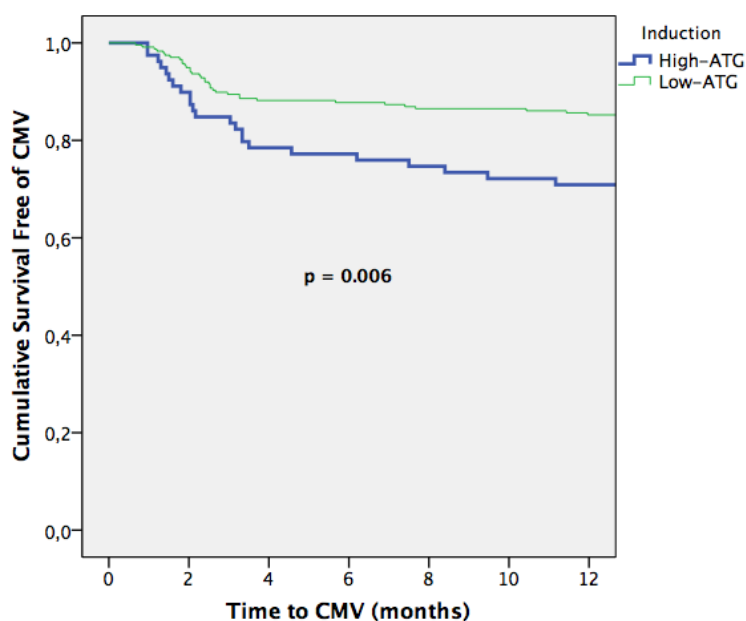
#### References

1. Kotton, CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am Journal of Transplantation* 2013;13:24-40.
2. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8:975-983.
3. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333-360.

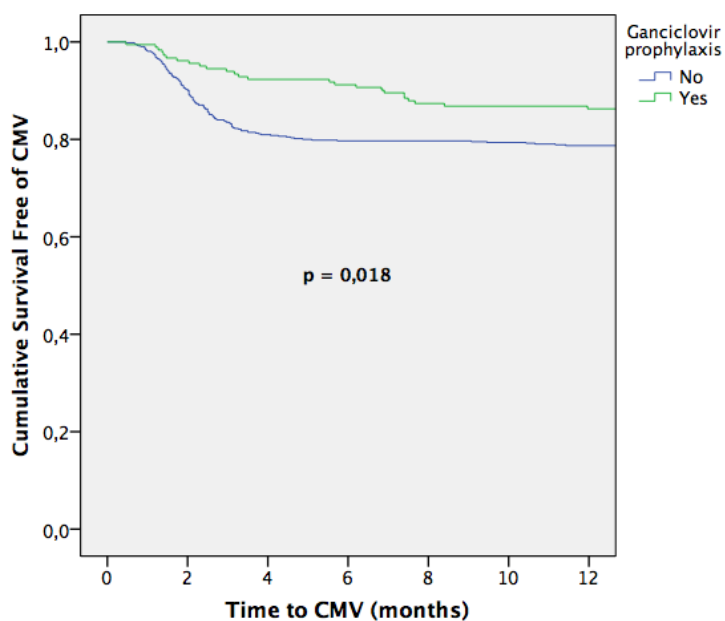
4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9(Suppl 2):S1-S155.

5. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review). Cochrane Database Syst Rev 2103, Issue 2:CD003774

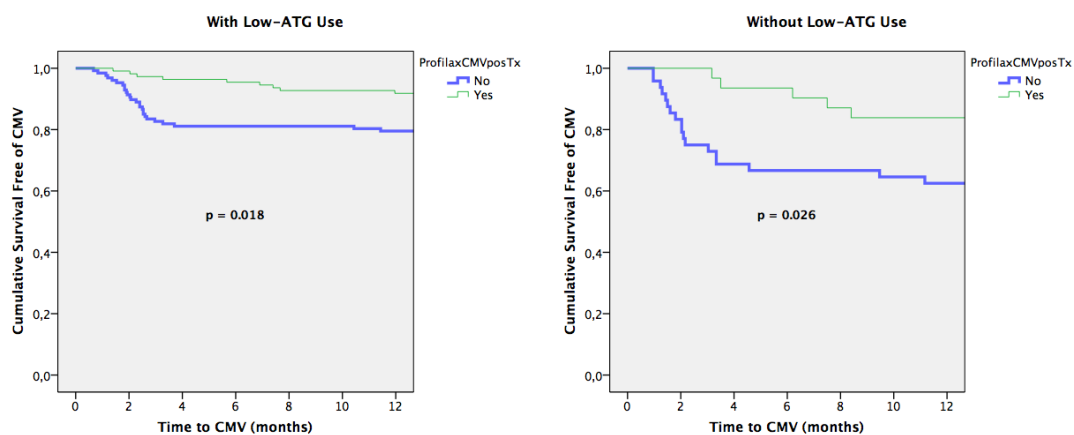
Picture 1 – Kaplan-Meier analysis free of CMV survival according to 5 (low) or 14 (high) days induction with Thymoglobulin.



