

Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

**CURSO CLÍNICO DE UMA COORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE RENAL: UMA ANÁLISE DE SOBREVIDA**

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte – Minas Gerais

2012

Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

**CURSO CLÍNICO DE UMA COORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE RENAL: UMA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente- da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Sob a orientação da Prof^a Eleonora Moreira Lima e co-orientação da Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Belo Horizonte – Minas Gerais

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

**CURSO CLÍNICO DE UMA COORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE RENAL: UMA ANÁLISE DE
SOBREVIDA**

Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Dissertação de Mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau Mestre

Orientadora: Prof^ª. Eleonora Moreira Lima

Professora Associada do Departamento de Pediatria

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Co-orientadora: Prof^ª Ana Cristina Simões e Silva

Professora Titular do Departamento de Pediatria

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^a.Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor:Prof. Francisco José Pena

Vice-Diretor: Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a .Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Benigna Maria de Oliveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenadora: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Sub-coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof. Marcos José Burle Aguiar

Prof^a. Maria Cândida FerrarezBouzada Viana

Representante discente: Maria de Lourdes Melo Baeta

*Para os meus pais, para a Sis e para o
Vinícius, por estarem sempre comigo.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por serem meus maiores incentivadores.

À Sis, por me mostrar que as coisas podem ser mais simples.

Ao Vinícius, pelo amor e por ter “agüentado firme”.

À minha família, por meus melhores momentos.

À Prof^a. Eleonora pela confiança e incentivo

A Prof^a. Ana Cristina pela colaboração e por me ajudar a manter o foco

Aos colegas do GRIM pela convivência sempre agradável e por serem os responsáveis por me despertar para a pesquisa, em especial ao Prof. Penido pelo exemplo de profissional que quero seguir.

À Nadine e Fabiana pela ajuda na coleta dos dados

Aos “amigos médicos” por estarmos caminhando sempre juntos e pelo incentivo que a conquista de cada um representou para mim.

Às amigas da escola, por serem minhas irmãs escolhidas.

Aos colegas da diálise por tornarem o trabalho mais leve.

Aos pacientes, motivo maior deste trabalho

NOTA EXPLICATIVA

A apresentação da presente dissertação foi organizada sob a forma de artigos científicos, de acordo com a resolução 03/2010, aprovada pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, disponível em http://www.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos/2010/Resolucao3-2010.pdf.

O primeiro artigo consiste em uma revisão da literatura, no qual são discutidos aspectos principais, achados recentes e controvérsias sobre os fatores preditivos da sobrevida do enxerto renal em pacientes pediátricos. O segundo artigo descreve o curso clínico das crianças e adolescentes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre 2000 e 2011 e os principais fatores preditivos da sobrevida do enxerto nestes pacientes.

As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada artigo ou seção, conforme as normas de Vancouver (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication –www.ICMJE.org).

“- Este nosso rapazinho tem a vista curta.
Espera aí, Miguilim...

E o senhor tirava os óculos e punha-os
em Miguilim com todo o jeito.

-Olha, agora!

Miguilim olhou. Nem não podia acreditar!
Tudo era uma claridade, tudo novo e lindo
e diferente, as coisas, as árvores, as
caras das pessoas.”

João Guimarães Rosa, *Campo Geral*, in
Manuelzão e Miguilim, 1964.

RESUMO:

O transplante renal é considerado o tratamento de escolha para doença renal crônica terminal na infância. Neste estudo, avaliamos retrospectivamente 64 pacientes submetidos a 66 transplantes renais entre 2000 e 2011, no Hospital das Clínicas da UFMG. A idade média destas crianças foi de $10,5 \pm 3,9$ anos (2,6 – 16,7 anos). A principal etiologia da DRC foram as nefro-uropatias hereditárias (32,8%) e em 10,8% dos casos não foi possível estabelecer o diagnóstico da doença de base. Foram realizados 6 transplantes preemptivos (9,1%) e o tempo médio de diálise antes do transplante foi de $36,5 \pm 25,5$ meses (2-116 meses). Em 57,6% dos casos foram utilizados doadores falecidos e o tempo médio de isquemia fria foi de $22,2 \pm 6,3$ horas (13-41 horas). Ocorreu função retardada do enxerto em 22,7% dos transplantes (15/66). Identificamos uma melhora do peso, estatura e índice de massa corporal no primeiro ano pós-transplante ($p < 0,05$) e apenas da estatura do primeiro para o quinto ano ($p = 0,007$). Foi diagnosticada hipertensão arterial em 65,6% dos pacientes, com bom controle com uso de anti-hipertensivos em 93,1%. Os valores médios de creatinina aumentaram significativamente entre o primeiro, o quinto e o décimo ano ($p < 0,05$). A TFG estimada não apresentou diferença estatística entre o primeiro e quinto ano, mas houve redução significativa no décimo ano após o transplante. Doze pacientes perderam o enxerto (19,7%). A sobrevida média do enxerto renal foi estimada em 9,2 anos, sendo a sobrevida com 1, 5 e 10 anos, 91,7%, 81,2% e 75,6% respectivamente. A sobrevida média dos pacientes com 1, 5 e 10 anos foi de 98,3%, 95,8% e 92,8%. Não encontramos diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto em relação ao tipo de doador: vivo vs falecido ($p = 0,56$), à faixa etária do receptor ($p = 0,48$), presença de hipertensão arterial ($p = 0,63$), presença de mais que 3 incompatibilidades do HLA vs menos que 3 ($p = 0,89$) e do transplante preemptivos precedido por diálise ($p = 0,97$). Foi identificada associação negativa entre a sobrevida do enxerto e os seguintes fatores (teste de log-rank): tempo de isquemia fria superior a 24 horas ($p = 0,042$), presença de função retardada do enxerto ($p = 0,028$), presença de rejeição aguda precoce ($p = 0,05$) ou tardia ($p = 0,046$) e creatinina sérica superior a 1mg/dl ao término do primeiro ano de transplante ($p < 0,001$). Encontramos ainda como variáveis associadas à progressão para DRC estágio 3 a presença de rejeição aguda, a necessidade de diálise no pós-transplante e o tempo de isquemia fria superior a 24

horas. Concluímos então que a sobrevida do enxerto e das crianças transplantadas foi semelhante ao descrito na literatura embora haja necessidade da atuação da equipe transplantadora para reduzir o tempo de isquemia fria minimizando a função retardada do enxerto, ações que podem melhorar a sobrevida do enxerto.

Palavras chave: transplante renal pediátrico; sobrevida do enxerto; fatores de risco

ABSTRACT

Renal transplantation is the treatment of choice for children with end-stage renal disease (ESRD). In this study, we retrospectively analyzed data of 64 pediatric patients undergoing 66 kidney transplants between 2000 and 2011, at Hospital das Clínicas – UFMG. The mean age at transplantation was $10,5 \pm 3,9$ years (2,6-16,7 yrs). The most common etiology of ESRD was hereditary nephropathies (32,8%) and the etiology was unknown in 10,8%. Six patients (9,1%) were transplanted preemptively and the mean duration of dialysis before transplantation was $36,5 \pm 25,5$ months (2-116 months). Of all transplants, 57,6% were from deceased donors and mean cold ischemia time was $22,2 \pm 6,3$ hours (13-41 hrs). Delayed graft function occurred in 22,7% of the transplants (15/66). We identified an improvement of weight, height and body mass index within the first year after transplantation ($p < 0,05$) and only of height from the first to the fifth year ($p = 0,007$). Hypertension was diagnosed in 65,6% of patients with good control with the use of antihypertensive drugs in 93,1%. The mean values of creatinine increased significantly between the first, fifth and tenth year ($p < 0,05$). The estimated GFR showed no statistical difference between the first and fifth years, but significant reduction was observed in the tenth year after transplantation. Twelve patients lost their grafts (19,7%). The estimated median graft survival was 9,2 years and graft survivals at 1,5 and 10 years were 91,7%, 81,2% and 75,6%, respectively. Overall 1, 5 and 10 years patient survival was 98,3%, 95,8% and 92,8%. We found no statistically significant difference in graft survival in relation to the type of donor - live vs deceased ($p = 0,56$), to the age of the recipient ($p = 0,48$), to the presence of hypertension ($p = 0,63$), to the presence of more than three HLA mismatches ($p = 0,89$) and to preemptive vs post-dialysis transplant (0,97). Poorer graft survival was observed with cold ischemia time exceeding 24 hours ($p = 0,042$), delayed graft function ($p = 0,028$), early and late acute rejection ($p = 0,05$ and $p = 0,046$) and serum creatinine greater than 1mg/dl at the end of first year of transplantation ($p < 0,001$). We also found as variables associated with progression to CKD stage 3 the presence of acute rejection, the need for post-transplant dialysis and cold ischemia time superior to 24 hours. We conclude that graft and patients survival were similar to that published in the literature although there is a need for the transplant team to make an extra effort in order to reduce cold ischemia time, minimizing delayed graft function, actions that can improve graft survival.

Keywords: pediatric kidney transplant; graft survival; risk factors

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANZDATA	<i>Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry</i>
CICr	Clearance de creatinina
CMV	Citomegalovírus
Cr	Creatinina
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
DP	Desvio-padrão
FI/AT	Fibrose Intersticial e Atrofia Tubular
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
IMC	Índice de Massa Corporal
IC	Intervalo de Confiança
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDL	Low-density Lipoprotein
M-Tor	Mammalian Target of Rapamycin
NAPRTCS	<i>North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies</i>
NCHS	<i>National Center of Health Statistics</i>
NTA	Necrose Tubular Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>

PTHi	Paratormônio – molécula intacta
ROS	ReactiveOxygenSpecies
RR	Risco Relativo
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNOS	<i>United Network of Organ Sharing</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Principais fatores envolvidos na sobrevida do enxerto renal

Figura 2: Pacientes elegíveis, incluídos e excluídos

Figura 3: Taxa de filtração glomerular estimada com 1, 5 e 10 anos após o transplante renal

Figura 4: Sobrevida do enxerto – tipo de doador

Figura 5: Sobrevida do enxerto – faixa etária do receptor

Figura 6: Sobrevida do enxerto – tempo de isquemia fria

Figura 7: Sobrevida do enxerto – função retardada do enxerto

Figura 8: Sobrevida do enxerto – rejeição aguda precoce

Figura 9: Sobrevida do enxerto – rejeição aguda tardia

Figura 10: Sobrevida do enxerto – Cr após 1 ano de transplante

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sobrevida do enxerto na literatura

Tabela 2: Características clínicas gerais

Tabela 3: Evolução dos dados antropométricos

Tabela 4: Evolução laboratorial

Tabela 5: Variáveis associadas à progressão para DRC estágio 3

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO
2. REVISÃO DA LITERATURA
 - 2.1. INTRODUÇÃO**
 - 2.2. SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL**
 - 2.3. FATORES PREDITIVOS DA SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL**
 - 2.3.1. Tipo de doador*
 - 2.3.2. Idade do doador*
 - 2.3.3. Idade do receptor*
 - 2.3.4. Transplante preemptivo*
 - 2.3.5. Função retardada do enxerto e tempo de isquemia fria*
 - 2.3.6. Compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos (HLAs)*
 - 2.3.7. Hipertensão arterial*
 - 2.3.8. Rejeição aguda*
 - 2.3.9. Adesão*
 - 2.4. CONCLUSÕES**
3. OBJETIVOS
 - 3.1. OBJETIVO GERAL
 - 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
4. PACIENTES E MÉTODOS
 - 4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
 - 4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
 - 4.3. ASPECTOS ÉTICOS
 - 4.4. PROTOCOLO DO ESTUDO
 - 4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA
- 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**
 - 5.1. RESUMO**
 - 5.2. INTRODUÇÃO**
 - 5.3. PACIENTES E MÉTODOS**
 - 5.4. RESULTADOS**
 - 5.4.1. Características clínicas gerais*
 - 5.4.2. Avaliação pré-transplante*
 - 5.4.3. Características gerais do transplante renal*

5.4.4. Evolução do pós-transplante renal

5.4.5. Evolução do peso e estatura

5.4.6. Evolução dos parâmetros laboratoriais

5.4.7. Análise de sobrevida

5.5. DISCUSSÃO

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) na criança apresenta elevada morbimortalidade e, apesar dos progressos nas diferentes modalidades de terapia de substituição renal, seus portadores apresentam taxas de mortalidade cerca de 30 vezes maiores que outras crianças da mesma faixa etária^{1,2}. Nas últimas décadas, com os avanços alcançados no campo dos imunossupressores, aprimoramento da técnica cirúrgica e dos cuidados no pré, per e pós-operatório, o transplante renal transformou-se no tratamento de escolha para a DRC terminal de crianças e adolescentes³⁻⁵. Crianças submetidas ao transplante apresentam maior sobrevida^{2,6,7}, melhor qualidade de vida⁸, melhor desenvolvimento neurocognitivo⁹ e ganho pômdero-estatural¹⁰ quando comparadas àquelas em diálise.

Vários fatores já têm papel reconhecido na sobrevida do enxerto renal. Características específicas do doador, do receptor, da compatibilidade entre eles, do próprio ato cirúrgico e ocorrência de certas intercorrências precoces e tardias influenciam a curto e a longo prazo a sobrevida do enxerto e do próprio paciente¹¹⁻¹².

O transplante renal pediátrico apresenta características únicas, distintas daquelas observadas em adultos, apresentando desafios específicos. A maior dificuldade técnica, a resposta imune mais robusta, o metabolismo e efeitos colaterais dos imunossupressores no crescimento e desenvolvimento fazem com que a avaliação destas especificidades seja de fundamental importância¹³.

Apesar do reconhecimento do transplante renal como o melhor tratamento para a doença renal crônica terminal infantil e da identificação de vários fatores determinantes de seu sucesso, o acompanhamento destes pacientes ainda é desafiador. O conhecimento adequado das características da população de crianças transplantadas bem como das variáveis que estejam interferindo no sucesso do transplante em cada centro transplantador é fundamental para a particularização das condutas e análise críticas dos resultados obtidos.

O objetivo deste trabalho foi apresentar os resultados do programa de transplante renal pediátrico do Hospital das Clínicas da UFMG, entre 2000 e 2011, descrevendo a evolução dos pacientes transplantados e tentando identificar fatores que possam ter influenciado na sobrevida do enxerto dessas crianças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U S Renal Data System, USDRS. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States. National Institute of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda. MD. 2010.
2. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004 Jun; 350(26): 2654-62.
3. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, et al. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2003 Aug; 7(4): 321-35.
4. Englund MS, Berg UB, Bohlin AB, et al. Ten years' experience of renal transplantation in children in the cyclosporine era. *Transplantation* 1993 Nov; 56(5): 1124-30.
5. Melter M, Briscoe DM. Challenges after pediatric transplantation. *Semin Nephrol* 2000 Mar; 20(20): 199-208.
6. Chantler C, Carter JE, Bewik M, et al. 10 Years' experience with regular haemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Child* 1980 Jun; 55(6): 435-45.
7. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, et al. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002 Aug; 141(2): 191-7.
8. Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol* 2006 Jun; 21(6): 846-50.
9. Groothoff JW, Grootenhuis MA, Offringa M, et al. Social consequences in adult life of end-stage renal disease in childhood. *J Pediatr* 2005 Apr; 146(4):512-7.
10. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int.* 2004; 66:792-800.
11. Gjertson DW, Cecka JM. Determinants of long-term survival of pediatric kidney grafts reported to the United Network for Organ Sharing kidney transplant registry. *Pediatr Transplant* 2001 Feb; 5(1):5-15.
12. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, et al. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005 Aug; 80(4):466-70.
13. Salvatierra O, Alexander SR, Krenski AM. Pediatric kidney transplantation at Stanford. *Pediatr Transplant* 1988; 2:165-76.

2. REVISÃO DA LITERATURA

FATORES PREDITIVOS DA SOBREVIDA DO ENXERTO NO TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Mariana Guerra D. R. Lima¹, Ana Cristina Simões e Silva¹, Eleonora Moreira Lima¹

¹Unidade de Nefrologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Palavras-chave: Sobrevida do enxerto renal, transplante renal pediátrico, fatores preditivos

Conflito de interesses: nenhum

Correspondência:

Eleonora Moreira Lima, MD, PhD

Rua Piauí, 933/501

30150-320

Belo Horizonte – Minas Gerais

Email: eleonoralima@uol.com.br

2.1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica terminal é uma afecção rara, mas importante na infância, e é causa significativa de mortalidade e morbidade na faixa etária pediátrica¹. Acomete entre 5 a 10 crianças por milhão a cada ano e estas apresentam mortalidade cerca de 30 vezes maior que crianças saudáveis da mesma idade². Apesar da melhora da sobrevida nas últimas décadas e da melhora nas técnicas de diálise e do tratamento da anemia e doença óssea, o transplante renal é o tratamento de escolha para esta população. Crianças transplantadas apresentam maior sobrevida²⁻⁴, qualidade de vida superior^{5,6}, melhor crescimento^{7,8} e desenvolvimento⁹ e melhor controle metabólico em relação às crianças submetidas a procedimento dialítico.

Nas experiências iniciais, poucas informações pediátricas específicas estavam disponíveis, e os procedimentos eram guiados essencialmente a partir dos estudos em adultos. Apesar dos resultados relativamente positivos, haviam questões importantes que não eram consideradas, como a resposta imune peculiar, diferenças no metabolismo de drogas e seus efeitos colaterais no organismo em crescimento¹⁰, diferença no impacto da reperfusão do órgão, além dos aspectos relacionados ao crescimento e desenvolvimento somático e neurocognitivo¹¹⁻¹³. Posteriormente foram surgindo estudos de diversos centros transplantadores e mais tarde, diante da necessidade de amostras maiores, foram se organizando os grandes registros, com bancos de dados multicêntricos, por vezes incluindo pacientes de diversos países^{1,14,15}.

Atualmente, já se tem corpo considerável de informações, que permitiram a identificação de uma série de fatores que interferem na evolução do transplante renal pediátrico. Desta maneira, importantes avanços no manejo dos pacientes no pré, per e pós-operatório, o surgimento de novos imunossuppressores e o aprimoramento da técnica cirúrgica, têm garantido uma melhora considerável na sobrevida do paciente e do enxerto¹¹.

O objetivo deste artigo é revisar os principais fatores imunológicos e não-imunológicos que se associam à sobrevida do enxerto, com ênfase nos estudos que abordaram a população pediátrica.

2.2. SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL

Têm-se observado melhora indiscutível na sobrevida do enxerto renal e das crianças submetidas ao transplante, nas últimas décadas.

O NAPRTCS de 2010 mostrou tendência linear de aumento da sobrevida do enxerto com o passar dos anos, passando de 89,4% com 1 ano após o transplante, na coorte transplantada entre 1987-1990 para 96,5% naquela entre 2003-2010 ($p < 0,001$), com doadores vivos e de 75,1% para 95,1% com doadores falecidos^{11,14}. Rees et al¹⁶ relataram resultado semelhante no seguimento de 300 crianças inglesas transplantadas entre 1973 e 2000, encontrando como principal fator preditivo da sobrevida do enxerto, em análise multivariada, a década na qual foi realizado o transplante. Rosati et al no Chile¹⁷ e Abe et al no Japão¹⁸ também descreveram melhora similar da sobrevida do enxerto a partir da década de 90.

O aumento da sobrevida do enxerto renal observado ao longo do tempo coincide com a introdução de agentes imunossupressores mais potentes, como os inibidores da calcineurina, e com o uso mais freqüente de indução, com inibidores da IL-2^{11,13,16,19}. Com esses avanços, conseguiu-se diminuição na incidência de rejeição aguda, que passou de 71% no primeiro ano pós-transplante, em 1987 para 49% em 1997, com doadores vivos²⁰. Além disso, nas últimas décadas houve também melhora da técnica cirúrgica empregada, permitindo maior sobrevida nos receptores menores que cinco anos¹¹, e em alguns centros, observou-se também melhora da sobrevida relacionada ao aumento da proporção de doadores vivos¹⁶. Embora se esteja transplantando, cada vez mais crianças com co-morbidades complexas e mais jovens, o resultado final certamente aponta por uma melhora consistente na sobrevida do enxerto e dos pacientes pediátricos transplantados ao longo das últimas décadas.

Atualmente, a sobrevida do enxerto renal para doadores vivos, varia em torno de 96-88% com um ano e 89-67% com cinco anos e para doadores falecidos de 92-86% e 69-65%. A tabela 1 sumariza estes achados.

Tabela 1: Sobrevida do enxerto renal nos diversos relatos da literatura

Sobrevida do enxerto	1 ano	5 anos	10 anos
NAPRTCS ¹⁴ (2010)	DV 93,6% DF 87,3%	DV 82,6% DF 69,7%	- -
OPTN ²¹ (2010)	DV 96,3% DF 93,3%	DV 81,4% DF 68,8%	DV 64% DF -
ANZDATA ¹⁵ (2010)	89-96%	80-88%	-
Registro Latino-americano ²² (2004-2008)	DV 96% DF 92%	DV 89% DF 76%	- -
Rees et al (Inglaterra) ¹⁶ (1973-2000)	- -	DV 87% DF 66%	DV 54% DF 51%
Z-Xian et al (China) ²³ (1985-2001)	96,3%	81,5%	66,7%
Rajamanickam et al (Índia – Vellore) ²⁴ (1991-2005)	98%	84%	79%
Vasudevan et al (Índia – Bangalore) ²⁵ (2000-2007)	94%	82%	-
Rosati et al (Chile) ¹⁷ (1989-2002)	DV 88% DF 86%	DV 76% DF 68%	- -
Otukesh et al (Irã) ²⁶ (1985-2003)	88,8%	67%	43%
Sözen et al (Turquia) ²⁷ (1975-2004)	DV 91% DF 92%	DV 67% DF 65%	- -
El-Husseini et al (Egito) ²⁸ (1976-2004)	93%	75%	-
Garcia et al (Brasil - Porto Alegre) ²⁹ (1977-2005)	90%	72%	59%
Abbud-Filho et al (Brasil - S. José Rio Preto) ³⁰ (1980-2003)	71%	57%	-
Abe et al (Japão) ¹⁸ (1972-2004)	-	76%	65%
Sumboonnanonda et al (Tailândia) ³¹ (1996-2006)	98%	84%	-
Groothoff et al (Bélgica) ³² (1980-2000)	-	74%	56%
Muneeruddin et al (EUA – Miami) ³³	97%	81%	68%

(1985-2005)			
Mehrabi et al (Alemanha-Heidelberg) (1990-2003) ³⁴	82,5%	82,5%	-
Allain-Launay et al (França) – 1995-2005 ³⁵	94%	86%	78%

Legenda: DV: doador vivo; DF: doador falecido.