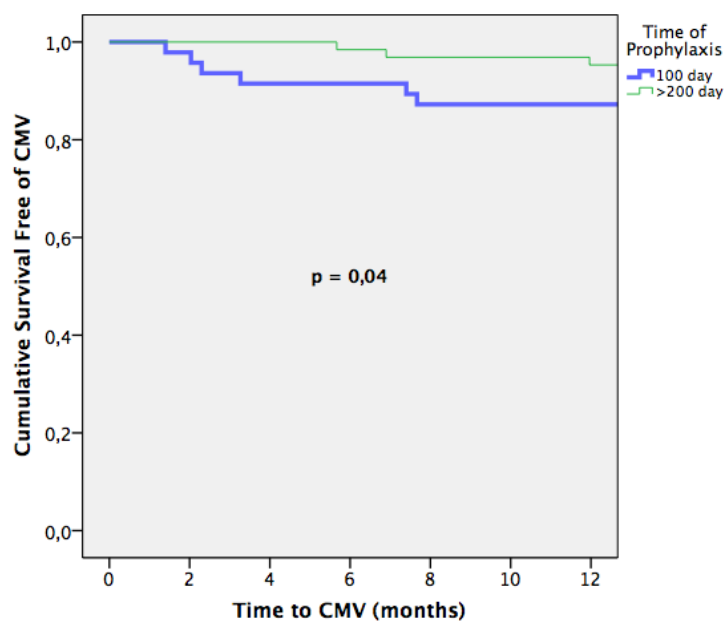
Picture 2 – Kaplan-Meier analysis free of CMV survival according to oral ganciclovir prophylaxis.



Picture 3 – Kaplan-Meier analysis free of CMV survival according to oral ganciclovir prophylaxis in patients with or without Low-ATG use.



Picture 4 – Kaplan-Meier free of CMV disease according time of oral ganciclovir prophylaxis in Low-ATG induction patients.





9.1.4. Artigo 4 - Decoy Cells in urine of kidney, kidney-pancreas and pancreas alone transplant patients – a 7 years follow up.

#### **DECOY CELLS IN URINE OF KIDNEY, KIDNEY-PANCREAS AND PANCREAS ALONE TRANSPLANT PATIENTS – A 7 YEARS FOLLOW UP**

Leonardo Viliano Kroth<sup>1</sup>, Florência Ferreira Barreiro<sup>1</sup>, Moacir Alexandre Traesel<sup>1</sup>, David Saitovitch<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Poli de Figueiredo<sup>1</sup>

##### **Abstract**

In recent years the polyomavirus infection has become one of the most important pathologies associated with renal transplant with high prevalence and morbidity, leading to early loss of the graft. Decoy cells in the urine are the sign of viral replication and are a prerequisite for the development of polyoma-associated nephropathy. Transplant recipients who were in outpatient follow-up and were evaluated for the presence of decoy cells in urine between September and December of 2006 were followed until September 2013 in a single center historical cohort study at Hospital São Lucas da PUCRS. Two hundred thirty-one patients were included in the study, with an average age of 45 years. Of this, 36 patients with positive decoy cells in urine were compared with 72 patients negative for decoy and followed by a median of  $61.6 \pm 26.43$  months. There are no differences in age, sex, race, time of transplantation, initial creatinine, rejection episodes, use of induction therapy, use of tacrolimus or mycophenolate between groups. Creatinine at the end of follow-up was significantly higher in decoy positive group ( $3.04 \pm 2.30$  mg / dL) than in decoy negative group ( $2.50 \pm 1.65$  mg/dL),  $p = 0.016$ . The median survival of grafts was  $74 \pm 2.52$  months, and the patients in the group decoy positive had worse survival,  $p = 0.133$ . In conclusion, the presence of decoy cells in the urine of kidney transplant, pancreas and Pancreas-Kidney demonstrates the presence of the virus, without necessarily represent the diagnosis of nephropathy by polyomavirus. In long-term follow-up, patients with virus in urine showed lower graft survival and worse renal function when compared patients without decoy cells in urine.

**<sup>1</sup>Division of Nephrology, Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil**

**Corresponding Author.** Leonardo Viliano Kroth. Division of Nephrology. Hospital São Lucas. Av. Ipiranga 6690, 3<sup>th</sup> floor. CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil. Phone/fax: 55 51 3336 7700.

**E-mails            autors:**            [leonardo.kroth@pucrs.br](mailto:leonardo.kroth@pucrs.br),            [f\\_barreiro@hotmail.com](mailto:f_barreiro@hotmail.com),  
[moacirtraesel@hotmail.com](mailto:moacirtraesel@hotmail.com), [dsaitov@gmail.com](mailto:dsaitov@gmail.com), [cepolif@pucrs.br](mailto:cepolif@pucrs.br)

**Introduction:** In recent years, polyomavirus (BKV) associated nephropathy has become one of the most important pathologies of renal transplant, with a high prevalence and high morbidity, leading to early graft loss. No satisfactory treatment has stimulated studies in various transplant centers. <sup>(1)</sup> In the absence of intervention, graft loss has been occurred in approximately 45% of the cases in an average of 6 months after the diagnosis. <sup>(2)</sup> And, in the absence of antiviral drugs, immunosuppression therapy to reduce BKV nephropathy is associated with renal allograft survival 35-67%, at 1 year of diagnosis. <sup>(3)</sup> <sup>(4)</sup> In the literature, the prevalence of decoy cells in urine cytology of renal transplant patients is described as being around 20 and 50%. The estimated prevalence of BKV-associated nephropathy is between 1.1 and 8% in kidney recipients. <sup>(5)</sup> <sup>(6)</sup> The urine cytology has a low positive predictive value, approximately 27-29%, and high negative value for decoy cells in the urine, close to 100%. Thus, these cells are essential for diagnosis of BKV nephropathy and represent a non-invasive and inexpensive diagnostic tool, an early sign of the presence of the virus. <sup>(2)</sup> <sup>(6)</sup> With this study, we analyzed graft function and survival after 7 years follow-up of presence of decoy cells in the urine of patients transplanted kidney, pancreas-kidney and pancreas transplant alone.

**Materials and Methods:** Historical cohort study of transplanted kidney, pancreas-kidney and pancreas alone patients at the outpatient transplant unit of the Hospital São Lucas between September and December 2006 and that performed sample collection of urine to make urine cytology for decoy cell research by Papanicolaou staining method. Of the total of 231 patients collected urine, 36 patients were positive for presence of decoy cells. Were selected among

patients with negative urine 72 patients to follow up (2:1 selection with samples collected and numbered immediately before and after collection of the sample positive). The sample with 5 ml in volume of the first voided morning urine was cytocentrifuged for 10 minutes at 800 rpm and room temperature. The slides were stained with the Papanicolaou method and examined by a pathologist for the detection of decoy cells. Decoy cells were characterized by increased nuclear volume, basophilic nucleus, condensed chromatin and perinuclear halo. Urine samples with at least one decoy cell were considered positive. To the continuous variables we used average and standard deviation and was carried out using Student's T test. For categorical variable, Chi-square or Fischer's exact test, as appropriate, was performed. The Kaplan-Meier method was used to analyze graft survival. Differences between survival curves were determined with the use of log-rank tests. All Analyzes were made with 95 % confidence interval and 80 % power of statistics.