2.3. FATORES PREDITIVOS DA SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL

2.3.1. Tipo de doador

O transplante renal utilizando doadores vivos apresenta benefício na sobrevida do órgão, quando comparado com aqueles utilizando doadores falecidos. A sobrevida do enxerto para doadores vivos com um ano de transplante foi de 93,6% e com 5 anos é de 82,6%, já para doadores falecidos é de 87,3% e 69,7%, respectivamente¹⁴(NAPRTCS; 2010). O mesmo foi observado no Registro Latino-americano (96% e 89% vs 92% e 68%)²², e em vários estudos de centros transplantadores ao redor do mundo. Gjertson et al, analisando transplantes pediátricos registrados no UNOS entre 1987 e 1998, também referiram melhora da sobrevida com doadores vivos em relação a doadores falecidos com um e cinco anos pós-transplante ($p < 0,0001$)³⁶. No entanto, alguns estudos têm apontado para uma melhora mais expressiva na sobrevida do enxerto renal nos transplantes com doadores falecidos, provavelmente secundária ao avanços na imunossupressão, diminuindo a ocorrência de rejeição aguda. Desta forma, a sobrevida a curto prazo destes têm se aproximado da observada com doadores vivos¹¹.

Em decorrência da recomendação para a utilização de doadores vivos no transplante renal pediátrico a proporção da utilização desses doadores tem aumentado em vários centros^{10,12,16,36-38}. Entretanto, no contexto de doenças com alto risco de recorrência no enxerto, como a GESF, a oxalose e síndrome hemolítico-urêmica atípica, deve-se priorizar o doador falecido, já que o benefício da doação intervivos é perdido³⁹.

As vantagens da utilização do doador vivo advém tanto de fatores pré, como per e pós-operatórios. Um fator positivo está na maior possibilidade de se realizar o transplante preemptivo, sendo possível a escolhido melhor momento para a realização do procedimento, já que não há necessidade de espera em fila única. A possibilidade de programação da melhor data para o procedimento também

minimiza o impacto social, acadêmico e financeiro do transplante¹⁰. Além disso, no caso de doadores vivos relacionados, especialmente pais, têm-se uma melhor compatibilidade do HLA (antígeno leucocitário humano)^{40,41}.

Por outro lado, no caso de doadores falecidos, fatores não-imunológicos relacionados ao processo de morte cerebral, como liberação de catecolaminas endógenas e ativação de cascata inflamatória podem levar a isquemia tissular e posteriormente lesão de isquemia-reperfusão, além das alterações inflamatórias que predisõem à posterior transformação fibrótica e à uma maior resposta imunogênica do receptor após o transplante do órgão. Considerando-se então a qualidade do órgão, rins retirados de doadores falecidos são expostos a uma série de variáveis relacionadas ao próprio processo de morte e, posteriormente, ao período de isquemia fria, que podem impactar negativamente na sobrevida do enxerto, aumentando o risco de função retardada do enxerto e de rejeição aguda^{42,43}.

2.3.2. Idade do doador

Diante da insuficiência de órgãos para suprir a demanda de crianças com indicação de transplante renal, têm-se estudado o impacto da utilização de doadores (especialmente falecidos) em extremos de idade (<5 anos ou >50 anos) com o intuito de aumentar o pool de possíveis doadores.

A utilização de doadores com idade mais avançada tem se associado a uma pior sobrevida do enxerto, principalmente quando doador falecido. Dale-Shall et al estudaram os registros pediátricos da base de dados da OPTN no período de 1994 a 2005 (7291 transplantes) e observaram que a utilização de doadores falecidos com idade superior a 50 anos foi importante preditor de pior função renal e pior sobrevida do enxerto e que o transplante com doadores vivos com idade superior a 55 anos se equipara ao realizado com doadores falecidos, ou seja, há uma perda do potencial benefício de se utilizar doadores vivos⁴⁴. Keith et al relataram que a sobrevida do enxerto começa a declinar com doadores a partir da idade de 40 anos de idade e tal efeito foi observado para todas as faixa etárias de receptores⁴⁵. Cassini et al também mostraram resultados semelhantes, nos quais transplantes com doadores com mais de 40 anos apresentaram sobrevida média do enxerto significativamente mais curta (66,46 meses vs 143,30 meses, $p=0,005$)⁴⁶. Têm-se aventado uma série de

possíveis razões para este efeito deletério da idade do doador, entre elas o próprio efeito do envelhecimento nos compartimentos vasculares, tubulares e glomerulares do rim⁴⁴, uma maior susceptibilidade à lesão de isquemia-reperfusão⁴⁷, uma maior incidência de função retardada do enxerto⁴⁸ e maior imunogenicidade, e conseqüente maior incidência de rejeição aguda⁴⁹. Dado que receptores jovens podem ter muitos anos de vida pela frente, recomenda-se evitar doadores acima de 55 anos nesta população, na tentativa de não submetê-los a um transplante cuja sobrevida pode ser reduzida, para evitar a sensibilização, que torna um transplante seguinte mais difícil e com mais riscos^{45,46,50}.

O transplante utilizando doadores com menos de 5 anos de idade também encontra uma série de obstáculos e ainda é pouco freqüente na maioria dos centros ainda esteja crescendo sua realização^{14,23,33,51}. Relatos das décadas de 80 e 90 foram desencorajadores, mostrando pior sobrevida e maior índice de complicações tais como disfunção primária do enxerto e trombose vascular^{52,53}. Contudo, relatos mais recentes da literatura são mais otimistas. Moudgil et al analisaram crianças norte-americanas transplantadas, através do registro NAPRTCS, e identificaram sobrevida do enxerto renal com um, dois e três anos sem diferença estatisticamente significativa entre os transplantes utilizando doadores entre 6-35 anos e aqueles com doadores menores que cinco anos. Também não encontraram diferença no TFG estimado após três anos de transplante ($p=0,139$). Não obstante, a frequência de disfunção primária do enxerto foi significativamente maior (3,7% vs 0,3%)⁵⁴. Sánchez-Fructuoso et al também relataram sobrevida do enxerto a curto e longo prazo comparável à obtida com doador adulto, apesar da alta incidência de complicações vasculares⁵⁵. Kayler et al mostraram resultados igualmente promissores, com prejuízo na sobrevida do enxerto apenas para doadores com peso inferior a 9kg, faixa de peso na qual os autores recomendam a utilização do enxerto em bloco⁵⁶. Conclui-se que ainda é necessário um aperfeiçoamento da técnica e da prevenção de disfunção primária, bem como das complicações trombóticas para utilização mais abrangente deste grupo de doadores, mas estes podem representar boa perspectiva para utilização futura.

Doadores em extremos de idade representam, nos dias de hoje, fator preditivo de pior sobrevida do enxerto renal, entretanto, diante da escassez de órgãos para atender a demanda atual de transplantes, podem futuramente se tornar

alternativa viável e relativamente segura para aqueles que não possuem possibilidade de doador vivo, visando reduzir o tempo de espera em fila única^{44,54,55,57}.

2.3.3. Idade do receptor

Historicamente, receptores muito jovens apresentavam pior sobrevida do enxerto, especialmente em decorrência de dificuldades técnicas e trombose vascular²⁰. Entretanto, com o aprimoramento técnico e do cuidado per e pós-operatório resultados semelhantes aos de outras faixas etárias têm, sido obtidos em alguns centros, especialmente com o uso preferencial de doadores vivos e do transplante preemptivo^{14,58,59}.

Alguns estudos também demonstram pior sobrevida do enxerto na faixa etária da adolescência⁶⁰, o que parece correlacionar-se com uma pior adesão ao tratamento imunossupressor⁶¹ e posteriormente à transição para a clínica de adultos⁶².

2.3.4. Transplante preemptivo

O transplante preemptivo, ou seja, sem período prévio de diálise, evita que o paciente e sua família passem pelos inconvenientes do procedimento dialítico, bem como reduz a morbi-mortalidade associada a ele, além de ser mais custo-efetivo. Assim sendo, tem-se recomendado o transplante preemptivo como estratégia de escolha para crianças portadoras de DRCT⁵⁸⁻⁶².

Inicialmente considerou-se que a não aderência ao tratamento imunossupressor poderia ser maior em pacientes que fizeram o transplante preemptivo e, portanto não passaram pela experiência dolorosa do tratamento dialítico⁶³. Porém estudos posteriores não confirmaram tal suspeita e hoje este argumento não tem sustentação na literatura para determinar se um paciente deve ou não ser considerado para o transplante renal^{19,61,64}.

No entanto, estudos sobre o benefício do transplante preemptivo na sobrevida do enxerto ainda não mostram resultados definitivos. Mahmoud et al não encontraram diferença na sobrevida do enxerto entre crianças submetidas ou não à diálise antes do transplante, mas nas últimas, houve necessidade significativamente

menor de hemotransfusão e menor incidência de hipertensão no pós-operatório⁵⁸. Vats et al em análise multivariada utilizando dados do NAPRTCS, relataram melhor sobrevida do enxerto no grupo submetido a transplante preemptivo apenas para doadores vivos⁶⁴. Cransberg et al analisando 1113 transplantes pediátricos realizados na comunidade do *Eurotransplant*, entre 1990 e 2000 descreveram sobrevida significativamente melhor, seis anos após transplante, nos pacientes não dialisados (82% vs 71%, $p=0,008$), mas esta vantagem desapareceu quando foi analisado apenas o período mais recente (1995-2000)⁶⁴. Postulou-se que este achado poderia ser consequência do aprimoramento técnico, especialmente dos esquemas de imunossupressão mais eficientes, apesar de ter sido detectado uma tendência a maior risco de rejeição aguda no grupo dialisado⁶¹. Mais recentemente Sinha et al também demonstraram que pacientes pediátricos submetidos a transplante preemptivo evoluíram menos frequentemente para doença renal crônica estágio 4 (3% vs 16%, $p=0,003$) e apresentavam melhores parâmetros clínico-laboratoriais relacionados à doença renal crônica (acidose, hipertensão arterial, anemia, macro ou microalbuminúria, cálcio, fósforo e paratormônio) quando comparados com crianças submetidas à diálise pré-transplante⁶².

Infelizmente esta opção não é sempre possível, em função do tempo de espera em fila única para doadores falecidos e do tempo de preparo pré transplante para doadores vivos, superior às necessidades da criança que evoluiu para DRC estágio V antes da disponibilidade de um doador. Mas, levando-se em conta principalmente o benefício em qualidade de vida e possíveis outros relacionados à não exposição ao procedimento dialítico, o transplante renal preemptivo deve ser, sempre que possível, a opção terapêutica de escolha para crianças que necessitam de terapia de substituição renal.

2.3.5. Função retardada do enxerto e tempo de isquemia fria

A função retardada do enxerto é comumente definida como a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante⁶⁵. Trata-se de fenômeno complexo, no qual estão envolvidos fatores do doador, mesmo antes da retirada do órgão (relacionados à morte cerebral e à idade do doador), fatores relacionados à preservação e implantação do órgão (tempo de isquemia fria), além de fatores imunológicos. Morfologicamente, apresenta-se como necrose tubular aguda (NTA),

com achados muito semelhantes aos descritos na NTA de rins nativos, podendo eventualmente associar-se achados de nefrotoxicidade, rejeição aguda e recorrência de doença de base precoce⁶⁶.

A função retardada do enxerto é uma complicação mais freqüente, ainda que não exclusiva, dos transplantes com doadores falecidos. O registro do NAPRTCS, descreveu uma incidência global de 12,7%, sendo a incidência de 5,6% para doadores vivos e 19,1% para falecidos⁶⁷. Entre os fatores de risco para a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante o tempo prolongado de isquemia fria aparece como o principal⁶⁷. Ojo et al⁶⁸ relataram aumento de 23% no risco de função retardada do enxerto para cada seis horas adicionais de isquemia fria ($p < 0,001$) e portanto um risco duas vezes maior quando este tempo é superior a 24 horas. Quiroga et al⁶⁹ também detectaram que o tempo de isquemia fria foi o principal preditor de função retardada do enxerto, descrevendo uma relação contínua, na qual cada aumento de uma hora corresponde a risco adicional.

Vários estudos têm confirmado a presença de função retardada do enxerto com fator preditivo independente da sobrevida do enxerto renal⁶⁷⁻⁶⁹. Tejani et al referiram pior sobrevida do enxerto em crianças que necessitaram de diálise, independente do tipo de doador (vivo ou falecido) um ano após o transplante ($p < 0,001$), mesmo após eliminar os pacientes com perda primária do enxerto⁶⁷. Os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente elucidados, mas a incidência maior de rejeição aguda no grupo com função retardada do enxerto parece ter papel importante. Contudo, a necrose tubular aguda pode estar associada a destruição de néfrons, predispondo à lesão por hiperfiltração da massa nefrônica remanescente²³. Também a lesão de isquemia-reperfusão, desencadeada pela liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), leva a lesão de membrana celular por peroxidação de lipídios, infiltração de leucócitos polimorfonucleares e maior expressão de moléculas de adesão⁷⁰.

O tempo de isquemia fria, além de relacionar-se diretamente com a função retardada do enxerto, tem sido identificado como fator preditivo independente da sobrevida do enxerto renal em alguns estudos, ainda que os resultados sejam conflitantes^{65,68,69,71}.

2.3.6. Compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos (HLAs)

Estudos pediátricos mostram que, assim como os adultos, crianças que recebem rins com uma melhor compatibilidade de HLA apresentam melhor sobrevida do enxerto renal^{19,72}. Tejani et al⁷² compararam crianças submetidas a transplante com doadores vivos, haploidênticos com crianças que receberam rins de doadores falecidos, mas com HLA A, B e Dr idênticos e constataram que ambos os grupos apresentavam taxas de rejeição semelhantes e função renal semelhante. A sobrevida com cinco anos não apresentou diferença estatística, mas o grupo com HLA idêntico apresentou tendência a melhor sobrevida do enxerto (90 vs 80%). Gjertson et al³⁶ também descreveram a compatibilidade do HLA A e B como determinantes da sobrevida do enxerto renal, mas apenas com um ano pós-transplante, não encontrando o mesmo efeito benéfico na referida sobrevida após cinco anos de transplante.

Todavia, estudos mais recentes têm tido dificuldades de confirmar a importância da compatibilidade do HLA sobre a sobrevida do enxerto^{73,74}. Têm-se especulado que, com o advento dos imunossupressores mais potentes, a busca por rins com melhor compatibilidade não levaria a grandes benefícios e que o maior tempo de espera em fila única, bem como um maior tempo de isquemia fria, aguardando rins alocados a maiores distâncias poderiam levar a prejuízos adicionais, que anulariam o benefício de uma melhor compatibilidade^{74,75}. Por outro lado, têm-se que considerar que crianças portadoras de DRC terminal submetidas a transplante renal muito provavelmente precisarão de um novo transplante posteriormente, na vida adulta e apesar de um possível efeito limitado na sobrevida do enxerto, a compatibilidade do HLA parece ter papel mais robusto na sensibilização desses pacientes⁷⁶. Portanto, tendo em vista a possibilidade de um segundo transplante, é possível que uma melhor compatibilidade do HLA entre doadores e receptores pediátricos tenha um papel importante na programação futura desta criança.

Tendo em vista o exposto acima, alguns autores têm então sugerido que deve-se buscar uma compatibilidade ótima do HLA, no entanto, sem que esta estratégia aumente significativamente o tempo de espera em lista dessas crianças, o que é importante principalmente para aquelas com fenótipos menos comuns⁷³.

2.3.7. Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é uma complicação frequente no pós-transplante⁷⁷. Uma série de variáveis estão envolvidas em sua patogênese no pós-transplante, entre elas, o uso de medicações imunossupressoras como os glicocorticóides e os inibidores da calcineurina, a disfunção do enxerto, a doença primária e a manutenção dos rins nativos, a presença de estenose de artéria renal no rim transplantado, além da ocorrência de rejeição aguda e crônica⁷⁸.

Tem sido demonstrado seu efeito deletério na sobrevida do enxerto em crianças transplantadas⁷⁹. Mitsnefes et al⁸⁰ relataram que para cada 10% de aumento na pressão sistólica um ano após transplante, dobra o risco de perda subsequente do enxerto e identificaram a hipertensão como fator preditivo independente da sobrevida do enxerto, no transplante renal pediátrico. El-Husseini et al²⁸ também relataram a presença de hipertensão arterial como fator preditivo independente da sobrevida do enxerto com cinco anos pós-transplante ($p=0,002$) em estudo que incluiu crianças e adolescentes submetidos a transplante com doador vivo²⁸.

Além dos seus efeitos deletérios no enxerto renal, a hipertensão arterial tem sido relacionada também a um aumento na morbimortalidade cardiovascular e, portanto, uma abordagem e tratamento agressivos têm sido preconizados⁸¹.

2.3.8. Rejeição aguda

A ocorrência de rejeição aguda relaciona-se a uma pior sobrevida do enxerto, podendo evoluir para perda imediata do mesmo, evento incomum desde o surgimento dos atuais imunossupressores⁸², ou contribuir para perda gradual de função, devido a lesão residual predispondo a progressão da fibrose intersticial/atrofia tubular (FI/AT)⁸³.

Alguns fatores de risco para rejeição aguda nos receptores pediátricos foram descritos⁸⁴. O tipo de receptor apareceu como o mais importante, com a utilização do doador vivo levando a taxas menores de rejeição. A época na qual o transplante foi realizado também relacionou-se com a ocorrência de rejeição aguda, com transplantes realizados antes da década de 90 tinham risco maior ($RR=2$, $p=0,03$), devido a diferenças no esquema de imunossupressão. Outros fatores de risco

encontrados foram o nível sérico de ciclosporina mais baixo e a realização de diálise antes do transplante (comparando-se com o transplante preemptivo)⁸⁵.

A ocorrência de episódios de rejeição aguda está relacionada a um aumento importante no risco de fibrose intersticial/atrofia tubular. Tejani et al⁸⁴ descreveram que um único episódio de rejeição aguda associou-se a um risco 3,1 vezes maior de FI/AT e que episódios subsequentes aumentavam ainda mais este risco. Uma vez que a FI/AT está intimamente relacionada à sobrevida a longo prazo do enxerto renal e que é responsável por parcela significativa de suas perdas, o papel da rejeição aguda em sua gênese tem importância fundamental na sobrevida do enxerto a longo prazo⁸³.

Sendo assim, a prevenção de episódios de rejeição aguda é estratégia importante para melhorar os desfechos do transplante renal pediátrico. Todavia, para tal efeito, seria necessária potencialização da terapia imunossupressora, que pode se associar a morbi-mortalidade proibitivas. Portanto, o desafio atual reside na elaboração de condutas que possam balancear estes efeitos, diminuindo o risco de rejeição com o mínimo de efeitos adversos⁸⁶.

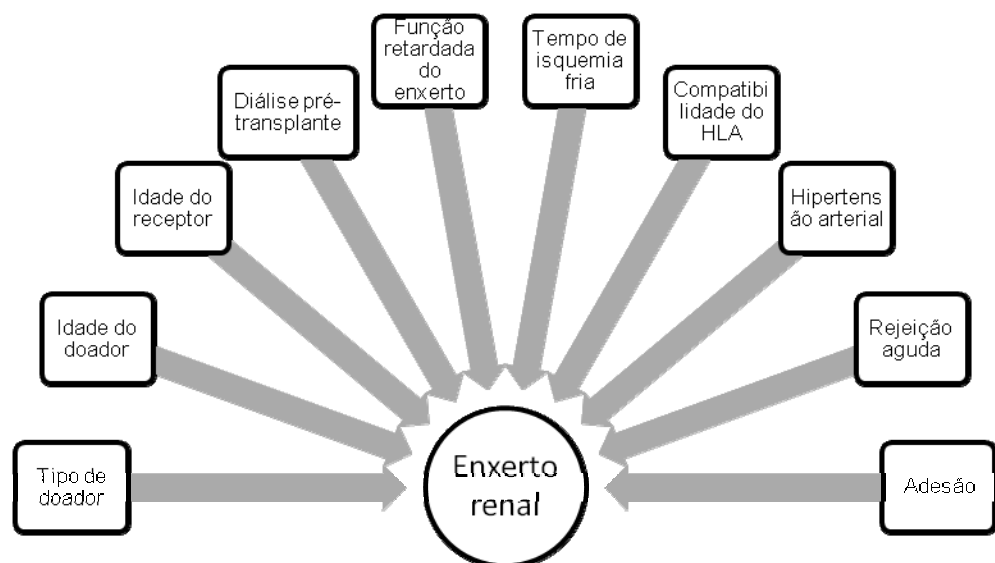
2.3.9. Adesão

A má adesão ao tratamento, especialmente aos imunossupressores, contribui para a ocorrência de rejeição aguda, bem como para a progressão da FI/AT, e desta forma acaba por interferir de forma negativa na sobrevida do enxerto renal⁸⁷⁻⁸⁹. Em revisão sistemática que incluiu 16 estudos, a frequência de má adesão variou de 5 a 70%, podendo esta ampla variação podendo ser atribuída às diferentes formas de avaliar este parâmetro nos estudos.

Dado o impacto observado na sobrevida e à sua alta prevalência, é importante identificar possíveis fatores associados à má-adesão ao tratamento, no transplante renal pediátrico. A maioria dos estudos enfatiza especialmente os fatores sócio-econômicos, tendo destaque como fatores de risco o baixo nível sócio-econômico, a presença de conflitos familiares e a falta de suporte dos pais e supervisão do uso dos remédios⁹⁰. Entre os fatores relacionados ao tratamento, citam-se o grande número de medicações, sua posologia e horários de tomada, o sabor e tamanho dos comprimidos, além de efeitos adversos estéticos⁸⁹. No que diz

respeito ao sistema de saúde, a comunicação adequada entre pais e equipe médica tem sido relatada como importante para garantir adesão do paciente e seus responsáveis. Outras condições associadas à não aderência são a presença de sintomas depressivos, o sentimento, por parte do paciente, de invulnerabilidade e um longo tempo de doença até o transplante. O tipo de doador (vivo ou falecido) e a presença ou não de período prévio em diálise mostraram resultados conflitantes na literatura⁸⁹.

Apesar das questões relacionadas à adesão ao tratamento serem uma preocupação relativamente recente, seu impacto no transplante renal já está bem estabelecido. Como a adesão é multifatorial, têm-se recomendado abordagem interdisciplinar, permitindo que o paciente e sua família tenham participação mais ativa no processo e que a equipe médica seja um instrumento deste



processo^{87,91}.

Figura 1: Principais fatores envolvidos na sobrevida do enxerto renal

Conclusões

O transplante renal é o tratamento de escolha para a doença renal crônica na infância e vários fatores já foram identificados como determinantes da sobrevida do enxerto. Esforços para atuar diretamente nestes fatores têm permitido melhorar esta sobrevida ao longo dos anos, ações que podem ser aperfeiçoadas a partir da identificação precoce de riscos, com seu melhor entendimento, abordagem também

precoce para minimizar os danos e garantir às crianças transplantadas uma maior e melhor sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U S Renal Data System, USRDS Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
2. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun;350(26):2654–62.
3. Chantler C, Carter JE, Bewick M, et al. 10 Years' experience with regular haemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Child* . 1980 Jun;55(6):435–45.
4. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, et al. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):191–7.
5. Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):846–50.
6. Groothoff JW, Grootenhuys MA, Offringa M, et al. Social consequences in adult life of end-stage renal disease in childhood. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):512–7.
7. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int*. 2004;66:792–800.
8. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatr. Nephrol*. 2010 Apr;25(4):739–46.
9. Qvist E, Pihko H, Fagerudd P, et al. Neurodevelopmental outcome in high-risk patients after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant*. 2002 Feb;6(1):53–62.
10. El-Mekresh MM. Renal Transplantation in Children. *BJU Int*. 2000;85:979–86.
11. Benfield MR, McDonald R a, Bartosh S, et al. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2003 Aug;7(4):321–35.