**RESULTS:** One hundred eight patients transplanted between March 1985 and October 2006 who collected urine between September and December 2006 were followed until September 2013. In the group with negative decoy, 62 patients were transplanted kidney, 8 were pancreas and kidney and 1 was pancreas alone transplant, and in decoy positive were 32, 1 and 1, respectively. The average time of transplantation pre urine collecting was  $68.12 \pm 59.29$  months with a mean follow up of  $61.6 \pm 26.43$  months. The groups did not differ regarding age (mean decoy positive group of  $45.86 \pm 12.14$ ys), initial creatinine (mean decoy positive group of  $2.08 \pm 0.9$ mg/dl and decoy negative  $1.85 \pm 1.1$ mg/dL), time of transplantation, sex, race, rejection episodes, use of induction therapy, tacrolimus or mycophenolate. Creatinine at the end of follow-up was significantly higher in decoy positive group ( $3.04 \pm 2.30$  mg/dL) than in decoy negative ( $2.50 \pm 1.65$  mg/dL),  $p = 0.016$ . The median graft survival was  $74 \pm 2.52$  months, and the patients in decoy positive group presented worse survival,  $p = 0.133$  (Figure 1). The 2 patients with pancreas alone transplant lost their grafts with 8 months and 42 months, after the urine collection, in the decoy positive e negative groups, respectively.

**DISCUSSION:** The presence of decoy cells in the urine of kidney transplant, pancreas and pancreas-kidney patients demonstrates the presence of the virus, without necessarily represent the

diagnosis of polyomavirus nephropathy. In this study, the long-term follow-up, patients with virus in urine showed lower graft survival and a significant worse renal function when compared with patients without decoy cells in urine. However, only one urine sample was collected at the beginning of the study, sequential analysis of urine samples for decoy cells or protocol biopsies for diagnosis of polyomavirus nephropathy were not performed, and small number of patients was included in this study. A prospective, randomized study is necessary to determine whether decoy cells can alone predict graft function and survival.

1. **References:**

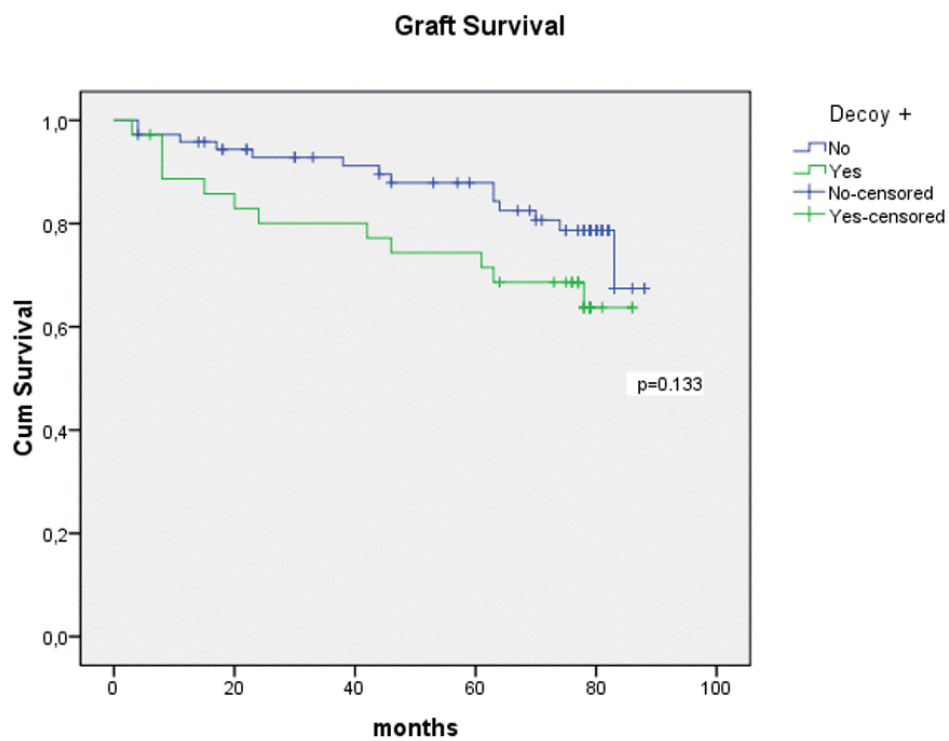
2. 1.Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003;71(1):115-23.
3. 2.Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(3):324-32.
4. 3.Barri YM, Ahmad I, Ketel BL, et al. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 2001;15(4):240-6.
5. 4.Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67(6):918-22.
6. 5.Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1190-6
7. 6.Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347(7):488-96

**Table 1. Characteristics of the 108 patients enrolled to the study before urine collection and creatinine at the follow up.**



<b>Variables</b>	<b>Decoy (+)</b> <b>n=36</b>	<b>Decoy (-)</b> <b>n=72</b>	<b>P-value</b>
<b>Sex</b> Male	21	37	0.543*
Female	15	35	
<b>Age (years)</b>	45.86 ± 12.13	44.21 ± 11.69	0.684 †
<b>Race</b> Caucasians	30	58	
African descendents	2	7	0.753
Others	4	7	
<b>Time after Tx (yrs)</b>	73.60 ± 50.35	65.38 ± 63.45	0.458 †
<b>Rejection</b>	11	19	0.655*
<b>ATG induction</b>	5	16	0.440*
<b>Tacrolimus</b>	13	36	0.220*
<b>Mycofenolate</b>	26	63	0.063*
<b>Inicial Creatinine</b>	2.08 ± 0.91	1.85 ± 1.05	0.708 †
<b>Final Creatinine</b>	3.03 ± 2.30	2.50 ± 1.65	0.016 †

\* Fischer's Exact Test † Student's T test

FIGURE 1 – Graft survival at 7 years follow up



## 9.2. COMPROVANTES DE ENCAMINHAMENTOS PARA PUBLICAÇÃO

American Journal of  
Transplantation  

Main Menu / Submitting Author Dashboard / Submission Confirmation

## Submission Confirmation



Thank you for submitting your manuscript to *American Journal of Transplantation*.


Manuscript ID: AJT-O-15-00133

Title: Acute graft pyelonephritis occurring up to 30 days after kidney transplantation: epidemiology, risk factors and survival.

Authors: Kroth, Leonardo  
Barreiro, Flôrência  
Saitovitch, David  
Traesel, Moacir  
d'Avila, Domingos  
Poli-de-Figueiredo, Carlos

Date Submitted: 29-Jan-2015

 Print  Return to Dashboard

**SCHOLARONE™**  THOMSON REUTERS

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved.  
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.  
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

## Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Transplant Infectious Disease*.

Manuscript ID: TID-15-O-017

Title: Does Thymoglobulin induction increases susceptibility to Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* death related sepsis, in expanded criteria donors?

Authors: Kroth, Leonardo  
Barreiro, Flôrencia  
Saitovitch, David  
Traesel, Moacir  
d'Avila, Domingos  
Poli-de-Figueiredo, Carlos

Date Submitted: 29-Jan-2015

 [Print](#)  [Return to Dashboard](#)



## 9.3. ANEXOS

## 9.3.1. Aprovação da Comissão Científica

		Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul FACULDADE DE MEDICINA COMISSÃO CIENTÍFICA
--	--	---

Porto Alegre, 17 de setembro de 2013.

Senhor (a) Pesquisador(a)

A Comissão Científica da Faculdade de Medicina e do Hospital São Lucas da PUCRS aprovou o projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS 35 ANOS DE TRANSPLANTE RENAL NO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS (ABRIL DE 1978 À ABRIL DE 2013)".

O projeto, assim como todos os documentos que o acompanharam, os quais receberam a presente aprovação, devem ser submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa/PUCRS, na mesma versão apresentada a esta Comissão.

Atenciosamente,

*Bartira E. Pinheiro da Costa*

Profª Dra Bartira E. Pinheiro da Costa  
Coordenador da Comissão Científica  
FAMED-HSL/PUCRS

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo  
Professor orientador e responsável pelo projeto na Instituição.

	<b>FACULDADE DE MEDICINA – HSL/PUCRS</b> Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – 3º andar – CEP 90610-000 Porto Alegre – RS – Brasil
--	---

## 9.3.2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação retrospectiva dos 35 anos de transplante renal no Hospital São Lucas da PUCRS

**Pesquisador:** Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 18023613.4.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 463.812