12. Salvatierra Jr O, Millan M CW. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15:208–17.
13. Melter M BD. Challenges after pediatric transplantation. *Semin Nephrol.* 2000;20:199–208.
14. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2010 - Annual Transplant Report. Em: https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf
15. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) - Registry 2010 Report. Em: http://www.anzdata.org.au/v1/report_2010.html.
16. Rees L, Shroff R, Hutchinson C, et al. Long-term outcome of paediatric renal transplantation: Follow-Up of 300 Children from 1973 to 2000. *Nephron Clin Pract.* 2007;105:c68–c76.
17. Rosati P, Pinto V, Delucchi a, et al. Pediatric renal transplantation: 13 years of experience--report from the Chilean Cooperative Multicenter Group. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1569–73.
18. Abe T, Ichimaru N, Kakuta Y, et al. Long-term outcome of pediatric renal transplantation: a single center experience. *Clin Transplant.* 2011;25(3):388–94
19. Ellis EN, Martz K, Talley L, et al. Factors related to long-term renal transplant function in children. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jul;23(7):1149–55.
20. Benfield MR, McDonald R, Sullivan EK, et al. The 1997 Annual Renal Transplantation in Children Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant.* 1999 May;3(2):152–67.
21. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN / SRTR 2010 Annual Data Report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Health.
22. Latin American Pediatric Nephrology Association (ALANEPE) and Latin American Registry of Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Latin American Registry of Pediatric Renal Transplantation 2004-2008. *Pediatr Transplant.* 2010 Sep 1;14(6):701–8.
23. Wu Z-X, Yang S-L, Wu W-Z, et al. The long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: a single-centre experience in China. *Pediatr Transplant.* 2008 Mar;12(2):215–8.
24. Chacko B, Rajamanickam T, Neelakantan N, et al. Pediatric renal transplantation--a single center experience of 15 yr from India. *Pediatr Transplant.* 2007 Dec;11(8):844–9.

25. Vasudevan A, Iyengar A, Jose B, et al. Pediatric renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2008 May;40(4):1095–8.
26. Otukesh H, Basiri A, Simfrosh N, et al. Outcome of pediatric renal transplantation in Labfi Nejad Hospital, Tehran, Iran. *Pediatr Nephrol.* 2006 Oct;21(10):1459–63.
27. Emiroğlu R, Moray G, Sevmiş S, et al. Long-term results of pediatric renal transplantation at one center in Turkey. *Transplant Proc.* 2005 Mar ;37(2):675–8.
28. El-Husseini AA, Foda MA, Shokeir AA, et al. Determinants of graft survival in pediatric and adolescent live donor kidney transplant recipients: a single center experience. *Pediatr Transplant.* 2005 Dec;9(6):763–9.
29. Garcia CD, Bittencourt VB, Tumelero A, et al. 300 pediatric renal transplantations: A single-center experience. *Transplant Proc.* 2006 Dec ;38(10):3454–5.
30. Abbud-Filho M, Ramalho HJ, Barberato JB, et al. Factors influencing the outcome of pediatric renal transplantation at a single center. *Transplant Proc.* 1998 Sep;30(6):2871.
31. Sumboonnanonda A, Lumpaopong A, Kingwatanakul P, et al. Pediatric kidney transplantation in Thailand: experience in a developing country. *Transplant Proc.* 2008 Sep;40(7):2271–3.
32. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, et al. Long-term follow-up of renal transplantation in children: A Dutch Cohort Study. *Transplantation.* 2004 Aug;78(3):453–60.
33. Muneeruddin S, Chandar J, Abitbol CL, et al. Two decades of pediatric kidney transplantation in a multi-ethnic cohort. *Pediatr Transplant.* 2010 Aug;14(5):667–74.
34. Mehrabi A, Kashfi A, Tönshoff B, et al. Long-term results of paediatric kidney transplantation at the University of Heidelberg: a 35 year single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jul;19 Suppl 4:iv69–74.
35. Allain-Launay E, Roussey-Kesler G, Ranchin B, et al. Mortality in pediatric renal transplantation: a study of the French pediatric kidney database. *Pediatr Transplant.* 2009 Sep;13(6):725–30.
36. Gjertson DW, Cecka JM. Determinants of long-term survival of pediatric kidney grafts reported to the United Network for Organ Sharing kidney transplant registry. *Pediatr Transplant.* 2001 Feb;5(1):5–15.
37. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, et al. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: A UNOS Analysis. *Transplantation.* 2005 Aug;80(4):466–70.

38. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2009 Mar;24(3):475–84.
39. Baum M a, Stablein DM, Panzarino VM, et al. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2001 Jan;59(1):328–33.
40. Shapiro R. Living donor kidney transplantation in pediatric recipients. *Pediatr Transplant*. 2006 Nov;10(7):844–50.
41. Torres MN, Román LE. Children as receptors of living donors. *Nefrología* □. 2010 Jan;30 Suppl 2:85–93.
42. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I, et al. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* □. 2001 Nov;12(11):2474–81.
43. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson Dw TS. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med*. 1995;333(6):333–6.
44. Dale-Shall AW, Smith JM, McBride MA, et al. The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009 Sep;13(6):711–8.
45. Keith DS. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr;15(4):1086–91.
46. Cassini MF, Cologna AJ, Tucci Jr S, et al. Why not to use kidney grafts from elderly donors. *Transplant Proc*. 2010;42:417–20.
47. Tullius SG, Reutzel-Selke A, Egermann F, Nieminen-Kelhä M, et al. Contribution of prolonged ischemia and donor age to chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Jul;11(7):1317–24.
48. Moreso F, Sero D, Gil-vernet S, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:930–5.
49. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* □. 2001 Jul;12(7):1538–46.
50. Pape L, Ehrich JHH, Offner G. Young for young! Mandatory age-matched exchange of paediatric kidneys. *Pediatr Nephrol*. 2007 Apr;22(4):477–9.
51. Hardy BE, Shah T, Cicciarelli J, et al. Kidney transplantation in children and adolescents: an analysis of United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc*. 2009 Jun;41(5):1533–5.

52. Ildstad ST, Tollerud DJ, Noseworthy J, et al. The influence of donor age on graft survival in renal transplantation. *J Pediatr Surg*. 1990 Jan;25(1):134–7; discussion 137–9.
53. Fine RN. Renal transplantation of the infant and young child and the use of pediatric cadaver kidneys for transplantation in pediatric and adult recipients. *Am J Kidney Dis*. 1988;12(1):1–10.
54. Moudgil A, Martz K, Stablein DM, et al. Good outcome of kidney transplants in recipients of young donors: a NAPRTCS data analysis. *Pediatr Transplant*. 2011 Mar;15(2):167–71.
55. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Pérez-Contín MJ, et al. Increasing the donor pool using en bloc pediatric kidneys for transplant. *Transplantation*. 2003 Oct;76(8):1180–4.
56. Kayler LK, Magliocca J, Kim RD, et al. Single kidney transplantation from young pediatric donors in the United States. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9(12):2745–51.
57. 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 Mar;12(3):589–97.
58. Chavers B, Najarian JS, Humar A. Kidney transplantation in infants and small children. *Pediatric Transplant*. 2007 Nov;11(7):702–8.
59. Garcia CD, Bittencourt VB, Pires F, et al. Renal transplantation in children younger than 6 years old. *Transplant Proc*. 2007 Mar;39(2):373–5.
60. Smith JM, Ho PLM, McDonald RA. Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatric Transplant*. 2002 Dec;6(6):493–9.
61. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, et al. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant*. 2005 Apr;5(4 Pt 2):843–9.
62. Koshy SM, Hebert D, Lam K, et al. Renal allograft loss during transition to adult healthcare services among pediatric renal transplant patients. *Transplantation*. 2009 Jun 15;87(11):1733–6.
63. Mahmoud A, Said MH, Dawahra M, et al. Outcome of preemptive renal transplantation and pretransplantation dialysis in children. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(5):537–41.
64. Asderakis A, Augustine T, Dyer P, et al. Pre-emptive kidney transplantation: the attractive alternative. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1799–803.
65. Sacca E HI. Pre-emptive Pediatric Renal Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2006;17(4):549–58.

66. Cransberg K, Smits JMA, Offner G, et al. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am J Transplant.* 2006 Aug;6(8):1858–64.
67. Sinha R, Marks SD. Comparison of parameters of chronic kidney disease following paediatric preemptive versus non-preemptive renal transplantation. *Pediatric Transplant.* 2010 Aug;14(5):583–8.
68. Fennell RS, Tucker C, Pedersen T. Demographic and medical predictors of medication compliance among ethnically different pediatric renal transplant patients. *Pediatric Transplant.* 2001 Oct;5(5):343–8.
69. Vats AN, Donaldson L, Fine RN. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in north american children: a NAPRTCS study. *Transplantation.* 2000;69:1414–9.
70. Halloran PF HL. Delayed Graft Function □: State of the Art , November 10-11,2000. Summit Meetong, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant.* 2001;1:115–20.
71. Solez K, Racusen LC OL. Morfologic differences between acute tubular necrosis in transplanted and native kidneys. In: *Acute renal failure: diagnosis, treatment and prevention.* 1991. p. 3–12.
72. Tejani a H, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, et al. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatric Transplant.* 1999 Nov;3(4):293–300.
73. Wolfe RA, Held PJ, Port FK, et al. Delayed Graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997;63(7):968–74.
74. Quiroga I, McShane P, Koo DDH, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol, Dial Transplant.* 2006 Jun ;21(6):1689–96.
75. Burns AT, Davies DR, McLaren AJ, et al. Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts. *Transplantation.* 1998;66(7):872–6.
76. Sáinz MM, Toro JC, Poblete HB, et al. Incidence and factors associated with delayed graft function in renal transplantation at Carlos Van Buren Hospital, January 2000 to June 2008. *Transplantation Proc.* 2009;41(6):2655–8.
77. Tejani a, Sullivan EK. Do six-antigen-matched cadaver donor kidneys provide better graft survival to children compared with one-haploidentical living-related donor transplants? A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatric Transplant.* 2000 May;4(2):140–5.
78. Opelz G, Döhler B. Pediatric kidney transplantation: analysis of donor age, HLA match, and posttransplant non-Hodgkin lymphoma: a collaborative transplant study report. *Transplantation.* 2010 Aug 15;90(3):292–7.

79. Gritsch HA, Veale JL, Leichtman AB, et al. Should pediatric patients wait for HLA-DR-matched renal transplants? *Am J Transplant*. 2008 Oct;8(10):2056–61.
80. Vu LT, Baxter-Lowe AL, Garcia JM, et al. HLA-DR matching in organ allocation: balance between waiting time and rejection in pediatric kidney transplantation. *Arch Surg*. 2011;146(7):824–9.
81. Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B, et al. A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation*. 2009;88:23–9.
82. Sinha MD, Kerecuk L, Gilg J, et al. Systemic arterial hypertension in children following renal transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb 10:1–10.
83. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2011 Jun;24(6):523–33.
84. Sorof JM, Sullivan EK, Tejani A, et al. Antihypertensive medication and renal allograft failure: a North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jun;10(6):1324–30.
85. Mitsnefes MM, Khuory PR. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr*. 2003;143:98–103.
86. Fellström B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs*. 2001 Jan;15(4):261–78.
87. Sindhi R, Ashokkumar C, Higgs BW. Cellular alloresponses for rejection-risk assessment after pediatric transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Oct;16(5):515–21.
88. Yates PJ, Nicholson ML. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transplant Immunol*. 2006 Nov;16(3-4):148–57.
89. Tejani A, Cortes LSD. Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation*. 1996;61(7):1054–8.
90. Matas a J. Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplant*. 2000 May;4(2):92–9.
91. Hocker B T. Treatment Strategies to minimize or prevent chronic allograft dysfunction in pediatric renal transplant recipients: an overview. *Pediatr Drugs*. 2009;11(6):381–96.
92. Garcia V, Bittar A., Keitel E, et al. Patient noncompliance as a major cause of kidney graft failure. *Transplant Proc*. 1997 Feb;29(1-2):252–4.
93. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, et al. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9(11):2497–504.

94. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, et al. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr Transplant*. 2009 Mar 31;14(5):603–13.
95. DiMatteo MR. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations. *Med Care*. 2004 Mar;42(3):200–9.
96. Delucchi A, Gutierrez H, Arrellano P, et al. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):3241–3.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever o curso clínico dos pacientes pediátricos transplantados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período entre janeiro de 2000 e outubro de 2011 e avaliar possíveis fatores que pudessem se relacionar com a sobrevida do enxerto renal.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes pediátricos submetidos a transplante renal no HC-UFMG.
- b) Descrever as principais intercorrências precoces e tardias ocorridas nessa população.
- c) Avaliar o crescimento dos pacientes transplantados, verificando se houve diferença nos escores-z de peso, estatura e índice de massa corporal após o transplante.
- d) Descrever as alterações laboratoriais ocorridas no período de seguimento quanto à função renal, metabolismo ósseo, perfil lipídico e bicarbonato sérico.
- e) Determinar as taxas de sobrevida do enxerto renal e dos pacientes pediátricos transplantados no serviço.
- f) Determinar e comparar as taxas de sobrevida do enxerto após dividir em subgrupos de acordo com o tipo de doador, faixa etária do receptor na ocasião do transplante, tempo de isquemia fria, ocorrência de função retardada do enxerto, presença de hipertensão arterial e seu controle, presença de rejeição aguda, transplante preemptivo ou não e número de incompatibilidades do HLA.
- g) Descrever a progressão para doença renal crônica estágio 3 e avaliar possíveis variáveis associadas a essa evolução.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional, de coorte retrospectivo, que avaliou os pacientes pediátricos (<18 anos) submetidos a transplante renal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), no período entre 01 de janeiro de 2000 e 31 de outubro de 2011. Esta amostra compreendia inicialmente 73 transplantes. O HC-UFMG é um hospital universitário, de cuidados terciários, que atende a população não apenas de Belo Horizonte, mas de todo o estado de Minas Gerais, sendo o principal centro transplantador pediátrico do estado.

4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas crianças e adolescentes que se submeteram a transplante renal no HC-UFMG no período estabelecido, desde que realizadas pelo menos duas consultas de seguimento ambulatorial no período pós-transplante. Os pacientes e/ou seus responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, concordando em participar do estudo.

4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que realizaram acompanhamento ambulatorial pós-operatório em outros centros (n=3), bem como aqueles que, apesar de realizarem o acompanhamento clínico no HC-UFMG, submeteram-se à cirurgia do transplante em outro hospital. Também foram excluídos pacientes cujos prontuários não puderam ser levantados devido a óbito ou perda de seguimento há mais de 10 anos (n=4).

Para as análises da evolução do transplante e análises de sobrevida, foram excluídas as crianças com perda precoce do transplante, cujo enxerto não apresentou sinais de funcionamento em nenhum momento da avaliação pós-cirúrgica (n=5).

4.3. ASPECTOS ÉTICOS

O Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG aprovou o estudo através do parecer ETIC 093.0.203.000-11 (ANEXO 1). Todos os pacientes e/ou seus responsáveis foram esclarecidos sobre a natureza do estudo por meio da leitura e

análise do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2) e assinatura do mesmo em caso de concordância.

4.4. PROTOCOLO DO ESTUDO

Foi realizada coleta de dados retrospectiva, através de análise de prontuários. Desde 2000 (período de início do estudo) os pacientes são submetidos a avaliação pré-transplante e acompanhamento clínico per e pós-transplante de acordo com protocolo elaborado no serviço (ANEXO 3).

O seguimento clínico das crianças foi inicialmente realizado com consultas médicas semanais, depois mensais e, após um ano de transplante, trimestrais. Os exames laboratoriais foram colhidos com esta frequência ou, de acordo com a necessidade clínica no laboratório do complexo hospitalar.

Todos os pacientes receberam ganciclovir profilático por três meses pós-transplante. A antigenemia para citomegalovírus foi realizada semanalmente no primeiro mês, mensalmente no segundo e terceiro mês, trimestralmente do quarto mês até o fim do primeiro ano e, a partir de então, semestralmente.

Inicialmente foram obtidos os dados de entrada dos pacientes (no momento do transplante): idade, sexo, raça, doença de base, tempo e modalidade de diálise, peso e estatura, tipo e idade do doador, número de transplantes, compatibilidades do HLA (antígenos leucocitários humanos), tempo de isquemia fria, droga utilizada na indução, sorologias para hepatites B e C, toxoplasmose, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr.

Para a análise da evolução dos pacientes, foi denominado período pós-transplante imediato aquele compreendido nos trinta dias após o procedimento. Foi avaliada a presença de função retardada do enxerto (definida como necessidade de diálise na primeira semana após o transplante), presença de complicações precoces (nos primeiros trinta dias) e tardias (após trinta dias), com ênfase na ocorrência de rejeição aguda (definida por qualquer aumento da creatinina sérica que tenha levado a uma decisão do médico assistente de iniciar terapêutica específica - pulsoterapia com corticosteróides - independente da confirmação por biópsia do enxerto), estenose de artéria renal, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (definida quando a média de três medidas, tomadas pelo mesmo examinados, em visitas diferentes,

utilizando equipamento e técnicas adequados foi superior ao percentil 95 para o sexo, estatura e idade do paciente¹), infecções viróticas, recidiva da doença de base e doença linfoproliferativa.

As biópsias dos enxertos foram realizadas na vigência de intercorrências clínicas e não de forma protocolar. Foi diagnosticada a presença de nefrotoxicidade quando o resultado anátomo-patológico descreveu achados típicos (fibrose em faixa associada à hialinização arteriolar). Foi considerada a presença de rejeição aguda os achados de infiltrado inflamatório focal ou difuso associado ou não à dissociação das células epiteliais tubulares (tubulites) e/ou da íntima ou de paredes arteriais (arterites íntimas) e infiltração celular nas alças capilares glomerulares (glomerulite), além de edema intersticial, necrose, trombose ou hemorragia. A fibrose intersticial/atrofia tubular, anteriormente conhecida como nefropatia crônica do enxerto, foi diagnosticada quando as alterações túbulo-intersticiais não puderam ser atribuídas a uma etiologia específica^{2,3}.

A imunossupressão inicial, de manutenção e eventuais mudanças efetuadas também foram registradas, bem como os motivos que levaram às conversões.

A adesão ao tratamento também foi avaliada através das anotações no prontuário e foi considerada inadequada quando descrita claramente em evolução médica.

Ainda na avaliação evolutiva, foram considerados semestralmente os dados antropométricos (peso e estatura), pressão arterial, creatinina, uréia, perfil lipídico (colesterol total, LDL e triglicérides), cálcio total, fósforo, magnésio, paratormônio (molécula intacta) e bicarbonato (dosado na gasometria venosa). As médias entre as duas medidas do ano foram consideradas para as análises.

O ritmo de filtração glomerular foi estimado com base na creatinina sérica, utilizando a fórmula de Schwartz⁴ até 18 anos de idade completos e, a partir daí, foi utilizada a fórmula de Cockcroft-Gault⁵.

Os dados antropométricos foram analisados através do escore-z de peso, estatura e índice de massa corporal, utilizando-se as referências da NCHS⁶ e OMS⁷.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis dependentes (desfechos) consideradas neste estudo foram a perda do enxerto, definida como retorno à diálise e/ou transplantectomia, óbito do paciente e, como desfecho intermediário foi considerado a evolução para doença renal crônica estágio 3^o.

As variáveis independentes (preditoras) analisadas foram o tipo de doador (vivo ou falecido), a idade do receptor, o transplante preemptivo, número de compatibilidades do HLA, tempo de isquemia fria, presença de função retardada do enxerto, presença de hipertensão arterial e seu controle e rejeição aguda precoce e tardia.

Foi elaborada planilha no SPSS, versão 17.0. Os resultados descritivos foram obtidos através de listagem e frequência (absoluta e relativa) e apresentados através de suas médias ou medianas, desvios-padrão, valores mínimos e máximos.

Os pressupostos de normalidade foram confirmados através do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors).

A evolução dos parâmetros laboratoriais foi comparada utilizando análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas e como análise *pos-hoc* o teste de Newman-Keuls de comparação múltipla.

As médias de escores-z de peso, estatura e IMC foram comparadas utilizando-se o teste T de Student.