**Data da Relatoria:** 06/12/2013

**Apresentação do Projeto:**

Atualmente, o Brasil é o segundo em número de transplantes renais entre 31 países transplantadores, tendo realizado 4959 transplantes no ano de 2011, ficando atrás apenas dos Estados Unidos. Este número de transplantes vem aumentando a cada ano. Em 2012, foram realizados 5385 transplantes renais no Brasil, sendo 3897 com doadores falecidos e os demais com doares vivos. (2) Existe, no entanto, uma grande desigualdade no tratamento dos pacientes renais submetidos a transplante nas diferentes regiões do Brasil. No HSL-PUCRS, o número de transplantes renais também vem aumentando, sendo que em 2011 foram realizados 88 transplantes e em 2012, o maior número anual já registrado, 106 transplantes renais. Este ano, em abril de 2013, a história dos transplantes de rim no Serviço de Nefrologia da PUCRS completa 35 anos. Este trabalho tem o objetivo maior de resgatar e avaliar a evolução deste período que tem um significado importante para a história do transplante a nível local, nacional e, possivelmente, internacional.

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681

**Bairro:**

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (513)320--3345

**Fax:** (513)320--3345

**E-mail:** cep@puocrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 463.812

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliação do programa de transplante renal do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Objetivos Secundários:

- 1) Avaliar sobrevida de pacientes e enxertos, ao longo de 35 anos de acompanhamento e nas diferentes eras de imunossupressão, bem como, complicações que ocorreram durante o acompanhamento pós transplante.
- 2) Avaliar incidência de infecções bacterianas, virais e fúngicas que ocorreram pós-transplante, tratamentos e correlação com sobrevida de enxerto e pacientes

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não apresenta riscos aos pacientes. Será realizada análise retrospectiva de prontuários e registros médicos garantindo o sigilo das informações

coletadas e assegurando a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Benefícios:

Com a análise das curvas de sobrevida de enxerto, população, avaliação das complicações pós transplante e da função dos órgãos transplantados

estima-se que possa trazer benefício no tratamento de futuros pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de levantamento histórico da casuística de transplantes renais realizados no HSL.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi apresentado um Termo de Compromisso para Uso de Dados de forma adequada

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

UF: RS

Telefone: (513)320-3345

Município: PORTO ALEGRE

Fax: (513)320-3345

CEP: 90.619-900

E-mail: cep@puhrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 463.812

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PORTO ALEGRE, 21 de Novembro de 2013