As análises de sobrevida foram realizadas utilizando o método de Kaplan-Meier e as comparações dos subgrupos foram feitas através do teste de log-rank. Em todas as análises, o nível de significância considerado foi de 0,05.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114: 555-76.
2. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999 Feb;55(2):713–23.
3. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008 Apr ;8(4):753–60.
4. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine . *Pediatrics*. 1976 Aug;58(2):259-63.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31-41.
6. Center of Disease Control and Prevention - CDC. New growth charts 2000. Em <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
7. World Health Organization Child growth standards: WHO; 2006. Em <http://www.who.int/growthref/en/>
8. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*. New York, 2002: Guideline 1: Definition and Stages of Chronic Kidney Disease.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Curso clínico de uma coorte de pacientes pediátricos submetidos ao transplante renal: uma análise de sobrevida

Mariana Guerra D. R. Lima¹, Nadine Márcia de Faria¹, Fabiana Resende¹, Ana Cristina Simões e Silva¹, Eleonora Moreira Lima¹

1 Unidade de Nefrologia Pediátrica. Departamento de Pediatria. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Palavras-chave: Transplante renal pediátrico, sobrevida do enxerto renal

Conflito de interesses: nenhum

Correspondências:

Eleonora Moreira Lima, MD, PhD

Rua Piauí, 933/501

30150-320

Belo Horizonte – Minas Gerais

Email: eleonoralima@uol.com.br

5.1. RESUMO:

O transplante renal é considerado o tratamento de escolha para doença renal crônica terminal na infância. Neste estudo, avaliamos retrospectivamente 64 pacientes submetidos a 66 transplantes renais entre 2000 e 2011, no Hospital das Clínicas da UFMG. A idade média destas crianças foi de $10,5 \pm 3,9$ anos (2,6 – 16,7 anos). A principal etiologia da DRC foram as nefro-uropatias congênitas (32,8%) e em 10,8% dos casos não foi possível estabelecer o diagnóstico da doença de base. Foram realizados 6 transplantes preemptivos (9,1%); a maioria foi submetida a diálise pré transplante cujo tempo médio foi de $36,5 \pm 25,5$ meses (2-116 meses). Em 57,6% dos casos foram utilizados doadores falecidos e o tempo médio de isquemia fria foi de $22,2 \pm 6,3$ horas (13-41 horas). Ocorreu função retardada do enxerto em 15 transplantes (22,7%). Identificamos aumento do peso, estatura e índice de massa corporal no primeiro ano pós-transplante ($p < 0,05$) e apenas da estatura do primeiro para o quinto ano ($p = 0,007$). Foi diagnosticada hipertensão arterial em 65,6% dos pacientes, cujo controle foi atingido com uso de anti-hipertensivos em 93,1%. Os valores médios de creatinina aumentaram significativamente entre o primeiro, o quinto e o décimo ano ($p < 0,05$). A TFG estimada não apresentou diferença estatística entre o primeiro e quinto ano, mas houve redução significativa no décimo ano após o transplante. Doze pacientes perderam o enxerto (19,7%). A sobrevida média do enxerto renal foi estimada em 9,2 anos, sendo a sobrevida com 1, 5 e 10 anos, 91,7%, 81,2% e 75,6% respectivamente. A sobrevida média dos pacientes com 1, 5 e 10 anos foi de 98,3%, 95,8% e 92,8%. Não encontramos diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto em relação ao tipo de doador: vivo vs falecido ($p = 0,56$), à faixa etária do receptor ($p = 0,48$), presença de hipertensão arterial ($p = 0,63$), presença de mais que 3 incompatibilidades do HLA vs menos de 3 ($p = 0,13$) e do transplante preemptivos precedido por diálise ($p = 0,97$). Foi identificada associação negativa sobre a sobrevida do enxerto dos seguintes fatores (teste de log-rank): tempo de isquemia fria superior a 24 horas ($p = 0,03$), presença de função retardada do enxerto ($p = 0,05$), presença de rejeição aguda precoce ($p = 0,01$) ou tardia ($p = 0,001$) e creatinina sérica superior a 1mg/dl ao término do primeiro ano de transplante ($p < 0,001$). Encontramos ainda como variáveis associadas à progressão para DRC estágio 3 a presença de rejeição aguda, a necessidade de diálise no pós-transplante e o tempo de isquemia fria superior a 24

horas. Concluímos então que a sobrevida do enxerto e das crianças transplantadas foi semelhante ao descrito na literatura embora haja necessidade da atuação da equipe transplantadora para reduzir o tempo de isquemia fria minimizando a função retardada do enxerto, ações que podem melhorar a sobrevida do enxerto.

5.2. INTRODUÇÃO:

A doença renal crônica (DRC) na criança apresenta elevada morbimortalidade e, apesar dos progressos nas diferentes modalidades de terapia de substituição renal, seus portadores apresentam taxas de mortalidade cerca de 30 vezes maiores que outras crianças da mesma faixa etária^{1,2}. Nas últimas décadas, com os avanços alcançados no campo dos imunossuppressores, aprimoramento da técnica cirúrgica e dos cuidados no pré, per e pós operatório, o transplante renal tornou-se o tratamento de escolha para a DRC terminal de crianças e adolescentes³⁻⁵. O transplante proporciona maior sobrevida^{1,6,7}, melhor qualidade de vida^{8,9}, melhor performance escolar^{10,11} e ganho pômdero-estatural^{12,13} quando comparadas àquelas em diálise. Além disso, o transplante renal é uma opção de tratamento mais custo-efetiva em comparação às outras opções de terapia renal substitutiva^{14,15}.

Vários fatores têm importante papel na sobrevida do enxerto renal. Características específicas do doador, do receptor, da compatibilidade entre eles, relacionadas ao próprio ato cirúrgico e ocorrência de certas intercorrências precoces e tardias influenciam a curto e a longo prazo a sobrevida do enxerto e do próprio paciente¹⁶⁻²⁰.

Apesar do reconhecimento do transplante renal como o melhor tratamento para a doença renal crônica terminal infantil e do conhecimento de vários fatores determinantes de seu sucesso, o acompanhamento destes pacientes ainda é desafiador e o seguimento adequado desta população se faz necessário para o aperfeiçoamento contínuo da condução destes casos

O objetivo deste trabalho foi apresentar os resultados do programa de transplante renal pediátrico do Hospital das Clínicas da UFMG, descrevendo a evolução dos pacientes transplantados e tentando identificar fatores que possam ter influenciado na sobrevida do enxerto dessas crianças.

5.3. PACIENTES E MÉTODOS:

Foi realizado estudo observacional, de coorte retrospectivo, avaliando os pacientes pediátricos (< 18 anos) submetidos a transplante renal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período compreendido entre janeiro de 2000 e outubro de 2011.

Trata-se de hospital universitário, de cuidados terciários, que atende população não apenas de Belo Horizonte, mas de toda Minas Gerais, sendo o principal centro transplantador pediátrico do estado.

Foram excluídos os pacientes que realizaram o seguimento em outro centro, aqueles submetidos ao transplante em outro centro, mesmo que estejam em seguimento no HC-UFMG e aqueles com atendimento clínico inferior a duas consultas. Para a análise evolutiva, foram também excluídos os pacientes com perda precoce do enxerto (na primeira semana) e/ou disfunção primária do mesmo.

O seguimento clínico destes pacientes foi inicialmente realizado com consultas médicas mensais, depois bimestrais e, após um ano de transplante, trimestrais. Exames laboratoriais foram colhidos pelo menos com esta frequência, ou mais frequentes quando necessário, no laboratório do complexo hospitalar, de acordo com protocolo do serviço (Anexo 3). A antigenemia para citomegalovírus foi realizada semanalmente no primeiro mês pós-transplante, mensalmente no segundo e terceiro mês, trimestralmente do quarto mês até o fim do primeiro ano e, a partir de então, semestralmente e também por ocasião de intercorrências clínicas como processos infecciosos, elevação dos níveis de creatinina e durante o tratamento de episódios de rejeição aguda.

A coleta dos dados foi retrospectiva, através de análise de prontuários. Inicialmente, no momento do transplante, obteve-se os seguintes dados: idade, gênero, raça, doença de base, tempo e modalidade de diálise, peso e estatura, tipo e idade do doador, número de transplantes, compatibilidades HLA, tempo de isquemia fria, imunossupressão de indução, sorologias para hepatites B e C, toxoplasmose, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr e presença de função retardada do enxerto (definida como necessidade de diálise no pós-transplante). Na evolução dos pacientes no pós-transplante, foram avaliadas as complicações

precoces e tardias, incluindo rejeição aguda (definida pela decisão do médico assistente em iniciar terapêutica específica), presença de estenose de artéria renal, diabetes, hipertensão arterial, infecções viróticas, recidiva da doença de base e doença linfoproliferativa. Consideramos presença de nefrotoxicidade quando observados achados típicos na biópsia.

A adesão terapêutica, avaliada através das anotações em prontuário, foi considerada inadequada quando descrita claramente em evolução médica.

A imunossupressão de manutenção e eventuais mudanças efetuadas também foram registradas.

Para a avaliação evolutiva semestral considerou-se os dados antropométricos, pressão arterial, função renal, perfil lipídico, proteinúria, cálcio total, fósforo, magnésio, paratormônio (intacto), pH e bicarbonato dosado pelo exame de gasometria venosa.

As variáveis dependentes (desfechos) consideradas neste estudo foram: perda do enxerto, definida como retorno à diálise e/ou transplantectomia, óbito do paciente e a estimativa da taxa de filtração glomerular calculada por fórmula (Schwartz²¹ até 17 anos e Cockcroft-Gault²² a partir de 18 anos), sendo a TFG utilizada como desfecho intermediário, quando o paciente atingiu o estágio 3 da doença renal crônica²³.

As variáveis independentes (preditoras) analisadas foram o tipo de doador, a idade do receptor, número de compatibilidades HLA, transplante preemptivo ou não, tempo de isquemia fria, presença de função retardada do enxerto, presença de hipertensão e seu controle, infecção por CMV e rejeição aguda. Consideramos variáveis intervenientes o sexo, raça e a doença de base que originou a DRC.

Os dados do estudo foram digitados em banco de dados desenvolvido no programa SPSS, versão 17.0. Os resultados descritivos foram obtidos através da listagem e frequência (absoluta e relativa) e apresentados através de suas médias e/ou medianas, desvios-padrão, valores mínimos e máximos. A comparação entre as médias de creatinina e taxa de filtração glomerular estimada nos períodos determinados (0,1, 3, 5, 7, e, 10 anos após transplante) foi realizada utilizando-se ANOVA para medidas repetidas.

Os escores-Z de peso e estatura foram calculados utilizando-se as referência da NCHS²⁴ e OMS²⁵ e suas médias (no tempo zero, com 1, 3, 5, 7 e 10 anos) foram comparadas utilizando-se o teste-t de Student.

A análise de sobrevida foi realizada utilizando o método de Kaplan-Meier e as comparações dos subgrupos foram feitas através do teste de log-rank. Diferenças foram consideradas com significância estatística quando $p < 0,05$.

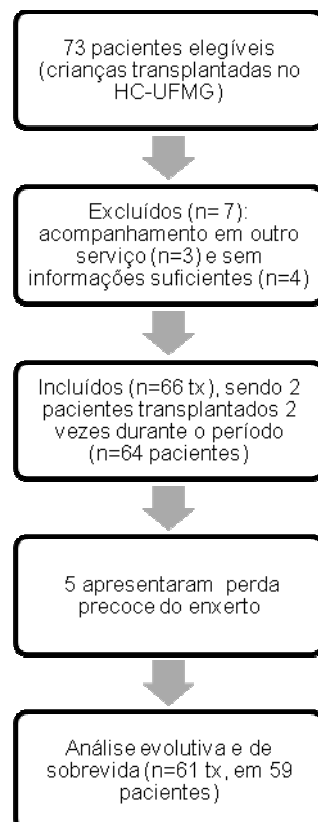
O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (parecer nº 093.0.203.000-11 – Anexo 1). Todos os participantes e/ou seus responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2).

5.4. RESULTADOS:

5.4.1. Características clínicas gerais:

Foram realizados 73 transplantes renais pediátricos (<18 anos) entre janeiro de 2000 e outubro de 2011 no HC-UFMG. Num primeiro momento, foram excluídos sete pacientes, três porque o acompanhamento clínico pós-operatório ocorreu em outros centros e quatro porque os dados no prontuário eram insuficientes para inclusão na análise. Portanto, foram inicialmente incluídos no estudo 66 transplantes realizados em 64 pacientes, sendo que três eram re-transplantes e, em um destes o primeiro transplante foi realizado antes do período do estudo. Posteriormente, na avaliação da evolução do transplante, foram excluídos outros cinco pacientes, que apresentaram perda precoce do enxerto - na primeira semana - (7,5%), sendo então analisada a evolução de 61 transplantes em 59 pacientes. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 5,2 anos, variando de 25 dias a 11,5 anos.

Figura 2: Pacientes elegíveis, incluídos e excluídos



Houve distribuição relativamente homogênea entre os gêneros, com discreta predominância masculina (34/30). A maioria dos transplantes se concentrou na faixa etária de 5 a 15 anos (76,6%). Oito pacientes menores de 5 anos (12,1%) e sete maiores de 15 anos (10,6%) foram transplantados neste período.

Os pacientes foram divididos em seis grupos de acordo com o diagnóstico da doença de base: nefro-uropatias congênitas (tais como válvula de uretra posterior, bexiga neurogênica, nefropatia do refluxo e hipo/displasia renal), hereditárias (geneticamente relacionadas), glomerulopatias, doenças multissistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico, púrpura de Henoch-Shoenlein e síndrome hemolítico-urêmica), miscelânea e diagnóstico indeterminado. A válvula de uretra posterior foi o principal diagnóstico no primeiro grupo (13 pacientes), no segundo foi a cistinose (4 pacientes); entre as doenças glomerulares destaca-se a glomeruloesclerose focal e segmentar - GESF (5 pacientes), nas multissistêmicas a síndrome hemolítico-urêmica (3 pacientes), seguida do lúpus eritematoso sistêmico (2 pacientes) e no grupo miscelânea as doenças túbulo-intersticiais (3 pacientes). Em sete pacientes (10,8%), não foi possível determinar o diagnóstico etiológico. As características clínicas gerais estão resumidas na tabela 2.

O principal tipo de terapia renal substitutiva realizado no período pré-transplante, em 48 pacientes (72,7%), foi a diálise peritoneal. Doze pacientes (18,2%) estavam em hemodiálise. Foram realizados apenas 6 transplantes pré-emptivos (9,1%). A duração média do tratamento dialítico até a realização do transplante foi de $36,5 \pm 25,5$ meses com variação de 2 a 116 meses.

5.4.2. Avaliação pré-transplante

Em 64 dos 66 transplantes (96,9%) realizados foi possível obter os dados referentes aos antígenos de histocompatibilidade (HLAs) de doadores e receptores, para análise das compatibilidades em A, B e Dr. Não foi realizado nenhum transplante entre indivíduos com HLA idêntico, em 3 pacientes (4,7%) foi identificada apenas uma incompatibilidade, em nove (14,1%) foram identificadas duas e 24 (37,5%) eram haploidênticos. Quatorze (21,9%) apresentavam 4 incompatibilidades, dez (15,6%) apresentavam cinco e quatro (6,3%) apresentavam seis incompatibilidades do HLA. Portanto a maioria dos transplantes foi realizada com

até três *mismatches* (56,3% - 36 transplantes) e em quatro (6,3%) havia 6 *mismatches*.

Tabela 2: Características clínicas gerais (n=64 pacientes)

Gênero (masculino/feminino)	34/30
Idade no transplante (média ± DP, mín, máx)	10,51 ± 3,91 (2,6 – 16,7)
<5 a	8/64 (12,5%)
6 - 10 a	19/64 (29,7%)
10 – 15 a	30/64 (46,9%)
>15 a	7/64 (10,9%)
Raça	
Branca	28/64 (43,8%)
Negra	5/64 (7,8%)
Parda	31/64 (48,4%)
Grupo diagnóstico	
Nefro-uropatias congênitas	21/64 (32,8%)
Hereditária	9/64 (14,1%)
Glomerulopatias	17/64 (26,6%)
Doença multissistêmica	6/64 (9,4%)
Miscelânea	4/64 (6,3%)
Indeterminado	7/64 (10,8%)

Na avaliação pré-transplante, não foram identificados pacientes com sorologias positivas para hepatites B ou C. A sorologia para citomegalovírus foi recuperada em 55 dos 64 pacientes (85,9%), dos quais 35 (63,6%) apresentavam IgG positivo e todos eram IgM negativo. Em 47 pacientes (73,4%) foi possível obter informações sobre sorologia para toxoplasmose, sendo todos IgM negativo e 10 IgG

positivo (21,3%). Dados referentes à pesquisa do vírus Epstein-Barr foram obtidos em 35 pacientes (54,6%), sendo todos IgM negativos e 29 IgG positivo (82,8%).

Conforme mencionado anteriormente, três pacientes realizaram re-transplante, aos 8,5 anos e aos 12,8 anos, respectivamente. O terceiro re-transplante ocorreu em paciente do sexo feminino, aos 10,3 anos, ressaltando-se que o primeiro transplante desta paciente foi anterior ao período do estudo. O segundo transplante dessas crianças ocorreu em média $4,3 \pm 2,7$ anos após o primeiro transplante.

5.4.3. Características gerais do transplante renal

O doador falecido foi utilizado em 57,6% dos transplantes (38/66); nos outros casos utilizou-se doador vivo, sempre relacionado (28/66). Entre estes últimos, os progenitores foram os mais frequentes representando 84,8% dos doadores vivos, sendo o pai o doador mais comum (53,6% - 15/28) seguido da mãe (35,7% - 10/28) e o restante representado por tios (as) e primo. A idade média dos doadores (vivo relacionado e falecido) foi de $25,0 \pm 15,3$ anos.

O tempo médio de isquemia fria nos transplantes envolvendo doador falecido foi de $22,2 \pm 6,3$ horas (variação de 13 a 41 horas), e em 81,8% dos casos (27/33) este tempo foi inferior a 24 horas. A presença de função retardada do enxerto ocorreu em 16 casos (25,8%) e foi observada apenas com doador falecido.

5.4.4. Evolução do pós-transplante renal

Conforme mencionado anteriormente, foram excluídos desta análise cinco pacientes que apresentaram perda precoce do enxerto (Figura 2).

Os primeiros trinta dias após transplante renal foram considerados como período pós-operatório imediato. Neste período, houve necessidade de hemotransfusão em 22 transplantes (36%) e foram diagnosticadas intercorrências infecciosas em 34,4% (21/61). A rejeição aguda precoce (30 primeiros dias) foi observada em 11 dos 61 transplantes (18%) e a tardia (após 30 dias) em 18 (29,5%), a maioria (12/18) ainda no primeiro ano pós-transplante. Do total de pacientes que apresentaram rejeição aguda, esta foi confirmada por meio de biópsia do enxerto em 14 pacientes.

A ultrassonografia com doppler do enxerto renal mostrou alterações sugestivas de estenose de artéria renal em 31,1% dos transplantes (19/61). Os pacientes que apresentavam comprometimento da perfusão renal foram submetidos à arteriografia, sendo confirmada a estenose em oito casos (13,1%). Houve necessidade de angioplastia em seis dos oito pacientes (9,8%). Dois pacientes foram submetidos ao controle com doppler seriado e não necessitaram intervenção cirúrgica.

A antigenemia para citomegalovírus foi realizada nos transplantados conforme protocolo de seguimento e também diante de suspeita clínica. Detectou-se seis resultados positivos (9,8% dos pacientes), dos quais dois apresentavam manifestações de doença citomegálica. Todos foram submetidos ao tratamento com ganciclovir venoso de acordo com protocolo do serviço.

Um paciente apresentou soroconversão para vírus Epstein-Barr (1,6%) e evoluiu com doença linfoproliferativa, cujo tratamento foi bem sucedido. A infecção por polioma vírus, investigada diante de quadro clínico-laboratorial sugestivo, foi confirmada através da biópsia renal, pela presença de inclusão viral sugestiva de polioma em dois pacientes (3,3%). O tratamento da infecção pelo vírus polioma consistiu na retirada do micofenolato e conversão do tacrolimus para inibidor de m-TOR. Um paciente usou imunoglobulina venosa e ciprofloxacino. Ambos evoluíram com redução progressiva da função renal.

Trinta e nove pacientes que apresentaram elevação de creatinina com níveis persistentemente acima dos basais foram submetidos à biópsia do enxerto, alguns mais de uma vez. Conforme mencionado anteriormente 14 pacientes (23%) apresentavam achados característicos de rejeição aguda. Detectou-se alterações típicas de nefrotoxicidade por fármaco nos exames anátomo-patológicos de 12 pacientes (19,7%) e atrofia tubular/fibrose intersticial em 17 pacientes (27,9%).

Dois pacientes evoluíram com diabetes relacionado ao uso de tacrolimus e foram convertidos para sirolimus. Um deles apresentou reversão do quadro de hiperglicemia e o outro permanece em uso de insulina.

Quatro pacientes (6,6%) apresentaram recidiva da doença de base no enxerto renal, sendo dois casos de oxalose, cujo diagnóstico não foi realizado antes do

transplante, um caso de glomeruloesclerose focal e segmentar (GESF) e um caso de glomerulonefrite proliferativa endo e extra-capilar. Todos perderam o enxerto.

Durante a evolução detectou-se hipertensão arterial em quarenta pacientes. Destes, 37 (93,1%) estavam com a pressão bem controlada na última visita incluída no período de análise. O controle adequado da pressão arterial foi obtido com o uso de apenas uma classe de anti-hipertensivos em 22 dos 40 hipertensos. Os três pacientes que se mantiveram hipertensos apesar do tratamento tiveram sua prescrição modificada e controles clínicos periódicos até adequação dos níveis tensionais.

Todos os sessenta e seis pacientes da amostra inicial receberam indução, sendo usado daclizumab em 23, basiliximab em 42, e apenas um paciente foi induzido com timoglobulina por ser hipersensibilizado em decorrência de múltiplas transfusões de sangue durante o tratamento dialítico. Entre os 61 transplantes incluídos na análise evolutiva, aqueles que ocorreram até o primeiro semestre de 2003 (18/61 – 29,5%) utilizaram como imunossupressão inicial a ciclosporina, micofenolatomofetil e prednisona. Após este período, o protocolo consistiu no uso de tacrolimus, micofenolato sódico e prednisona (42/61 – 68,9%). No primeiro grupo, nove pacientes foram posteriormente convertidos para tacrolimus e cinco para sirolimus. No segundo grupo, sete pacientes foram convertidos para sirolimus e um paciente foi convertido para ciclosporina e azatioprina devido aos efeitos adversos decorrentes dos esquemas de imunossupressores usados anteriormente. A mudança de imunossupressão para inibidores de m-TOR foi indicada nos casos de infecções viróticas graves (n=2), doença linfoproliferativa (n=1), diabetes (n=1), sinais importantes de nefrotoxicidade (n=5), neurotoxicidade (n=1) ou mielotoxicidade (n=2).

Em quinze pacientes, houve evidência clara de má adesão, sendo esta relatada em prontuário pelo médico assistente. Destes, quatro perderam o enxerto, dois devido à rejeição aguda por suspensão completa de todas as medicações, sendo que um faleceu devido a choque séptico e o outro retornou ao tratamento hemodialítico. Nos outros dois casos o uso irregular contribuiu para a perda, ainda que não tenha sido sua única causa. Portanto, a má adesão foi responsável ou co-responsável por 33,3% (4/12) das perdas de enxerto ocorridas no período do estudo.

Entre os cinco pacientes que apresentaram perda precoce do enxerto foi identificado que dois perderam o enxerto por trombose vascular, um apresentou inicialmente biópsia compatível com necrose tubular aguda, evoluindo posteriormente com rejeição aguda não responsiva ao tratamento instituído e dois pacientes evoluíram para o óbito, um por choque cardiogênico e o outro sem diagnóstico definido, provavelmente por distúrbio metabólico ocorrido no per-operatório.

Ocorreram quatro óbitos nos pacientes incluídos na análise evolutiva (4/59 – 6,8%). Dois pacientes faleceram após perda do enxerto, quando já haviam retornado ao tratamento dialítico (um no pós-operatório de cirurgia cardíaca para troca de válvula e outro por complicações infecciosas decorrentes do uso de cateter para hemodiálise). Um paciente morreu devido a choque séptico decorrente da imunossupressão (pulsoterapia, timoglobulina e plasmaférese) utilizada na tentativa de reverter quadro de rejeição aguda após abandono do tratamento e outro faleceu devido a choque misto (hipovolêmico e séptico), com o enxerto funcionando.

5.4.5. Evolução de peso e estatura:

Os pacientes transplantados analisados apresentavam, na ocasião do transplante, peso médio de $26,9 \pm 10,9$ Kg, variando de 10 a 70 Kg, a estatura média foi de $125,1 \pm 20,5$ cm, com variação de 78 a 162 cm e IMC médio de $16,4 \pm 2,6$ kg/m², variando de 11,8 a 27,34 kg/m². A evolução dos dados antropométricos está descrita na tabela 3.