---

**Assinador por:**  
**caio coelho marques**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681

**Bairro:**

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

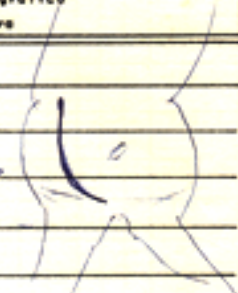
**Telefone:** (513)320-3345

**Fax:** (513)320-3345

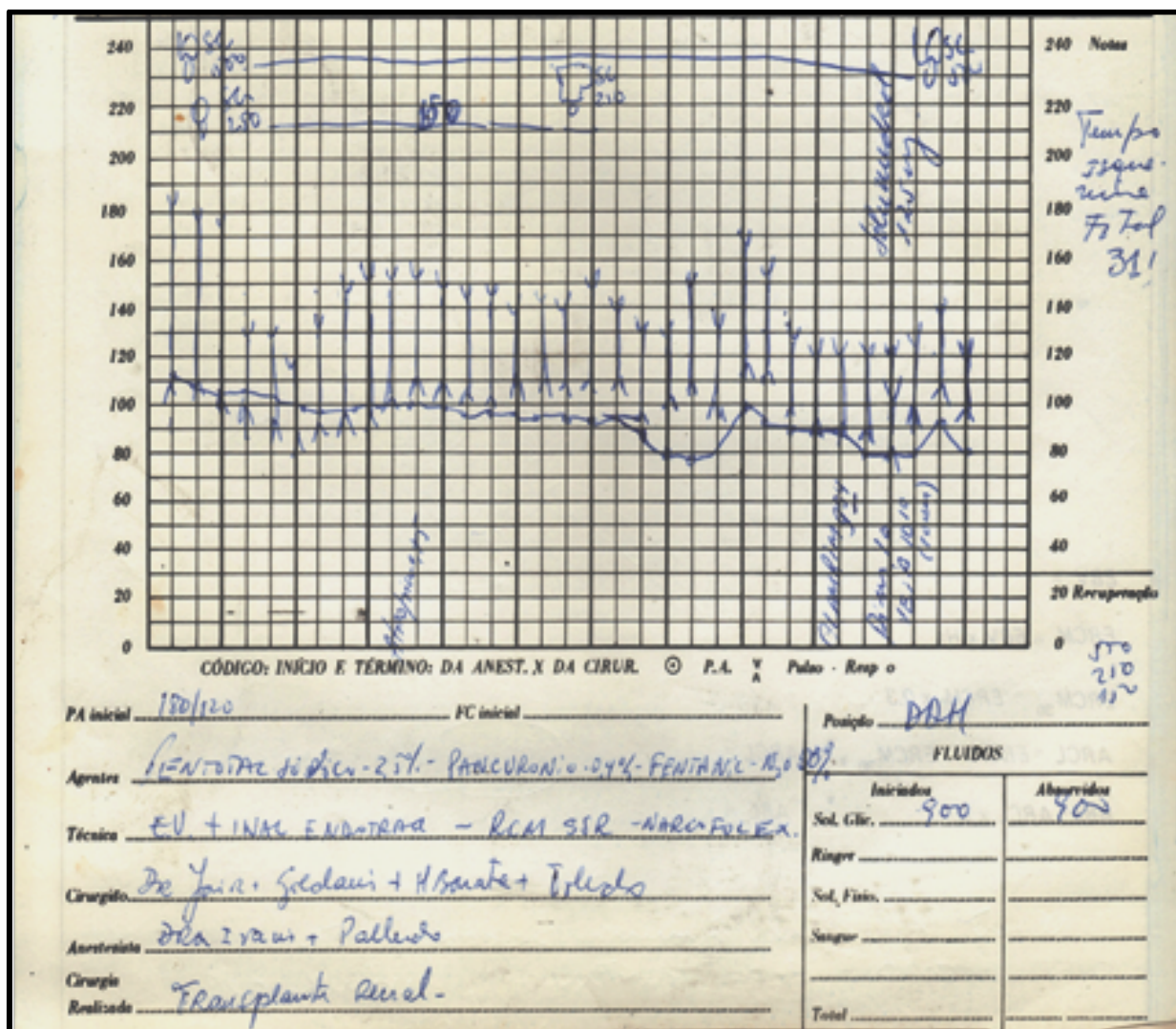
**E-mail:** cep@pucrs.br



## 9.3.3. Descrição cirúrgica do primeiro transplante

Diagnóstico pré-operatório (Preencher a máquina) <u>I. R. crônico</u>		
Operação proposta (Preencher a máquina) <u>Transplante de Rins</u>		
Operação realizada <u>por via posterior renal e hipofística D e vena posterior renal e arterial - por via posterior femoral</u>		
Diagnóstico operatório <u>1 RC</u>		
Cirurgião _____ 1º Auxiliar _____		
2º Auxiliar _____ 3º Auxiliar _____ Instrumentado por _____		
Anestesia <input type="checkbox"/> Geral _____ <input type="checkbox"/> Condutiva _____ Anestesiista _____		
Perda sanguínea _____ ml Reposição: Soro _____ ml Sangue _____ ml		
Posição _____ <input type="checkbox"/> Erro de Diagnóstico _____ <input type="checkbox"/> Fotos _____		
Data <u> / / 197</u> Início _____ h Término _____ h Duração _____		
<b>NUMERAR NA MARGEM</b>		
1 - Antissepsia	4 - Técnicas e Táticas - fios usados	7 - Adesões, incidentes ou Complicações
2 - Via de acesso (incisões) Fios usados, (hemostasia)	5 - Fechamento - Fios usados	8 - Papel operatório (AR) - Cultura e teste
3 - Graças e lesões	6 - Drenos e Sondas (Pneumo, Levis)	9 - Esquema gráfico
		10 - Assinatura
<b>Nº</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	
1-	<p>1- Incisões conforme esquema</p> <p>2- Abertura dos planos profundos (aponeurose e muscular) com hemostasia eletrocoagulativa.</p> <p>3- Relativamento medial da pâncreas</p> <p>4- fúto a loja renal</p> <p>5- Liberação individualizada da Art. ilíaca comum, piliacq externa e hipogastriaca e via renal. A ilíaca comum ligadura da parte distal da hipogastriaca e clampamento proximal</p> <p>6- <del>liberação</del> clampamento da Veia ilíaca comum com fístula de uma perna</p> <p>8- Recolhido o rim do doador e realizado:</p>	
<b>OPERAÇÃO</b>		<p><b>NOME:</b> Maria da Conceição Soares Moraes</p> <p><b>Q/L:</b> 705 A</p> <p><b>MÉDICO:</b> Dr. Barata+Dr Saadi</p>

9.3.4. Descrição anestésica do Primeiro Transplante





9.3.5. Primeiras evoluções do primeiro transplante

7<sup>h</sup> Paciente referindo dor nas costas intensa para incisão cirúrgica. Diurese baixa em Tavo 08 00ml por hora desde as 8hs da manhã.