Tabela 3: Dados antropométricos

	No tx	1 ano	p-valor	5 anos	p-valor
Peso (kg)	26,91±10,9	32,12±14,6		43,83±18,62	
Escore z peso	-2,32±1,61	-1,64±1,64	<0,001	-1,52±2,08	0,779
Estatura (cm)	125±20,55	130,14±19,2		145,91±17,3	
Escore z estatura	-2,65±1,35	-2,31±1,3	<0,001	-2±1,62	0,007
IMC (kg/m ²)	16,44±2,62	17,8±3,81		19,73±4,26	
Escore z IMC	-0,79±1,59	-0,38±1,35	0,035	-0,30±1,27	0,630

Com relação ao peso, ocorreu um aumento significativo no primeiro ano após o transplante ($p < 0,001$), com aumento médio do escore z de 0,75 DP. Nos quatro anos subsequentes observa-se relativa estabilidade neste parâmetro, com ganho médio de 0,05 DP, sem significância estatística ($p = 0,77$). Do mesmo modo, o índice de massa corporal aumentou no primeiro ano em média 0,45 DP, com ganho significativo no escore z ($p = 0,035$) e posteriormente estabilizou-se ($p = 0,63$).

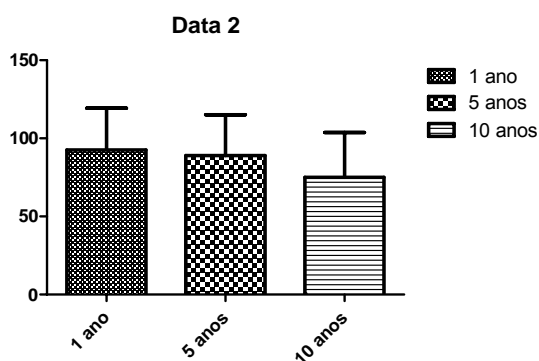
A estatura também evoluiu com melhora significativa após o primeiro ano de transplante ($p < 0,001$) e aumento médio de 0,42 DP no escore z. No entanto, houve melhora progressiva da estatura nos anos subsequentes, com ganho médio do primeiro para o quinto ano de 0,38 DP e $p = 0,007$. É importante ressaltar que nenhum paciente fez uso de hormônio de crescimento.

5.4.6. Evolução dos parâmetros laboratoriais:

Na tabela 4 seguem os principais parâmetros médios laboratoriais avaliados durante o seguimento dos pacientes.

Os valores médios de creatinina apresentaram ascensão lenta e discreta, mas significativa ($p < 0,05$), quando comparados os valores no primeiro, no quinto e no décimo ano pós-transplante. Entretanto, o clearance de creatinina estimado pela forma de Schwartz²¹ ou Cockcroft-Gault²² nestes períodos foi de $92,6 \pm 26,7$, $89,13 \pm 26,15$ e $75,07 \pm 28,66$ ml/min/1.73m² (fig. 3) e não diferiu estatisticamente na comparação entre o primeiro e o quinto ano pós-transplante.

Figura 3: Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada nos períodos de 1, 5 e 10 anos após o transplante renal



* $p < 0,05$ para as comparações entre o décimo ano pós-transplante em relação ao primeiro e quinto anos

No entanto, houve redução significativa do clearance no décimo ano pós-transplante em relação ao primeiro e quinto anos ($p < 0,05$). Os valores médios de uréia se mantiveram no limite superior da normalidade (VR: 25 – 45mg/dl) durante o seguimento.

O perfil lipídico dos pacientes também manteve sua média dentro dos valores recomendados pela Academia Americana de Pediatria e *American Heart Association*²⁶. Entretanto, 20 dos 59 pacientes (33,9%) apresentaram colesterol total elevado, com níveis acima de 200 mg/dl, 15 pacientes (25,4%) apresentaram LDL acima de 130mg/dl e 34 (57,6%) apresentaram triglicérides acima de 150mg/dl, em pelo menos uma medida ao longo de seu seguimento.

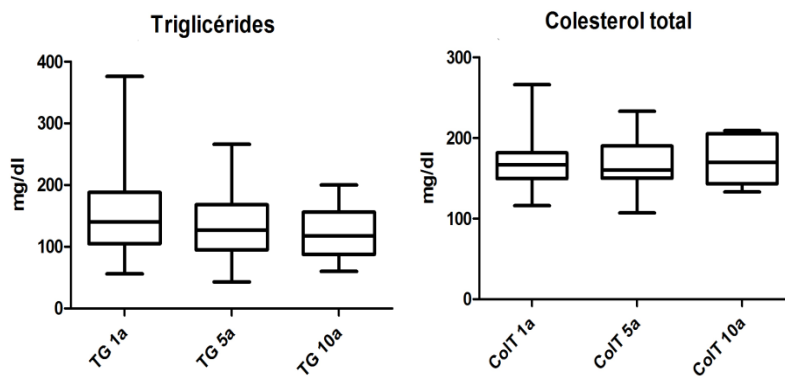


Figura 4: Evolução das médias e DP de triglicérides e colesterol total (p ns em ambos)

Os níveis séricos de cálcio e bicarbonato mantiveram-se estáveis, dentro dos valores de referência. Os níveis de magnésio estavam próximos ao limite inferior, entretanto, a grande maioria dos pacientes (91,8%) estava em uso de suplemento oral a base de magnésio (óxido ou quelato de magnésio). O paratormônio apresentou flutuação ao longo dos anos, todavia sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,56$). Ao término do primeiro ano após transplante, 50% (20/40) dos pacientes que tiveram seu PTHi dosado o apresentavam acima de 65 pg/ml. Este percentual chegou a cair para 18,6% (3/16) no quinto ano. Após dez anos de transplante, cinco dos sete pacientes em controle (71,4%) tinham avaliação do PTHi. Destes, dois apresentavam PTHi acima de 65 pg/ml, um deles com 126 pg/ml e o outro com 102 pg/ml. Estes pacientes não estavam em uso de calcitriol.

Tabela 3: Evolução laboratorial

	1 ano	3 anos	5 anos	7 anos	10 anos	p-valor
Cr (mg/dl)	0,93±0,71	1,04±0,56	1,09±0,44	1,07±0,39	1,33±0,51	<0,05
ClCr(ml/min)	92,6±26,70	86,08±26,02	89,13±26,15	91,95±23,44	75,07±28,66	0,79
Uréia (mg/dl)	38,44±17,95	40,20±20,59	41,39±17,76	37,52±9,85	44,78±14,31	0,13
Colesterol (mg/dl)	169,11±27,51	163,03±29,73	167,22±33,20	168,48±28,03	172,44±30,91	0,68
LDL (mg/dl)	93,52±25,30	88,20±24,51	99,50±26,80	97,38±23,10	93,13±15,76	0,72
Triglicérides (mg/dl)	148,28±60,03	132,41±60,96	138,52±56,73	136,52±55,07	122,38±45,59	0,23
Bicarbonato (mmol/L)	22,66±2,20	23,32±2,16	23,35±2,37	23,12±1,82	21,63±2,40	0,87
Magnésio (mg/dl)	1,76±0,24	1,75±0,26	1,77±0,19	1,76±0,20	1,87±0,14	0,11
Cálcio (mg/dl)	9,66±0,48	9,67±0,47	9,57±0,96	9,63±0,38	9,46±0,52	0,22
Fósforo (mg/dl)	5,07±0,69	4,67±0,63	4,53±0,69	4,39±0,61	4,36±0,67	0,45
PTHi (pg/ml)	103,36±108,73	78,89±68,06	51,61±21,69	87,67±56,84	97,36±41,04	0,53

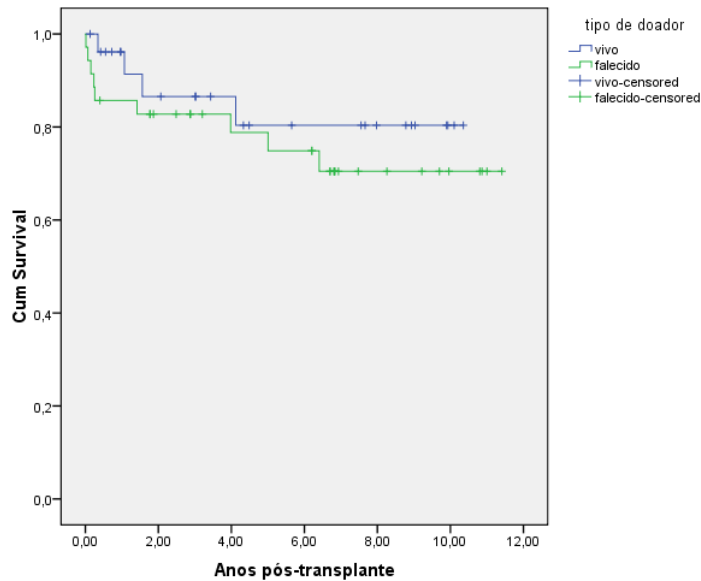
Cr: creatinina, TFG: taxa de filtração glomerular estimada pelas fórmulas de Schwartz ou Cockcroft-Gault, PTHi: paratormônio molécula intacta.

5.4.7. Análise de sobrevida

Considerando-se os 61 transplantes em 59 pacientes incluídos nesta parte da análise, 12 perderam o enxerto (19,7%). A sobrevida média do enxerto renal foi estimada em 9,2 anos, com erro padrão de 0,56 (IC 95% de 8,2 a 10,3 anos). A sobrevida do enxerto com 1, 5 e 10 anos após transplante foi, respectivamente, 91,7%, 81,2% e 75,6%. A sobrevida média dos pacientes com 1, 5 e 10 anos foi de 98,3%, 95,8% e 92,8%.

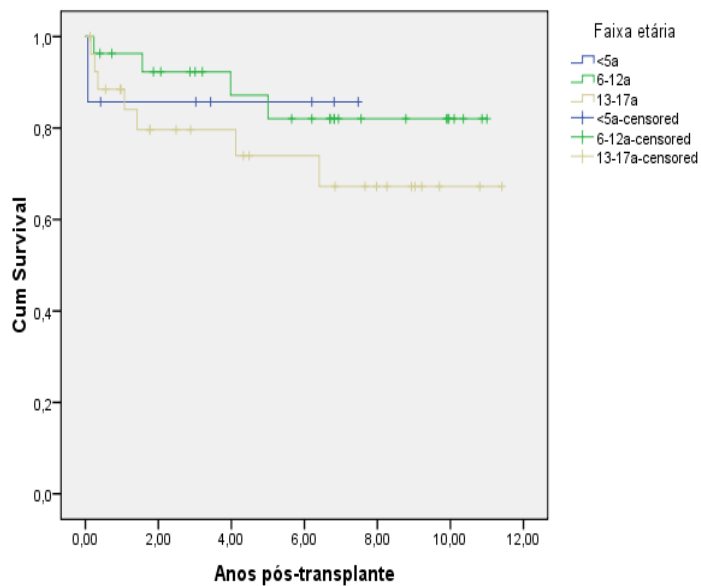
Quando considerado o tipo de doador, a sobrevida média estimada do enxerto para doador vivo foi de 8,7 anos (IC 95%: 7,3 – 10,2), sendo 96,2% com 1 ano e 80,4% com 5 anos. Já para o doador falecido foi de 9,0 anos (IC 95%: 7,5 – 10,5), de 88,2% com 1 ano e 81,1% com 5 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,56$ – figura 5).

Figura 5: Sobrevida do enxerto – tipo de doador ($p= 0,56$)



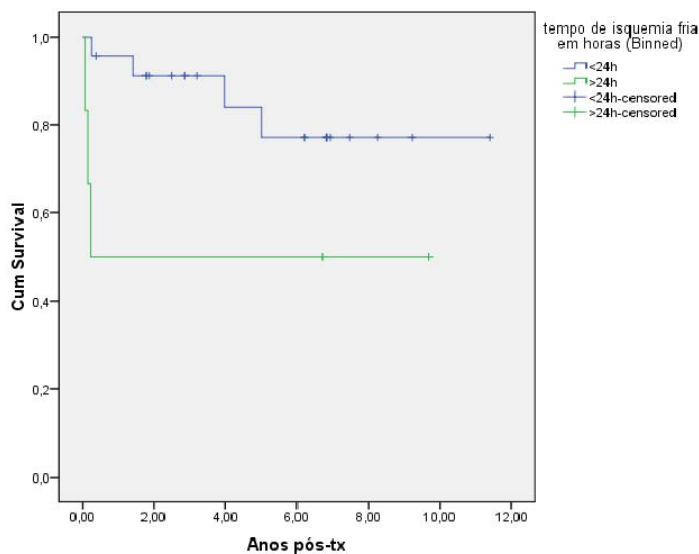
Analisando a sobrevida do enxerto dos receptores divididos em subgrupos de acordo com a faixa etária na ocasião do transplante (abaixo de 5 anos, 6 a 12 anos e acima de 12 anos), também não se detectou diferença significativa entre os subgrupos ($p=0,48$). Entretanto, nota-se uma tendência a pior sobrevida naqueles cujo transplante foi realizado abaixo de 5 anos de idade (estimada em 6,4 anos), em comparação com a faixa de 6 a 12 anos (9,6 anos) e de 13 a 17 anos (8,5 anos) – figura 6.

Figura 6: Sobrevida do enxerto - faixa etária do receptor ($p=0,48$)



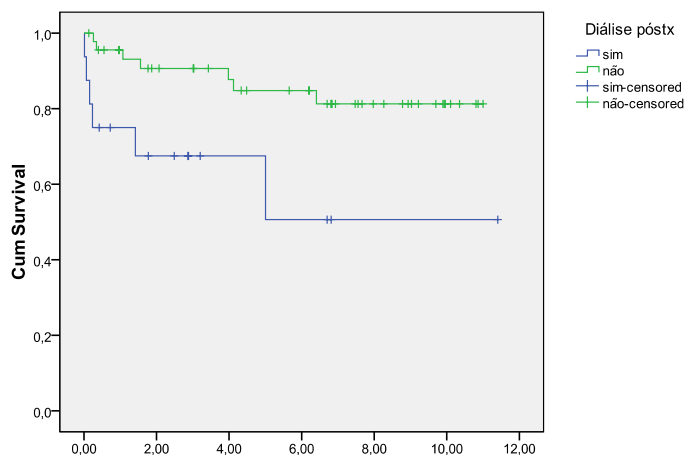
O transplante preemptivo não alterou a sobrevida do enxerto, quando comparado com o transplante realizado em pacientes que estavam em diálise ($p=0,9$). Ao avaliarmos os pacientes submetidos a transplante com doador falecido, levando-se em conta o tempo de isquemia fria (maior ou menor que 24 horas), observa-se uma sobrevida significativamente menor naqueles com tempo de isquemia maior que 24 horas (4,9 *versus* 9,5 anos, $p=0,042$) - figura 7.

Figura 7: Sobrevida do enxerto – tempo de isquemia fria ($p=0,042$)



A necessidade de diálise no pós-transplante (função retardada do enxerto), reduziu significativamente a sobrevida do rim transplantado, determinando sobrevida estimada em 7,1 anos para os que passaram pelo procedimento dialítico, e de 9,5 anos para aqueles que não necessitaram de diálise ($p=0,028$, figura 8).

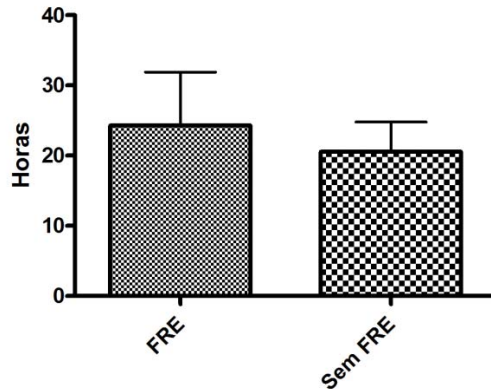
Figura 6: Sobrevida do enxerto – função retardada do enxerto ($p=0,028$)



Avaliando a relação do tempo de isquemia fria com a presença de função retardada do enxerto através do teste t, observamos associação estatisticamente significativa ($p=0,03$, figura 9).

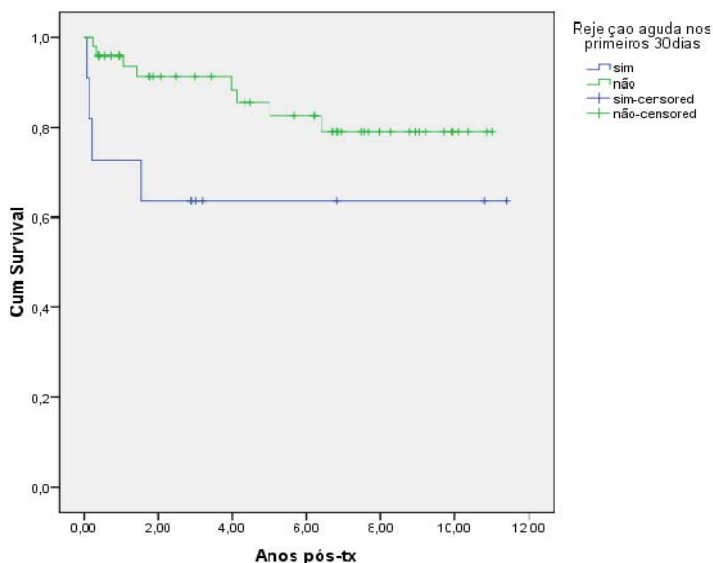
Figura 9: Tempo de isquemia fria x função retardada do enxerto (FRE) – $p=0,03$

Tempo de isquemia fria x função retardada do enxerto



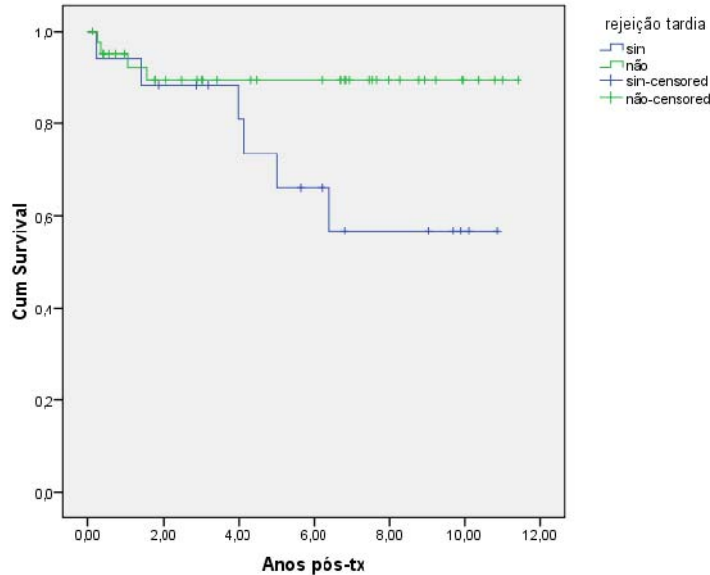
A presença de hipertensão arterial assim como seu controle adequado não alterou a sobrevida do enxerto ($p=0,63$ e $0,4$ respectivamente). A presença de mais de três incompatibilidades no HLA também não alterou a sobrevida do enxerto ($p=0,13$). A ocorrência de rejeição aguda nos primeiros trinta dias pós transplante influenciou negativamente a sobrevida do enxerto estimada em 7,4 vs 9,4 anos naqueles que não sofreram rejeição aguda ($p=0,05$, figura 9).

Figura 9: Sobrevida do enxerto – rejeição aguda precoce ($p=0,05$)



O mesmo foi observado nos casos de rejeição aguda ocorrida após trinta dias, cuja sobrevida foi de 7,8 anos vs 10,3 anos naqueles que não a apresentaram ($p=0,05$, figura 10).

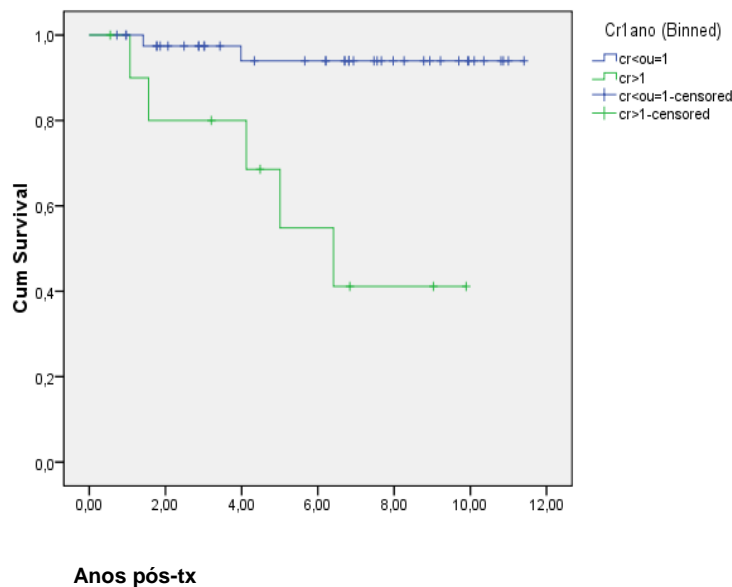
Figura 10: Sobrevida do enxerto – rejeição aguda tardia



($p=0,05$)

Considerando o valor de creatinina ao final do primeiro ano pós-transplante, constatou-se que aqueles pacientes cujo nível sérico creatinina era maior que 1 mg/dl tiveram uma sobrevida do enxerto significativamente menor do que aqueles com creatinina menor que este valor, ($p<0,001$, figura 11).

Figura 11: sobrevida do enxerto – creatinina após 1 ano de transplante



Dezessete pacientes evoluíram para DRC estágio 3 sendo que os que não perderam o enxerto continuam em acompanhamento ambulatorial. Observou-se predominância do sexo masculino (11 vs 6) e de doador falecido (10 vs 7). Quando utilizado este desfecho intermediário na análise de sobrevida, encontra-se um tempo médio até o evento de 8,3 anos (IC95%: 7,14 – 9,55). Entre as variáveis avaliadas, detectou-se uma associação com uma progressão mais rápida para DRC estágio 3 o tempo de isquemia prolongado (maior que 24 horas), a presença de função retardada do enxerto e a ocorrência de rejeição aguda tanto precoce quanto tardia (tabela 5).

Tabela 5: Variáveis associadas à progressão para DRC estágio 3, comparação da sobrevida com teste de log-rank

Variável	p-valor
Tipo de doador (vivo/falecido)	0,99
Faixa etária (<5 anos, 6-12 anos, 13-17 anos)	0,59
Tempo de isquemia (<24h/>24h)	0,03
Função retardada do enxerto	0,05
HAS	0,54
PA controlada	0,98
Rejeição aguda (<30 dias)	0,001
Rejeição aguda (>30 dias)	0,001
HLA <i>mismatch</i> (< ou= e > 3)	0,12

Considerando os pacientes transplantados, sem perda precoce do enxerto (59 pacientes), dezessete evoluíram para doença renal crônica estágio 3. Destes, doze evoluíram posteriormente para perda do enxerto, retornando ao tratamento dialítico, os outros cinco, continuam em acompanhamento ambulatorial. Três evoluíram para o óbito sendo que um deles faleceu após retorno ao tratamento dialítico e nove pacientes foram transferidos para o ambulatório de transplantados adultos onde continuam em acompanhamento sem maiores intercorrências.

5.5. DISCUSSÃO:

O presente estudo descreveu e avaliou retrospectivamente uma coorte de pacientes pediátricos transplantados no período de 2000 a 2011, no HC -UFMG. Observamos sobrevida do enxerto renal e dos pacientes transplantados comparáveis a estudos semelhantes^{17,27-34} e aos grandes registros³⁵⁻³⁹. Na amostra estudada identificamos como fatores associados a pior sobrevida do enxerto e a evolução para doença renal crônica estágio 3, o tempo de isquemia fria superior a 24 horas, a ocorrência de função retardada do enxerto, a presença de rejeição aguda e valores de creatinina sérica com um ano de transplante superiores a 1mg/dl. Analisando a evolução de peso, estatura e índice de massa corporal dessas crianças, percebemos uma melhora de todos estes parâmetros com um ano de transplante e melhora mantida da estatura até o quinto ano.

O primeiro transplante renal pediátrico brasileiro bem sucedido aconteceu em 1964³⁹ e o primeiro em nosso centro ocorreu 21 anos após. Desde então, ocorreram grandes avanços técnicos e o transplante se tornou um procedimento amplamente disponível em nosso meio, realizado em vários centros espalhados pelo país. Alguns estados conseguiram se destacar, instituindo estratégias que se mostraram eficazes para diminuir o tempo de espera em fila única, reduzindo o tempo em diálise dessas crianças. Cita-se o exemplo de São Paulo, que implantou uma política de prioridade para crianças, a partir de 2001. Segundo relato de Koch et al⁴⁰, com a política de priorizar crianças e adolescentes (<18 anos) para receber os rins de doadores abaixo de 18 anos de idade, o número de crianças transplantadas após seis meses de inscrição em fila única dobrou. Entretanto, o impacto para os adultos aguardando transplante foi mínimo, com aumento do tempo médio de espera de apenas 0,1 ano (36,5 dias). O serviço de transplante da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS) instituiu política semelhante e conseguiu, recentemente, transplantar todas as crianças em lista de espera (comunicação pessoal da Dra Clotilde Druck Garcia – coordenadora do serviço). Estratégia ainda mais ousada foi utilizada nos Estados Unidos da América que instituiu prioridade para menores de 18 anos para receber rins doadores falecidos de até 35 anos, também com redução do tempo de espera em lista conforme descrito por Abraham, Wilson e Goebel⁴¹. Diante da necessidade de aperfeiçoar as normas vigentes e o processo de supervisão, gerenciamento e controle das listas de potenciais receptores, além de garantir a equidade e a

transparência na distribuição de órgãos, o ministério da saúde publicou a portaria nº 2.600 em outubro de 2009⁴². De acordo com esta portaria, receptores com idade abaixo de 18 anos passam a ter prioridade para receber rins de doadores também abaixo de 18 anos, recebendo quatro pontos adicionais na escala utilizada para ordenar os candidatos receptores à doação.

As características clínicas gerais das crianças estudadas mostraram semelhança com os grandes registros e com estudos publicados na literatura relatando experiências de diversos centros^{17,18,27-39}. Observamos discreta predominância do sexo masculino, provavelmente pelo fato de que a principal etiologia da doença renal crônica em nossos pacientes é nefro-uropatia congênita. Neste sentido, estudo recente realizado em nossa Unidade mostrou predominância do sexo masculino entre os pacientes portadores de malformações congênitas dos rins e do trato urinário que evoluem para DRC⁴³. Tal achado também é concordante com o relato do NAPRTCS, 2010³⁵, do registro latino-americano³⁹ e de outros centros^{31-34,38,44,45}. Na amostra estudada, houve menor proporção de receptores mais jovens (< 5 anos) quando comparamos com NAPRTCS³⁵ (12,1 vs 20%), mas semelhante ao registro latino-americano³⁹ (11%) e ao descrito por Garcia et al em 2006, em Porto Alegre (13%)³³ em trabalho com crianças brasileiras. Especificamente em nosso centro, há uma preferência dos cirurgiões para realizar o transplante nas crianças acima de 12 kg, paradigma que tem sido quebrado em vários centros que, atualmente, já transplantam crianças abaixo de 10 kg, com resultados satisfatórios^{46,47}.

O percentual de diagnósticos indeterminados nos pacientes avaliados (10,8%), foi intermediário entre o descrito no registro latino-americano (19%)³⁹ e o NAPRTCS (6%)³⁵, sendo provavelmente, um reflexo da baixa condição sócio-econômica de uma parcela da população transplantada, que carece de um acompanhamento pré-natal e atendimento médico adequado, não sendo realizado o diagnóstico precoce de malformações do trato urinário, que evoluem para a perda da função renal sem a instituição de medidas que poderiam prevenir ou retardar este processo.

A sobrevida global do enxerto renal, considerando em conjunto doadores vivos e falecidos, com 1, 5 e 10 anos (91,7, 81,2 e 75,6%) foi comparável ao

relatado no ANZDATA de 2010³⁷ (91% com 1 ano e 81% com 5 anos para as crianças transplantadas entre 2006 e 2007) e ao relatado no NAPRTCS³⁵, considerando-se doadores vivos (93,6% com 1 ano e 82,6% com 5 anos), bem como o relatado em diversos estudos de único centro^{28,31,32,38}.

As crianças avaliadas tiveram, em média, um tempo mais longo em diálise (36,5 meses), quando comparado com os estudos de Z-Xian et al²⁸ na China (12,5 meses), Van Damme⁴⁸ na Bélgica (10 – 15 meses), Sumboonnanda et al⁴⁴, na Tailândia (11-11,5 meses), Abe et al⁴⁹ no Japão (14,1 meses) e Mehrabi et al³⁴ na Alemanha (21,6 meses). Provavelmente, encontramos uma explicação para este achado na política nacional de alocação de órgãos, que conforme dito acima, passou a priorizar o receptor pediátrico apenas após 2009. Observamos também uma menor proporção de transplantes preemptivos (9,1%) em relação ao NAPRTCS³⁵ e a outros relatos da literatura^{17,28-32}. Em função do número reduzido de transplantes preemptivos em nosso estudo, não foi possível avaliarmos precisamente o impacto deste procedimento em relação à sobrevida do enxerto. Neste contexto, Mahmoud et al⁵⁰, em 1997, que estudaram 103 crianças transplantadas e não encontraram diferença estatística na sobrevida do enxerto, mas observaram menor frequência de algumas complicações, tais como hipertensão arterial e necessidade de hemotransfusão no grupo de transplante preemptivo. No entanto, estudos envolvendo amostras maiores, como o de Ishitani et al⁵¹ que utilizaram os dados obtidos no *UNOS Scientific Renal Transplant Registry* com 2418 crianças e o de Vats et al⁵² com os dados do NAPRTCS (2495 crianças) mostraram uma maior sobrevida do enxerto nas crianças submetidas ao transplante preemptivo, mas apenas quando considerados doadores vivos. Cransberg et al⁵³, analisando 1113 crianças transplantadas na comunidade do *Eurotransplant* descreveram sobrevida em seis anos de 82% para as crianças submetidas ao transplante preemptivo de 69% para aquelas que receberam tratamento dialítico prévio (p=0,055). Mais recentemente, Butani e Perez⁵⁴, publicaram estudo incluindo 3694 crianças da OPTN (*OrganProcurementandTransplantation Network*) relataram um impacto negativo do tratamento dialítico pré-transplante e da duração deste tratamento na sobrevida do enxerto. Também encontraram maior incidência de rejeição aguda e função retardada do enxerto no grupo de crianças que se submeteram a tratamento dialítico antes do transplante. Desta forma, atualmente

recomenda-se, sempre que possível, considerar o transplante preemptivo para crianças com doença renal crônica estágio 5, principalmente devido à melhor qualidade de vida que este tratamento proporciona e por diminuir os custos e complicações inerentes ao procedimento dialítico⁵⁵, sendo este último, considerado por muitos autores uma solução intermediária para o transplante⁵⁶. No nosso centro, muitos pacientes iniciam a avaliação para a realização do transplante durante o tratamento conservador da DRC, tanto para doador vivo, quanto para doador falecido. Apesar do estudo, quando doador vivo-relacionado, teoricamente ser menos demorado, ainda assim, muitas vezes a lentidão na realização de alguns procedimentos como avaliação urológica e alguns exames de imagem, dificulta a realização do transplante antes do início do tratamento dialítico. Quando o paciente está inscrito para doador falecido, a lista de espera é muito longa em nosso estado e provavelmente o paciente não consegue realizar o transplante antes do início da diálise. Sendo assim, a efetiva implementação das políticas de alocação de órgãos com prioridade para o paciente pediátrico, bem como a conscientização da possibilidade e importância do transplante preemptivo junto às equipes médicas responsáveis por estas crianças, mostram-se como estratégias fundamentais para mudar o panorama em nosso meio.

Observamos predomínio de doadores falecidos (38 vs 28) e, entre os doadores vivos, chama a atenção a maior proporção dos pais em relação às mães (53,6% vs 35,7%), ao contrário do observado no NAPRTCS³⁵ e por outros autores^{17,18,29,31,32}. A proporção dos tipos de doadores varia consideravelmente entre as diversas publicações e parece, muitas vezes refletir fatores sócio-culturais da população em questão, e a eficiência da alocação dos órgãos, bem como das políticas de priorização dos receptores pediátricos, que aumentando a oferta de órgão de doadores falecidos tende a aumentar a proporção destes nos transplantes realizados.

A despeito do observado nos grandes registros^{35,36,39} e em relatos de vários centros^{17,28,29,31}, na coorte estudada, não foi observada sobrevida estimada mais longa em transplantes com doadores vivos. Embora com um ano de transplante, a sobrevida para doadores vivos seja de 96,2% e para falecidos de 88,2%, ambas praticamente se igualam no quinto ano pós-transplante (80,4 e 81,1%, respectivamente), sem alcançar diferença estatisticamente significativa. Baum et

al⁵⁷relataram que, no caso de doenças com alta taxa de recorrência no enxerto como é o caso da GESF, não houve vantagem na utilização de doadores vivos para obter maior sobrevida do enxerto. No entanto, no presente estudo, a frequência de GESF e a ocorrência de perdas de enxerto por recorrência da doença de base foi de apenas 6,6%, não diferindo do relato do NAPRTCS (7,8%). Portanto, a ausência de diferença na sobrevida do enxerto quando comparamos doadores vivos e falecidos provavelmente não se deve à recorrência da doença de base. Tal achado pode ser atribuído ao tamanho reduzido da amostra estudada, talvez insuficiente para mostrar diferença entre esses dois grupos. Abbud-Filho et al¹⁸, em São José do Rio Preto, também obtiveram resultado semelhante ao nosso, não detectando diferença estatística na comparação da sobrevida de doadores vivos ou falecidos. O referido estudo também apresentava amostra bastante limitada, restringindo-se a 29 crianças¹³. Já Rosati et al³⁸, em estudo multicêntrico com crianças chilenas, também relataram sobrevida do enxerto entre os grupos de doadores vivos e falecidos sem diferença estatisticamente significativa. Em sua publicação, atribuíram seus resultados ao bom desempenho alcançado com doadores falecidos em seu país, o que também pode ser especulado como uma explicação para o resultado em nosso estudo, já que a sobrevida com este grupo de doadores, após cinco anos de transplante, foi superior à relatada no NAPRTCS³⁵ e ao registro latino-americano³⁹. No entanto, já está bem estabelecido na literatura o benefício decorrente da utilização de doador vivo na sobrevida do enxerto, consequência das condições ótimas nas quais ocorre a doação; ao contrário de quando é utilizado doador falecido quando alterações secundárias à morte cerebral (liberação de catecolaminas, mediadores inflamatórios e ativação endotelial)⁵⁸ e à isquemia fria⁵⁹ (lesão de isquemia-reperfusão, aumento da expressão de genes ligados à apoptose) levam a lesões não só estruturais do enxerto, mas também a um aumento da imunogenicidade^{60,61}. Nos transplantes com doador vivo, o tempo de isquemia fria é reduzido drasticamente e, além dos benefícios citados, têm-se ainda uma maior chance compatibilidade de HLA melhor, especialmente quando se utilizam doadores relacionados. No entanto, neste estudo, a sobrevida do enxerto naqueles que receberam rim de doador vivo não foi maior quando comparada ao doador falecido, mesmo considerando que nos primeiros eventos que comprometeram a função do enxerto como a isquemia fria e a função retardada do enxerto com necessidade de diálise não ocorreram.

A idade média dos doadores (25,0 anos) encontra-se próxima à média descrita por Z-Xian, na China²⁸ e discretamente abaixo da média de outros estudos^{34,49}. Ressalta-se também que não foram utilizados doadores menores que 2 anos ou maiores de 55 anos, extremos nos quais pode haver um risco maior de complicações: maior risco de trombose, disfunção primária do enxerto e massa renal insuficiente, potencialmente acarretando decréscimo progressivo da sobrevida do enxerto⁶²⁻⁶⁴. Além disso, não foram utilizados doadores que se enquadrassem na definição de doador com critério expandido pelo potencial risco de redução na sobrevida do enxerto que vem sendo descrito⁶⁵⁻⁶⁷.

O tempo médio de isquemia fria (22,2h) foi mais longo que o descrito no NAPRTCS³⁵ (18,2h). Acreditamos que vários fatores podem ter contribuído para um tempo mais longo. Em primeiro lugar, os pacientes muitas vezes vêm de outros municípios do estado, tendo que percorrer longas distâncias até o centro transplantador, além disso, gastam-se também algumas horas para se obter os resultados das provas cruzadas. Opelz e Döhler⁶⁰, que avaliaram 91674 transplantes, realizados em vários centros do mundo (Europa, Estados Unidos e Austrália) encontraram influência negativa na sobrevida do enxerto para isquemia fria superior a 18 horas. Salahudeen et al⁶⁸ também relataram pior sobrevida do enxerto a curto (6 meses) e médio prazo (3 anos) quando compararam pacientes com tempo de isquemia fria menor e maior que 20 horas. Por outro lado, a proporção de transplantes de doador falecido com isquemia fria inferior a 24h em nossa amostra foi maior que a do registro norte-americano (81,8% vs 73,2%, respectivamente). Este achado é positivo, já que, na análise da sobrevida, um tempo de isquemia fria superior a 24 horas foi determinante de pior sobrevida do enxerto. Ojo et al⁶⁹, estudando crianças incluídas no NAPRTCS obtiveram achado semelhante, mostrando que um tempo prolongado de isquemia fria foi fator preditivo independente da sobrevida do enxerto. Relataram ainda, risco de função retardada do enxerto duas vezes maior nos pacientes com mais de 24h de isquemia fria.

A presença de função retardada do enxerto também determinou pior sobrevida do enxerto, em nossa análise. Esta condição já está bem caracterizada como fator não imunológico de impacto negativo na evolução do transplante renal e está diretamente relacionada ao tempo de isquemia fria, aparentemente de maneira linear^{61,70-72}. Quiroga et al⁶¹ relataram, em estudo com 541 adultos transplantados

entre 1991 e 1999 com doador falecido, que a presença de função retardada do enxerto foi também um importante preditor de rejeição aguda. No presente estudo, a função retardada do enxerto ocorreu em 25,8% dos transplantes, frequência superior a relatada no NAPRTCS³⁵ (15,6%), que por sua vez, relatou tempo de isquemia fria menor, o que poderia explicar em parte esta diferença entre os dois estudos.

A rejeição aguda ocorreu de 45,9% dos transplantes estudados, semelhante ao encontrado por Abe et al⁴⁹ (47,2%) e ao descrito no NAPRTCS³⁵ (45,6%). Já o registro latino-americano³⁹ relatou uma taxa de apenas 15% de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante. No entanto, no registro latino-americano foram considerados apenas os episódios confirmados por biópsia renal. Em nossa análise, observamos também que a presença de rejeição aguda, independente do momento em que esta ocorreu, foi determinante de pior sobrevida do enxerto. Estudos prévios confirmam o papel deletério da rejeição aguda afetando a sobrevida do enxerto de crianças tanto a curto quanto longo prazo^{73,74}. A rejeição aguda é responsável por cerca de 10-15% das perdas do enxerto na população pediátrica. Além disso, a rejeição aguda leva à lesão residual do enxerto, predispondo a fibrose intersticial/atrofia tubular, com prejuízo da função renal a médio e longo prazo⁷³⁻⁷⁶.

A presença de estenose de artéria renal foi confirmada pela arteriografia em 13,1%, sendo significativa, indicando intervenção em 8,2% dos transplantes analisados. Trata-se de frequência maior que a observada por Zerati Filho⁷⁷ em crianças transplantadas entre 1980 e 2003 em São José do Rio Preto (4%), por Sumboonnanonda et al⁴⁴ (4,3%), Rosati et al³⁸ (0,6%), por Emiroglu et al³² (2,7%) e Gargah et al⁷⁸ (1,2%). A detecção de estenose de artéria renal em nosso estudo certamente se associou com a prática da utilização da ultrassonografia com doppler de forma protocolar, mesmo em pacientes assintomáticos, que permitiu que formas subclínicas de estenose fossem detectadas pela utilização rotineira da ultrassonografia com doppler. Ressalta-se ainda que a presença de estenose de artéria renal tem sido relacionada à hipertensão arterial e à disfunção do enxerto⁷⁸; no entanto, apesar dos pacientes com estenose apresentarem hipertensão, esta foi bem controlada com medicação anti-hipertensiva e nenhum evoluiu com disfunção do enxerto.

O diagnóstico de hipertensão foi feito em 65,6% dos pacientes, estando a grande maioria com a pressão arterial bem controlada na última consulta. A prevalência de hipertensão em pacientes transplantados tem sido relatada em estudos, tanto com crianças quanto com adultos, em percentuais tão altos quanto 75-80%. Sorof et al⁷⁹ em estudo utilizando os dados do NAPRTCS, com mais de 5000 transplantes pediátricos, classificaram como hipertensos 74% dos pacientes após 6 meses de transplante. No entanto, 5 anos após o transplante renal, esta frequência reduziu para 58% nos pacientes com enxerto funcionante. Nagasako et al⁸⁰ estudando crianças brasileiras submetidas a transplante renal, relataram que, após três anos de transplante, 51% estavam hipertensas. Apesar de não termos encontrado diferença na sobrevida do enxerto entre pacientes hipertensos e aqueles com pressão arterial dentro dos limites da normalidade, esta relação tem sido descrita por diversos autores. Sorof et al⁸¹ relataram pior sobrevida do enxerto em cinco anos em crianças em uso de anti-hipertensivos que foi utilizado como marcador de hipertensão (74% vs 58%, $p < 0,001$) e um risco relativo de perda do enxerto de 1,42 para doadores vivos e 1,58 para doadores falecidos. Em seu estudo, Mitsnefes et al⁸² encontraram relação independente da presença de hipertensão arterial com pior sobrevida do enxerto. Os autores detectaram também que para cada aumento de 10% na pressão arterial sistólica, o risco de perda subsequente do enxerto renal dobrou.

O transplante renal promove um melhor controle metabólico e endócrino das crianças, em comparação com o tratamento conservador da doença renal crônica e com o tratamento dialítico. Desta forma, tem sido observado um melhor crescimento destas crianças^{12,13,83}. No presente estudo, verificou-se aumento significativo do peso, do índice de massa corporal e da estatura no primeiro ano após o transplante. Houve também aumento da estatura entre o primeiro e o quinto ano após o transplante. Vester et al⁸⁴ avaliaram a evolução dos mesmos parâmetros (peso, estatura e IMC) em 64 crianças submetidas a transplante e encontraram resultados muito semelhantes, nos quais observou-se aumento inicial de peso e IMC, com tendência a estabilização, e aumento da estatura, mas com persistência desta última em níveis sub-normais. O NAPRTCS³⁵ também observou padrão semelhante no ganho de peso e aumento de IMC, com um aumento mais discreto na estatura, mas o escore z de estatura no momento do transplante na população do registro norte-

americano foi consideravelmente melhor (-1,75 DP vs -2,65 DP no presente estudo). Já Derakhshan et al⁸⁵, em estudo transversal com crianças transplantadas no Irã, observaram melhora significativa apenas do escore z de estatura, sem melhora do peso ou IMC, quando comparados estes parâmetros no momento transplante e um ano após. Em nossa população, o aumento inicial do peso poderia estar relacionado à dose mais alta de corticosteróides utilizada no período inicial do pós-transplante, e o uso desta medicação também poderia ser um dos fatores responsáveis pelo *catch-up* incompleto de estatura observado, embora se faça uma minimização da dose de manutenção do corticóide que é reduzida para cerca de 0,10 mg/kg/dia.

Analisando a evolução laboratorial dos pacientes observamos um aumento significativo da creatinina ao longo dos anos, sem redução simultânea da TFG estimada entre o primeiro e quinto ano, mas com piora no décimo ano. A presença de creatinina maior que 1mg/dl ao fim do primeiro ano de transplante associou-se com pior sobrevida do enxerto. McEwan et al⁸⁶ já haviam descrito associação similar entre o valor de creatinina com a sobrevida do enxerto, em estudo que incluiu 1516 pacientes, sem distinção de idade. Incluímos esta variável em nossa análise já que a creatinina maior que 1mg/dl é um parâmetro identificado em alguns estudos como variável associada a pior prognóstico e à progressão para doença renal crônica em algumas nefro-uropatias^{87,88}. Desta forma, este nível de creatinina poderia ser um marcador laboratorial de fácil mensuração e interpretação, indicador da necessidade de investigação para detectar a presença de fatores relacionados à progressão da perda da função do enxerto.

O perfil lipídico dos pacientes analisados, apresentou-se adequado, considerando-se os valores médios, mas em 20,1% dos pacientes colesterol total estava acima do recomendado e 37,5% tinham hipertrigliceridemia. A hiperlipidemia acomete parcela significativa da população pediátrica submetida a transplante renal⁸⁹. A prevalência de dislipidemia nos pacientes do presente estudo foi menor que a descrita na literatura⁸⁹⁻⁹¹, que detectaram hipercolesterolemia em cerca de 50% das crianças transplantada e percentual semelhante com hipertrigliceridemia. São vários os fatores de risco para a dislipidemia nos pacientes transplantados como: o uso de corticosteróides e de inibidores da calcineurina, especialmente a ciclosporina, função renal comprometida, inibição da lipase lipoproteica pela disfunção renal e proteinúria⁹². A dislipidemia, em conjunto com a alta prevalência de

hipertensão arterial, e o estado pró-inflamatório e pró-oxidativo criam situação de alto risco cardiovascular para essas crianças⁹³. Além disso, sua presença mostrou relação independente com fibrose intersticial/atrofia tubular em estudo com crianças transplantadas realizado por Valavi et al⁹¹, que atribuíram esta associação a lesão vascular do enxerto. Por tanto, se faz necessário o estabelecimento de um protocolo de investigação dos riscos cardiovasculares deste grupo de crianças para detecção precoce de alterações cujo tratamento pode minimizar a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros.