PA: 130/40 EV: 100 ml, neg TCSC - não infiltrado

Pulmões limpos.

Fusc. cardíaca sem ruídos anormais

Abdom - Do i. fofos presença de RHM.

Está sendo reposita adequadamente, aparentemente sem engasgos

11

7<sup>h</sup> Recetai plantão. Pac. bem, com queixas de dor região operatória. Usando bem.

52 Curativo bastante molhada todo banho Colhido sangue para exames. P. Elizabeth

8<sup>30</sup> BILANÇO LÍQUIDO:

Flum: Dilup 50	5860	
PI	= 800	
	<u>6660</u>	
Administrados	4700	EU
TOTAL	<u>-1960</u>	


12:00

Paciente bem. Refere dor abdominal, op. pós. Ting. Sangramento pel. área incisão. Hipertensão moderada e persistente.

Hidratado. PR: 80 mm, g. Pul - Ho / 70

Pulm - 3. Estado: bem, melh. hidr. acin

12


	TRATAMENTO E EVOLUÇÃO	NOME Maria Conceição
		REGISTRO
		ENT. RESP. MATRICULA







9.3.7. Folha de Fluxo atual do transplante



**HOSPITAL  
SÃO LUCAS  
DA PUCRS**  
SERVIÇO DE NEUROLOGIA

Folha Nº: \_\_\_\_\_

Data do Tx: \_\_\_\_\_  
 Doador: ( ) Vivo ( ) cadáver  
 Detalhes:  
 Cirurgião: \_\_\_\_\_

Nº Transfusões:  
Tx prévias: \_\_\_\_\_  
Nº gestações:  
PRA (pico/último): \_\_\_\_\_

CM (T/B): \_\_\_\_\_  
HLA (D): \_\_\_\_\_  
HLA (R): \_\_\_\_\_  
T isquemia fria:  
T anastomose

HBsAg:  
Anti-HBs/anti-HBc:  
EBV (D/R): \_\_\_\_\_  
CMV (D/R): \_\_\_\_\_  
HCV (D/R): \_\_\_\_\_

Doença de base:  
Outros diagnósticos:  
Tipo de diálise:  
Data 1ª diálise:  
Diurese Residual:

DATA	PO	PESO	P.A.	T. Axilar	HD/DP	DIURESE	PROT 24h	EQU	H/Hb	Leucócitos	B/S	L/E	Plaquetas	Cr./Ur	Na/K	Cl/CO <sub>2</sub>	Ca/PO <sub>4</sub>	Glicose	ALT/AST	Cdl/HDL	Triglic	Ácido Úrico	Cultuais	Cintilo/ECO	BRP	Cyt/Tscro	AZA/MMF	Pred/MP	RAPA	OKT3/ATG	Distribuição	*NS	Cyt/Tscro	Eventos
LABORATÓRIO																																		
DROGAS																																		
COMPLEMENTOS																																		
URINA																																		
DADOS GERAIS																																		
Doeça de base:																																		
Outros diagnósticos:																																		
Tipo de diálise:																																		
Data 1ª diálise:																																		
Diurese Residual:																																		
HBsAg:																																		
Anti-HBs/anti-HBc:																																		
EBV (D/R):																																		
CMV (D/R):																																		
HCV (D/R):																																		
Nº Transfusões:																																		
Tx prévias:																																		
Nº gestações:																																		
PRA (pico/último):																																		
CM (T/B):																																		
HLA (D):																																		
HLA (R):																																		
T isquemia fria:																																		
T anastomose																																		
Data do Tx:																																		
Doador: ( ) Vivo ( ) cadáver																																		
Detalhes:																																		
Cirurgião:																																		