A má adesão foi identificada em 15 pacientes (25,4%) de acordo com a média descrita por DiMatteo⁹⁴ em meta-análise que avaliou estudos de adesão em várias situações clínicas, considerados em conjunto (24,8%). A prevalência desta situação na literatura sobre transplantes varia amplamente, relacionando-se com a estratégia utilizada para identificar a adesão. Dobbels et al⁹⁵, em revisão sistemática de 2010, encontraram uma prevalência média de 30,7% de má adesão entre crianças submetidas a transplante renal, variando desde 9% segundo Morgenstern et al⁹⁶ até 80% no estudo de Gerson et al⁹⁷. A má adesão foi responsável por 14,4% das perdas de enxerto, considerando a média ponderada por tamanho de amostra dos estudos incluídos. Como não utilizamos nenhuma estratégia especial ou especificamente direcionada para identificar a adesão dos pacientes, acreditamos que a prevalência certamente foi subestimada. Ainda assim, ela contribuiu com 33,3% (4/12) das perdas de enxerto ocorridas no estudo, frequência próxima à descrita por Garcia et al⁹⁸, que no subgrupo pediátrico de sua amostra relataram ser a má adesão responsável por 30,8% das perdas de enxerto de crianças e adolescentes após seis meses de transplante.

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação de seus resultados. Em primeiro lugar, trata-se de estudo de um único centro, com amostra pequena, de conveniência, o que limita sua validade externa e generalização dos resultados. Além disso, o tamanho limitado da amostra pode ter prejudicado o poder discriminatório dos testes de hipóteses, especialmente nos que tratavam de eventos menos frequentes. Entretanto, acreditamos que este estudo possa contribuir com a melhora da prática clínica e condução dos casos das crianças transplantadas em nosso serviço, além de ajudar na construção de hipóteses a serem testadas em estudos posteriores mais específicos. Por outro lado,

os pontos positivos são o longo tempo de observação e a presença de um protocolo que foi seguido por um mesmo grupo de médicos assistentes ao longo do tempo, com discussão dos casos semanalmente, permitindo homogeneidade das condutas.

Por fim, encontramos neste estudo sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados comparáveis aos relatados na literatura internacional. Identificamos alguns fatores associados à pior sobrevida do enxerto tais como rejeição aguda, tempo prolongado de isquemia fria e função retardada do enxerto. Estes achados reafirmam a necessidade de um esforço da equipe transplantadora, bem como dos órgãos públicos responsáveis para melhorar o fluxo dos procedimentos para realização do transplante e do seu seguimento no pós-operatório. Novos estudos são necessários para avaliação da melhor abordagem destas variáveis, para minimizar seu impacto no enxerto renal e continuar permitindo o aumento da sobrevida renal ao trabalhar melhor sua influência na sobrevida a longo prazo, principal desafio atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2654–62.
2. National Institutes of Health NI of D and D and KD. US Renal Data System, *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. 2010;:325–34.
3. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, et al. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2003 Aug;7(4):321–35.
4. Melter M BD. Challenges after pediatric transplantation. *Seminars in nephrology*. 2000;20:199–208.
5. El-Mekresh MM. Renal Transplantation in Children. *BJU Int*. 2000;85(8):979–86.
6. Chantler C, Carter JE, Bewick M, et al. 10 years' experience with regular haemodialysis and renal transplantation. *Arch Dis Child*. 1980 Jun;55(6):435–45.
7. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, et al. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):191–7.
8. Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol*. 2006 Jun;21(6):846–50.
9. Groothoff JW, Grootenhuis M a, Offringa M, et al. Social consequences in adult life of end-stage renal disease in childhood. *J Pediatr*. 2005 Apr;146(4):512–7.
10. Qvist E, Pihko H, Fagerudd P, et al. Neurodevelopmental outcome in high-risk patients after renal transplantation in early childhood. *Pediatr Transplant*. 2002 Feb;6(1):53–62.
11. Kärrfelt HME, Berg UB. Long-term psychosocial outcome after renal transplantation during childhood. *Pediatr Transplant*. 2008 Aug;12(5):557–62.
12. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int*. 2004;66:792–800.
13. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatr Nephrol*. 2010 Apr;25(4):739–46.

14. Loza-Concha RE, Quispe AM. Costo-utilidad del trasplante renal frente a la hemodialisis en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal en un hospital peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(3):432–9.
15. Winkelmayr WC, Weinstein MC, Mittleman MA, et al. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* . 2002 Oct 1;22(5):417–30.
16. Ellis EN, Martz K, Talley L, et al. Factors related to long-term renal transplant function in children. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jul;23(7):1149–55.
17. El-Husseini AA, Foda MA, Shokeir AA, et al. Determinants of graft survival in pediatric and adolescent live donor kidney transplant recipients: a single center experience. *Pediatr Transplant*. 2005 Dec;9(6):763–9.
18. Abbud-Filho M, Ramalho HJ, Barberato JB, et al. Factors influencing the outcome of pediatric renal transplantation at a single center. *Transplant Proc*. 1998 Sep;30(6):2871.
19. Gjertson DW, Cecka JM. Determinants of long-term survival of pediatric kidney grafts reported to the United Network for Organ Sharing kidney transplant registry. *Pediatr Transplant*. 2001 Feb;5(1):5–15.
20. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, et al. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation*. 2005 Aug;80(4):466–70.
21. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–63
22. Cockcroft DW, G.M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
23. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*. 2002;
24. Center of Disease Control and Prevention - CDC: new growth charts. 2000;
25. WHO. World Health Organization. *Child growth standards: methods and development*. 2006;
26. Daniels SR, GF. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198–208.
27. Rees L, Shroff R, Hutchinson C, Fernando ON, TR. Long-Term Outcome of Paediatric Renal Transplantation: Follow-Up of 300 Children from 1973 to 2000. *Nephron Clin Pract*. 2007;105:c68–c76.

28. Wu ZX, Yang SL, Wu W, et al. The long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: a single-centre experience in China. *Pediatric Transplantation*. 2008 Mar;12(2):215–8.
29. Chacko B, Rajamanickam T, Neelakantan N, et al. Pediatric renal transplantation--a single center experience of 15 yr from India. *Pediatric Transplantation*. 2007 Dec ;11(8):844–9.
30. Vasudevan A, Iyengar A, Jose B, et al. Pediatric renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation Proc*. 2008 May;40(4):1095–8.
31. Otukesh H, Basiri A, Simfrosh N, et al. Outcome of pediatric renal transplantation in Labfi Nejad Hospital, Tehran, Iran. *Pediatric Nephrology*. 2006 Oct ;21(10):1459–63.
32. Emiroğlu R, Moray G, Sevmiş S, et al. Long-term results of pediatric renal transplantation at one center in Turkey. *Transplant Proc*. 2005 Mar;37(2):675–8.
33. Garcia CD, Bittencourt VB, Tumelero A, et al. 300 pediatric renal transplantations: A single-center experience. *Transplant Proc*. 2006 Dec;38(10):3454–5.
34. Mehrabi A, Kashfi A, Tönshoff B, et al. Long-term results of paediatric kidney transplantation at the University of Heidelberg: a 35 year single-centre experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 Jul;19 Suppl 4:iv69–74.
35. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2010 - Annual Report.
36. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN / SRTR 2010 Annual Data Report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Health.
37. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) - Registry 2010 Report.
38. Rosati P, Pinto V, Delucchi A, et al. Pediatric renal transplantation: 13 years of experience--report from the Chilean Cooperative Multicenter Group. *Transplant Proc*. 2005 Apr;37(3):1569–73.
39. Latin American Pediatric Nephrology Association, Latin American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Latin American Registry of Pediatric Renal Transplantation 2004-2008. *Pediatric Transplantation*. 2010 Sep 1;14(6):701–8.
40. Koch Nogueira PC, Amaral ASR, Boni R, et al. Priority for children in cadaveric kidney sharing: the strategy adopted in Sao Paulo, Brazil. *Pediatric Transplantation*. 2004 Oct;8(5):502–6.

41. Abraham EC, Wilson a C, Goebel J. Current kidney allocation rules and their impact on a pediatric transplant center. *Am J Transplant.* 2009 Feb ;9(2):404–8.
42. Regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes - Portaria nº 2600 de 21 de outubro de 2009.
43. Quirino IG, Diniz JSS, Bouzada MCF, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Mar;7(3):444–51.
44. Sumboonnanonda a, Lumpaopong a, Kingwatanakul P,et al. Pediatric kidney transplantation in Thailand: experience in a developing country. *Transplant Proc.* 2008 Sep;40(7):2271–3.
45. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, et al. Long-term follow-up of renal transplantation in children: A Dutch Cohort Study. *Transplantation.* 2004 Aug;78(3):453–60.
46. Chavers B, Najarian JS, Humar A. Kidney transplantation in infants and small children. *Pediatr Transpl.* 2007 Nov;11(7):702–8.
47. Garcia CD, Bittencourt VB, Pires F, et al. Renal transplantation in children younger than 6 years old. *Transplant Proc.* 2007 Mar;39(2):373–5.
48. Van Damme-Lombaerts R. Paediatric kidney transplantation in Belgium. *Acta clinica Belgica.* 2007;63(1):1–7.
49. Abe T, Ichimaru N, Kakuta , et al. Long-term outcome of pediatric renal transplantation: a single center experience. *Clin Transplant.* 2011;25(3):388–94.
50. Mahmoud A, Said MH, Dawahra M, et al. Outcome of preemptive renal transplantation and pretransplantation dialysis in children. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(5):537–41.
51. Ishitani M, Isaacs R, Norwood V et al. Predictors of graft survival in pediatric living-related kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2000;70(2):288–92.
52. Vats AN, Donaldson L, Fine RN. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in north american children: a naprtcs study. *Transplantation.* 2000;69:1414–9.
53. Cransberg K, Smits JM a, Offner G,et al. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am J Transplant.* 2006 Aug;6(8):1858–64.
54. Butani L, Perez RV. Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants. *Transplantation.* 2011 Feb 27;91(4):447–51.

55. Sacca E HI. Pre-emptive Pediatric Renal Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2006;17(4):549–58.
56. Salvatierra Jr O, Millan M CW. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Sem Pediatr Surg.* 2006;15:208–17.
57. Baum M a, Stablein DM, Panzarino VM, et al. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2001 Jan;59(1):328–33.
58. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski , et al. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov;12(11):2474–81.
59. Burns AT, Davies DR, McLaren AJ, Cerundolo L, Morris P FS. Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts. *Transplantation.* 1998;66(7):872–6.
60. Opelz G DB. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation.* 2007;83(3):247–53.
61. Quiroga I, McShane P, Koo DDH, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jun;21(6):1689–96.
62. Kayler LK, Magliocca J, Fujita S, et al. Recovery factors affecting utilization of small pediatric donor kidney. *Am J Transplant.* 2009 Jan;9(1):210–6.
63. Ildstad ST, Tollerud DJ, Noseworthy J, et al. The influence of donor age on graft survival in renal transplantation. *J Pediatr Surg.* 1990 Jan;25(1):134–7; discussion 137–9.
64. Fine RN. Renal transplantation of the infant and young child and the use of pediatric cadaver kidneys for transplantation in pediatric and adult recipients. *Am J Kidney Dis.* 1988;12(1):1–10.
65. Cassini MF, Cologna AJ, Tucci Jr S, et al. Why not to use kidney grafts from elderly donors. *Transplant Proc.* 2010;42:417–20.
66. Keith DS. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Nephrol.* 2004 Apr 1;15(4):1086–91.
67. Pape L, Ehrich JHH, Offner G. Young for young! Mandatory age-matched exchange of paediatric kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007 Apr;22(4):477–9.
68. Abdulla K. Salahudeen M and WM. Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the U.S over the last decade. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1285–9.

69. 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 Mar;12(3):589–97.
70. Tejani a H, Sullivan EK, Alexander SR, et al. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 1999 Nov;3(4):293–300.
71. Halloran PF HL. Delayed Graft Function□: State of the Art , November 10-11,2000. Summit Meetong, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant*. 2001;1:115–20.
72. Wolfe RA, Held PJ, Port FK,et al. Delayed Graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997;63(7):968–74.
73. Matas AJ. Impact of acute rejection on development of chronic rejection in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2000 May;4(2):92–9.
74. Tejani A, Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2000 May;4(2):107–11.
75. Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2009 Aug;24(8):1465–71.
76. Yates PJ, Nicholson ML. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transplant Immunol*. 2006 Nov;16(3-4):148–57.
77. Zerati Filho M, Furtado PS, Barroso U, et al. Kidney transplantation in children: a 50-case experience. *Int Braz Urol*. 2005;31(6):558–61.
78. Gargah T, Abidi G, Rajhi H et al. Vascular complications after pediatric kidney transplantation. *Tunis Med*. 2011;89(5):458–61.
79. Sorof JM, Sullivan EK, Tejani A, et al. Antihypertensive medication and renal allograft failure: a North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jun;10(6):1324–30.
80. Nagasako SS, Nogueira PCK, Machado PGP, et al. Risk factors for hypertension 3 years after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2007 Sep;22(9):1363–8.
81. Sorof JM, Goldstein SL, Brewer ED, et al. Use of anti-hypertensive medications and post-transplant renal allograft function in children. *Pediatr Transplant*. 2000 Feb;4(1):21–7.
82. Mitsnefes MM, Khuory PR MP. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr*. 2003;143:98–103.

83. Harambat J CP. Growth after transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1297–306.
84. Vester U, Schaefer A, Kranz B et al. Development of growth and body mass index after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005;9:445–9.
85. Derakhsha N, Derakhshan A, Fallahzadeh MH et al. Evaluation of growth and body mass index in children following kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2011;22(3):428–32.
86. McEwan P, Baboolal K, Dixon S et al. Patterns of graft and patient survival following renal transplantation and evaluation of serum creatinine as a predictor of survival: a review of data collected from one clinical centre over 34 years. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(11):1793–800.
87. Ansari MS, Gulia A, Srivastava A, et al. Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*. 2010 Jun;6(3):261–4.
88. Denes ED, Barthold JS, González R. Early prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves. *The Journal of urology*. 1997 Apr;157(4):1441–3.
89. Silverstein DM, Palmer J, Polinsky MS, et al. Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jan 18;14(2):105–10.
90. Sharma AK, Myers TA, Hunninghake DB et al. Hyperlipidemia in long-term survivors of pediatric renal transplantation. *Clin Transplant*. 1994;8:252–7.
91. Valavi E, Otukesh H, Fereshtehnejad SM et al. Clinical correlation between dyslipidemia and pediatric chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant*. 2008;12(7):748–54.
92. Massy ZA KB. Post-transplant hyperlipidemia: mechanisms and management. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(7):971–7.
93. Filler G HS. Progress in pediatric kidney transplantation. *Ther Drug Monit*. 2010;32(3):250–2.
94. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations. *Med Care*. 2004 Mar;42(3):200–9.
95. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, et al. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr Transplant*. 2009 Mar 31;14(5):603–13.
96. Morgenstern BZ, Murphy M, Dayton J et al. Noncompliance in a pediatric renal transplantation population. *Transplant Proc*. 1994;26:129–32.

97. Gerson AC, Furth SL, Neu AM, et al. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their family. *Pediatr Transplant*. 2004;8:543–50.
98. Garcia V, Bittar A, Keitel E, et al. Patient noncompliance as a major cause of kidney graft failure. *Transplant Proc*. 1997 Feb;29(1-2):252–4.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante renal pediátrico já está bem estabelecido como a forma mais eficiente de terapia de substituição renal para crianças com doença renal crônica terminal^{1,2}. Entretanto, está associado a uma série de desafios, relacionados à técnica, às particularidades metabólicas e imunológicas e ao crescimento e desenvolvimento específicos da faixa etária pediátrica². Apesar destas dificuldades, atualmente, os resultados relatados nessa população são comparáveis aos descritos com receptores adultos^{3,4}.

Uma série de fatores têm sido associados à sobrevida do enxerto renal e vêm sendo exaustivamente estudados com o intuito de aprimorar sua abordagem, melhorando os desfechos do transplante. Aspectos relacionados ao doador (idade, tipo) são bastante estudados mas a utilização do doador “ideal” muitas vezes encontra obstáculos na demanda crescente por órgãos que se depara nos dias atuais. Desta forma, a utilização de órgãos de doadores muito jovens ou mais velhos e/ou com comorbidades tem sido considerada, na tentativa de equilibrar os riscos de uma sobrevida do enxerto menor com os benefícios da saída de fila de espera^{6,7}. Questões relacionadas ao receptor também influenciam nos resultados do transplante renal. Receptores muito pequenos já foram considerados inaptos para o transplante, mas esta situação tem se modificado e crianças cada vez mais jovens têm se beneficiado deste procedimento, com resultados animadores⁸. Fatores intrínsecos ao procedimento como o tempo de isquemia fria, e presença de função retardada do enxerto e aqueles envolvidos na interação doador/receptor (compatibilidade do HLA) também relacionam-se à sobrevida do enxerto, bem como a ocorrência de complicações no pós-operatório como as rejeições, infecções e hipertensão. Todas essas variáveis imbricam-se e interferem umas nas outras, levando à uma rede de fatores que deve ser abordada em conjunto para um melhor resultado final.

No presente estudo, avaliamos os pacientes pediátricos transplantados no Hospital das Clínicas – UFMG e encontramos resultados positivos para sobrevida do enxerto e dos pacientes. A presença de complicações se assemelhou ao descrito na literatura e as crianças transplantadas também apresentaram evolução esperada dos parâmetros antropométricos e laboratoriais. Os fatores associados à sobrevida

do enxerto renal encontrados foram o tempo de isquemia fria superior a 24h, a função retardada do enxerto, a presença de rejeição aguda e valores de creatinina superiores a 1mg/dl após um anos de transplante – todos eles já descritos na literatura^{9,10,12}.

Vale ressaltar que estamos cientes das limitações do estudo, que contou com amostra pequena de pacientes, de um único centro. Além disso, foi realizada apenas a análise univariada dos fatores associados à sobrevida do enxerto. Não foi possível realizar a análise multivariada, mas os modelos analisados até o momento, sugerem associação independente apenas da presença de rejeição aguda e da função retardada do enxerto. O aprimoramento posterior do modelo será realizado, para que possamos determinar mais especificamente os fatores preditivos em nossa população. Este estudo está inserido em um projeto de pesquisa maior, que avaliará não só os fatores clínicos relacionados à sobrevida do enxerto, mas buscará identificar possíveis biomarcadores que auxiliem no diagnóstico de complicações do transplante (rejeição aguda, fibrose intersticial/atrofia tubular) e que também possam ser preditivos da sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados.

Finalizando, este estudo representou um passo inicial do serviço de transplante pediátrico do HC-UFMG em direção ao melhor entendimento dos fatores relacionados ao transplante renal para que se possa aprimorar o atendimento a esses pacientes, em busca de resultados cada vez melhores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2654–62.
2. Salvatierra O, Alexander SR, Krensky AM. Pediatric kidney transplantation in Stanford. *Pediatr Transplant*. 1988;2:165-76.
3. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2010 - Annual Report.
4. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN / SRTR 2010 Annual Data Report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Health.
5. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) - Registry 2010 Report.
6. Dale-Shall AW, Smith JM, McBride MA, et al. The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009 Sep;13(6):711–8.
7. Keith DS. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr;15(4):1086–91.
8. Kayler LK, Magliocca J, Fujita S, et al. Recovery factors affecting utilization of small pediatric donor kidney. *Am J Transplant*. 2009 Jan;9(1):210–6.
9. Tejani A H, Sullivan EK, Alexander SR, et al. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 1999 Nov;3(4):293–300.
10. Tejani A, Sullivan EK. The impact of acute rejection on chronic rejection: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 2000 May;4(2):107–11.
11. Mitsnefes MM, Khuory PR MP. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr*. 2003;143:98–103.
12. McEwan P, Baboolal K, Dixon S et al. Patterns of graft and patient survival following renal transplantation and evaluation of serum creatinine as a predictor of survival: a review of data collected from one clinical centre over 34 years. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(11):1793–800.

ANEXO 1 – PARECER DO COEP

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0093.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Eleonora Moreira Lima
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de maio de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e biomarcadores preditivos da sobrevida renal e presença de rejeição aguda e falência crônica do enxerto em crianças e adolescentes submetidos a transplante renal no Hospital das Clínicas da UFMG**" e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. T. Marques Amaral", is written over a horizontal line.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO (para os responsáveis por pacientes transplantados na faixa etária abaixo de 7 anos)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando seu filho para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com o funcionamento do rim que seu filho recebeu no transplante. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no seu sangue e na sua urina pode aumentar se estiver acontecendo complicações no rim que você recebeu no transplante. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal e se esta dosagem ajuda na detecção de complicações como a rejeição do rim que você recebeu ou a piora de seu funcionamento. Este estudo também avaliará dados clínicos e laboratoriais da evolução clínica após o transplante, que serão obtidos do prontuário clínico do seu filho (a).

A coleta de sangue para medir as citocinas será feita junto com os outros exames que seu filho (a) sempre faz, ou seja, a mesma veia que for puncionada para coleta será usada para colher sangue para os exames de rotina e também para medir as citocinas no sangue. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido, o que não representa problema para seu filho. Portanto, o único risco estaria relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. A coleta de urina será feita no mesmo dia da coleta de sangue em um único frasco fornecido por nós. Estamos garantindo que esses exames somente serão coletados e realizados após sua autorização e assinatura deste termo de consentimento.

Garantimos ainda que a identidade e a privacidade de seu filho(a) não serão reveladas, sendo os resultados desse estudo somente usados para aumentar os conhecimentos da medicina.

Finalmente, você tem o direito de recusar que seu filho(a) participe do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se que ele(a) continuará a receber o tratamento convencional, tendo assim garantida sua assistência médica. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Eu, responsável pelo paciente _____, portador de doença renal, entendi tudo que foi explicado sobre a pesquisa e concordo em permitir a participação do menor _____ nas coletas de sangue e urina para dosar citocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190, ou na Avenida Pasteur, 135/904 e pelo telefone celular – (31)91667199. Confirmo que o meu (minha) filho (a) _____ foi selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Data e local: _____

Assinatura do responsável: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

Tel: (31) 91667199 (31) 33276432

TERMO DE CONSENTIMENTO (para pacientes transplantados na faixa etária de 7 a 12 anos e seus responsáveis)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando você para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com o funcionamento do rim que você recebeu no transplante. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no seu sangue e na sua urina pode aumentar se estiver acontecendo complicações no rim que você recebeu no transplante. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal e se esta dosagem ajuda na detecção de complicações como a rejeição do rim que você recebeu ou a piora de seu funcionamento. Este estudo também avaliará dados clínicos e laboratoriais da sua evolução após o transplante, que serão obtidos do seu prontuário clínico.

A coleta de sangue para medir as citocinas será feita junto com os outros exames que você sempre faz, ou seja, a mesma veia que for punccionada para coleta será usada para colher sangue para os exames de rotina e também para medir as citocinas no sangue. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido, o que não representa problema para você. O único risco está relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. A coleta de urina será feita no mesmo dia da coleta de sangue em um único frasco fornecido por nós. Estamos garantindo que esses exames somente serão coletados e realizados após sua autorização e assinatura deste termo de consentimento.

Garantimos ainda que a sua identidade e privacidade não serão reveladas, sendo os resultados desse estudo somente usados para aumentar os conhecimentos da medicina.

Finalmente, você tem o direito de recusar em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se que você continuará a receber o tratamento convencional, tendo assim garantida sua assistência médica. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Eu, paciente _____, portador de doença renal, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em participar das coletas de sangue para dosar citocinas equimiocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190 e pelo telefone celular – (31)91667199. Confirmando que fui selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Eu, responsável pelo paciente _____, portador de doença renal, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em permitir a participação do menor _____ nas coletas de sangue para dosar quimiocinas e citocinas. Confirmando que o paciente _____ foi selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Data e local: _____

Assinatura do responsável: _____

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

Tel: (31) 91667199 (31) 33276432

TERMO DE CONSENTIMENTO (para os pacientes transplantados na faixa etária de 13 a 17 anos)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando você para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com o funcionamento do rim que você recebeu no transplante. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no seu sangue e na sua urina pode aumentar se estiver acontecendo complicações no rim que você recebeu no transplante. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal se esta dosagem ajuda na detecção de complicações como a rejeição do rim que você recebeu ou a piora de seu funcionamento. Este estudo também avaliará dados clínicos e laboratoriais da sua evolução após o transplante, que serão obtidos do seu prontuário clínico.

A coleta de sangue para medir as citocinas será feita junto com os outros exames que você sempre faz, ou seja, a mesma veia que for punccionada para coleta será usada para colher sangue para os exames de rotina e também para medir as citocinas no sangue. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido, o que não representa problema para você. O único risco está relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. A coleta de urina será feita no mesmo dia da coleta de sangue em um único frasco fornecido por nós. Estamos garantindo que esses exames somente serão coletados e realizados após sua autorização e assinatura deste termo de consentimento.

Garantimos ainda que a sua identidade e privacidade não serão reveladas, sendo os resultados desse estudo somente usados para aumentar os conhecimentos da medicina.

Finalmente, você tem o direito de recusar em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se que você continuará a receber o tratamento convencional, tendo assim garantida sua assistência médica. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Eu, paciente _____, portador de doença renal, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em participar das coletas de sangue para dosar citocinas e quimiocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190 e pelo telefone celular – (31)91667199. Confirmando que fui selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Data e local: _____

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

Tel: (31) 91667199 (31) 33276432

TERMO DE CONSENTIMENTO (para os responsáveis por pacientes transplantados na faixa etária de 13 a 17 anos)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando seu filho para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com o funcionamento do rim que seu filho recebeu no transplante. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no seu sangue e na sua urina pode aumentar se estiver acontecendo complicações no rim que você recebeu no transplante. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal e se esta dosagem ajuda na detecção de complicações como a rejeição do rim que seu filho recebeu ou a piora de seu funcionamento. Este estudo também avaliará dados clínicos e laboratoriais da evolução de seu filho (a) após o transplante, que serão obtidos do prontuário clínico.

A coleta de sangue para medir as citocinas será feita junto com os outros exames que seu filho (a) sempre faz, ou seja, a mesma veia que for punccionada para coleta será usada para colher sangue para os exames de rotina e também para medir as citocinas no sangue. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido, o que não representa problema para seu filho. Portanto, o único risco está relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. A coleta de urina será feita no mesmo dia da coleta de sangue em um único frasco fornecido por nós. Estamos garantindo que esses exames somente serão coletados e realizados após sua autorização e assinatura deste termo de consentimento.

Garantimos ainda que a identidade e a privacidade de seu filho(a) não serão reveladas, sendo os resultados desse estudo somente usados para aumentar os conhecimentos da medicina.

Finalmente, o seu filho(a) tem o direito de recusar em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se que ele(a) continuará a receber o tratamento convencional, tendo assim garantida sua assistência médica. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Eu, responsável pelo paciente _____, portador de doença renal, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em permitir a participação do menor _____ nas coletas de sangue para dosar quimiocinas e citocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190 e pelo telefone celular – (31)91667199. Confirmando que o paciente _____ foi selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Data e local: _____

Assinatura do responsável: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

Tel: (31) 91667199 (31) 33276432

TERMO DE CONSENTIMENTO (para os responsáveis por crianças saudáveis do grupo controle na faixa etária abaixo de 7 anos)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando seu filho para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com diferentes doenças. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no sangue e na urina pode aumentar se a pessoa tiver uma doença renal. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal se esta dosagem ajuda na detecção de complicações no rim que a criança ou adolescente recebeu no transplante.

Sabemos que seu(u) filho(a) não tem problema de rins, não é transplantado renal e é sadio(a). Mas, gostaríamos de pedir autorização para medirmos a quantidade de citocinas em seu sangue e em sua urina. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas no sangue e na urina de seu (ua) filho (a) que é sadio (a) com a de uma criança ou adolescente que fez um transplante de rim. A coleta de sangue para medir as citocinas será feita uma única vez junto com os outros exames que seu filho (a) irá fazer, ou seja, a mesma veia que for punccionada para coleta será usada para colher sangue para os exames de rotina e também para medir as citocinas no sangue. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido, o que não representa risco para seu filho. O único risco está relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. A coleta de urina será feita no mesmo dia da coleta de sangue em um único frasco fornecido por nós. Estamos garantindo que esses exames somente serão coletados e realizados após sua autorização e assinatura deste termo de consentimento. O exame para medir citocinas e quimiocinas no sangue será coletado através de punção de veia periférica em uma única ocasião, durante a mesma coleta que é feita para outros exames de rotina que você irá fazer. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas e quimiocinas no seu sangue com a de pacientes submetidos a transplante de rim. Estamos garantindo que estes exames somente serão feitos se você consentir e assinar este termo de consentimento.

Garantimos ainda que a identidade e a privacidade de seu(u) filho(a) serão resguardadas e os resultados deste estudo somente serão utilizados para aumentar os conhecimentos da medicina.

A participação de seu(u) filho(a) neste estudo é voluntária, não havendo nenhum

pagamento ou recebimento de benefícios.

Finalmente, será resguardado o direito de recusa em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo. Você não terá qualquer ônus com a realização deste exame.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Eu, responsável pelo paciente _____, em controle no Ambulatório de Pediatria Geral do HC-UFMG, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em permitir a participação do menor _____ nas coletas de sangue para dosar quimiocinas e citocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190 e pelo telefone celular – (31)91667199. Confirmando que o paciente _____ foi selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Data e local: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Assinatura do responsável _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

TERMO DE CONSENTIMENTO (para crianças saudáveis do grupo controle na faixa etária de 7 a 12 anos e seus responsáveis)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando você para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com diferentes doenças. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no sangue e na urina pode aumentar se a pessoa tiver uma doença renal. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal se esta dosagem ajuda na detecção de complicações no rim que a criança ou adolescente recebeu no transplante.

Sabemos que você não tem problema de rins, não é transplantado renal e é sadio(a). Mas, gostaríamos de pedir sua autorização para medirmos a quantidade de citocinas em seu sangue e em sua urina. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas no seu sangue e na sua urina com a de uma criança ou adolescente que fez um transplante de rim. O exame para medir citocinas e quimiocinas no sangue será coletado através de punção de veia periférica em uma única ocasião, durante a mesma coleta que é feita para outros exames de rotina que você irá fazer. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido, o que não representa risco para você. O único risco está relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas e quimiocinas no seu sangue com a de pacientes submetidos a transplante de rim. Estamos garantindo que estes exames somente serão feitos se você consentir e assinar este termo de consentimento.

Garantimos ainda que sua identidade e sua privacidade serão resguardadas e os resultados deste estudo somente serão utilizados para aumentar os conhecimentos da medicina.

Sua participação neste estudo é voluntária, não havendo nenhum pagamento ou recebimento de benefícios.

Finalmente, será resguardado o direito de recusa em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo. Você não terá qualquer ônus com a realização deste exame.

Eu, _____, paciente do Ambulatório de Pediatria Geral do HC-UFMG, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em ceder uma amostra de meu sangue para dosar citocinas e quimiocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190 e pelo telefone celular – (31)91667199.

Confirmando que fui selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia dessa autorização.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Eu, responsável pelo paciente _____, em controle no Ambulatório de Pediatria Geral do HC-UFMG, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em permitir a participação do menor _____ nas coletas de sangue para dosar quimiocinas e citocinas. Confirmando que o paciente _____ foi selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Data e local: _____

Assinatura do voluntário: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Assinatura do responsável _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

TERMO DE CONSENTIMENTO (para adolescentes saudáveis do grupo controle na faixa etária de 13 a 17 anos)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando você para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com diferentes doenças. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no sangue e na urina pode aumentar se a pessoa tiver uma doença renal. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal e se esta dosagem ajuda na detecção de complicações no rim que a criança ou adolescente recebeu no transplante.

Sabemos que você não tem problema de rins, não é transplantado renal e é sadio(a). Mas, gostaríamos de pedir sua autorização para medirmos a quantidade de citocinas em seu sangue e em sua urina. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas no seu sangue e na sua urina com a de uma criança ou adolescente que fez um transplante de rim. O exame para medir citocinas e quimiocinas no sangue será coletado através de punção de veia periférica em uma única ocasião, durante a mesma coleta que é feita para outros exames de rotina que você irá fazer. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido, o que não representa risco para você. O único risco está relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas e quimiocinas no seu sangue com a de pacientes submetidos a transplante de rim. Estamos garantindo que estes exames somente serão feitos se você consentir e assinar este termo de consentimento.

Garantimos ainda que você sua identidade e sua privacidade serão resguardadas e os resultados deste estudo somente serão utilizados para aumentar os conhecimentos da medicina.

Sua participação neste estudo é voluntária, não havendo nenhum pagamento ou recebimento de benefícios.

Finalmente, será resguardado o direito de recusa em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo. Você não terá qualquer ônus com a realização deste exame.

Eu, _____, paciente do Ambulatório de Pediatria Geral do HC-UFMG, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em ceder uma amostra de meu sangue para dosar citocinas e quimiocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190 e pelo telefone celular – (31)91667199.

Confirmando que fui selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia dessa autorização.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Data e local: _____

Assinatura do voluntário: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

TERMO DE CONSENTIMENTO (para os responsáveis por adolescentes saudáveis do grupo controle na faixa etária de 13 a 17 anos)

Por meio deste termo de consentimento, estamos convidando seu filho para participar do estudo que estamos desenvolvendo no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos substâncias do sangue e da urina chamadas de citocinas. A quantidade dessas substâncias na urina e no sangue pode mudar de acordo com diferentes doenças. Por exemplo, alguns estudos mostram que a quantidade de algumas dessas substâncias no sangue e na urina pode aumentar se a pessoa tiver uma doença renal. Este estudo quer, então, saber qual é a quantidade dessas substâncias no sangue e na urina das crianças e adolescentes que fizeram transplante renal e se esta dosagem ajuda na detecção de complicações no rim que a criança ou adolescente recebeu no transplante.

Sabemos que seu(u) filho(a) não tem problema de rins, não é transplantado renal e é sadio(a). Mas, gostaríamos de pedir autorização para medirmos a quantidade de citocinas em seu sangue e em sua urina. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas no sangue e na urina de seu (ua) filho (a) que é sadio (a) com a de uma criança ou adolescente que fez um transplante de rim. O exame para medir citocinas e quimiocinas no sangue será coletado através de punção de veia periférica em uma única ocasião, durante a mesma coleta que é feita para outros exames de rotina que ele (a) irá fazer. A quantidade de sangue que precisa colher a mais para medir as citocinas são 2 tubos de 5 ml, ou seja, um total de 10 ml a mais do que seria colhido. Este volume não representa risco para seu (ua) filho (a) sendo o único risco relacionado à punção periférica para a coleta, que pode levar a dor local, hematoma ou necessidade de repetição do procedimento por falha. Estamos querendo comparar a quantidade de citocinas e quimiocinas no seu sangue com a de pacientes submetidos a transplante de rim. Estamos garantindo que estes exames somente serão feitos se você consentir e assinar este termo de consentimento.

Garantimos ainda que a identidade e a privacidade de seu(u) filho(a) serão resguardadas e os resultados deste estudo somente serão utilizados para aumentar os conhecimentos da medicina.

A participação de seu(u) filho(a) neste estudo é voluntária, não havendo nenhum pagamento ou recebimento de benefícios.

Finalmente, será resguardado o direito de recusa em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo. Você não terá qualquer ônus com a realização deste exame.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Sua realização está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 196/96) que assegura proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

Eu, responsável pelo paciente _____, em controle no Ambulatório de Pediatria Geral do HC-UFMG, entendi tudo que foi explicado sobre essa pesquisa e concordo em permitir a participação do menor _____ nas coletas de sangue para dosar quimiocinas e citocinas. Este estudo será feito pela Dras Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva e Mariana Guerra, que poderão ser encontrada na Sala da Unidade de Nefrologia Pediátrica do 6º andar do Hospital das Clínicas, localizado na Avenida Alfredo Balena 190 e pelo telefone celular – (31)91667199. Confirmando que o paciente _____ foi selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Eu assinei e recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Data e local: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Assinatura do responsável _____

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa da UFMG.

Telefone do comitê de Ética em pesquisa da UFMG – 3499.4592

- Comitê de Ética em pesquisa – UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha

Prédio da Reitoria – 7º Andar – Sala 7018

Belo Horizonte Minas Gerais

- Dra Mariana Guerra Duarte Rosa de Lima

Av. Pasteur, 135/904 – Santa Efigênia

ANEXO 3 – PROTOCOLO DE TRANSPLANTE

AVALIAÇÃO PRÉ-TRANSPLANTE

1. Identificação

Nome:

Idade:

Naturalidade:

CPF:

Registro no HC:

Número de inscrição no MG Transplantes

Endereço:

Telefone:

Serviço de Origem:

2. Histórico de DRC

Etiologia de DRC com BX se houver:

3. Terapia Renal Substitutiva

Início de TRS:

Peso seco:

Diurese residual:

Acesso vascular:

Ganho de peso interdialítico:

4. Medicamentos

5. História Pregressa

Tx prévio?

DM?

HAS?

Alergias?

Cirurgias prévias:

Transfusões:

Vacinação: (além do calendário básico, os candidatos devem receber vacina para varicela – se não tiveram a doença, pneumo 23 e gripe)

6. História Familiar

HF neoplasia?

HF coronariopatia?

HF diabetes?

HF DRC?

7. Exame Físico

8. Avaliação Imunológica

Painel de reatividade

HLA

9. Sorologia e Bioquímica

Uréia/creatinina

Na/Cl

K/Ca/P

Colesterol total e frações

Triglicérides

Glicemia de jejum

TGO/TGP

Ferritina/IST

Ácido Úrico

Proteínas: total e frações

PTHi

Sedimentourinário

Anti HCV

Anti HIV

Anti HTLV I e II

Anti Hbs

Anti Hbc

Hbs Ag

VDRL

Sorologiapara D. Chagas

Sorologiapara EBV

SorologiaparaToxoplasmose

Sorologiapara CMV

10.Hematológicos

Gruposanguineo

Hemograma

Coagulograma

11.Microbiológicos

Urocultura

EPF

PPD

12.Cardiológicos

ECG

ECO

13.Imagem

US abdominal (em menores de 20kg realizar US com Doppler para estimativa de medida dos vasos abdominais)

Radiografia de tórax

Uretrocistografiamiccional

14.Avaliação de especialidades

Cardiologia

Urologia

Psicologia

Serviço Social

Odontologia

2006

NEFROLOGIA PEDIÁTRICA – HC –UFMG**PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES****I - PRÉ-TRANSPLANTE :1 semana em DOADOR VIVO apenas**

- 1- MicofenolatoMofetil (Cellcept®, 500mg/comp): 600 mg/m²/dose em duas tomadas (12/12 horas) – **iniciar 7 dias antes do TX**. Associar famotidina na dose de 1 mg/kg/dia (máximo de 20 mg b.i.d.) ou outro bloqueador de H₂ ou da bomba de H₂ como Omeprazol ou Ranitidina, (exceto cimetidina) em duas tomadas (12/12 horas), **ou**;
Micofenolato sódico (Myfortic®, 180 e 360 mg/comp): 430mg/m²/dose em duas tomadas;
- 2- Prednisona: 0,5 mg/kg/dia (**dose mínima de 20 mg**): iniciar 3 dias antes da data do transplante. comp de 5 e 20 mg.

II - PRÉ-TRANSPLANTE : 6 a24 horas, Doador vivo e cadáver

- 1 - Daclizumab (Zenapax): D0 2 mg/Kg em 50 ml de SF, EV em 30 minutos e D14 1-2 mg/kg. Dose máxima: 100 mg. **Dar 6 a 12 horas antes do TX**. Uma ampola = 25 mg, **ou**:
- 2 - Basiliximab (Simulet): 12 mg/ m² em 50 ml de SF, EV em 30 minutos. **Dar 6 a 12horas antes do TX**. Uma ampola = 20 mg. Dose total: 2 doses administradas pré TX (dia 0) e no dia 4 pós op.
- 3 - Tacrolimus em substituição à ciclosporina, administrar a dose de 0,1 mg/kg, **6 a12 horas antes do TX** (comp de 1 mg e 5 mg). Caso haja indicação do uso de ciclosporina Neoral administrar5 mg/Kg **6 a 12 horas antes do TX**. Líquido 1 ml = 100 mg. Cápsulas de 10, 25; 50; 100 mg
- 4 - MicofenolatoMofetil (Cellcept®): 600 mg/m², via oral, dentro de 6 hs antes do Tx (comprimidos de 500 mg) ou micofenolato sódico (Myfortic®), comprimidos de 180 e 360 mg, via oral 430mg/m².

III - PER-OPERATÓRIO:

- 1- Metilprednisolona: 10 mg/Kg EV (máximo de 1g) ao iniciar a cirurgia
- 2- Cefalosporina em dose terapêutica por 3 dias. Administrar antes da incisão da pele
- 3- Manitol: 0,25 – 0,5 g/Kg EV no início da anastomose vascular venosa.
Retirado do protocolo

4- Furosemida: 1 – 2 mg/Kg EV, 15 – 30 minutos antes da remoção dos clamps vasculares. Geralmente não é necessário em doadores vivos relacionados. **Retirado do protocolo**

5- Hidratação:

5.1 - PVC obrigatório. Manter em 10-15 cm H₂O (7-12 mmHg) durante cirurgia. A hidratação venosa deve ser otimizada com o objetivo de se obter uma perfusão renal adequada. Uma PVC de 12 a 15 cm de H₂O deve ser atingida antes da remoção dos clamps vasculares, embora valores de PVC mais altos são necessários em crianças pequenas (<20 kg) recebendo rim de adulto. A pressão arterial média deve ser mantida acima de 70 mmHg pela hidratação adequada com solução cristalóide ou albumina 5% e se necessário dopamina (2-3µg/kg/min). Transfusão de concentrado de hemácias é geralmente necessário em crianças pequenas porque a Hb cai com a seqüestração de 150-200 ml de sangue pelo rim transplantado. Administrar manitol e furosemida antes da remoção dos clamps vasculares para aumentar o volume circulatório efetivo e facilitar a diurese. Ocasionalmente um vasodilatador intra-arterial como o verapamil é usado em caso de vasoespasmos que pode comprometer a irrigação renal.

5.2 - Repor volume urinário 100% com SF diluído 1:1 com água bidestilada.

5.3 - Checar se os derivados de sangue são CMV negativos. Em caso de infusão de produtos sanguíneos verificar se o receptor é CMV negativo e, neste caso solicitar sangue CMV negativo

IV - PÓS OPERATÓRIO IMEDIATO:

1 – **Volume:** Repor volume urinário 100% com SF diluído 1:1 com água bidestilada. Evitar adicionar glicose à solução de reposição para evitar diurese osmótica; repor também as perdas insensíveis e nesta solução usar SF com glicose. Logo que for possível iniciar a administração de líquidos via oral. Balanço hídrico de 1/1 hora durante a permanência na Unidade de Terapia Intensiva.

A reposição do volume urinário com soroterapia venosa deve ser mantida em 100% nas primeiras 24 a 48 hs pós transplante. A incapacidade de concentração do rim transplantado é responsável pelo alto volume urinário observado nos primeiros dias pós transplante. À medida que a função renal melhora com queda da creatinina sérica a níveis próximos do normal a capacidade de concentração renal se recupera e o volume urinário se reduz podendo-se, então, suspender a reposição e manter a hidratação calculada para fornecer **150 a 200%** da necessidade hídrica diária, preferencialmente pela via oral

2 - **HEPARINA**:Administração SC: 240 unidades/kg/dia dividido em 2 doses (12/12 hs)

(PTT: 2X; Protrombina: 70%).

3 – **HIPERTENSÃO**: é geralmente observada mas deve ser tratada com cuidado para evitar oscilações súbitas da pressão. Hipotensão reduz a perfusão renal e pode comprometer a recuperação da função do enxerto renal. Se a hipertensão é persistente a primeira droga de escolha é o inibidor de canal de cálcio.

Monitorização de 30 em 30 minutos nas primeiras 12 horas pós transplante; a seguir de 1/1 hora. A pressão arterial média deve ser mantida acima de 70 mmHg. Fazer expansão com solução salina 1:1, sangue ou derivados. Para pacientes CMV negativos solicitar sangue CMV negativo.

PVC - Manter em 10-12 cm H₂O no pós operatório. A hidratação venosa deve ser otimizada com o objetivo de se obter uma perfusão renal adequada. Valores de PVC mais altos são necessários em crianças pequenas (<20 kg) recebendo rim de adulto.

4 - **METILPREDNISOLONA**: (EV)

- a) 12 – 24 horas pós OP: EV - 10 mg/Kg
- b) Dias 2 a 4: 0,5 mg/Kg/dia EV – **Dose mínima de 20 mg/dia**
- c) Prednisona oral: 0,5 mg/Kg (**mínimo de 20 mg/dia**), em substituição à administração EV, pode ser iniciada quando o paciente tolerar a administração oral.

5 - **TACROLIMUS**(cápsula de 1mg e de 5 mg – EV 1ml= 5mg)

Dose inicial: VO:0,15 a 0,4 mg/Kg/dia ÷ 12 em 12 horas.

EV: 0,025 a 0,075 mg/Kg/dia em infusão contínua de 24 horas

Vide nível sérico na tabela 1.

Recomendação: administrar com estômago vazio. Alimento reduz a taxa de absorção em cerca de 27%. Recomenda-se o uso em jejum ou 2 horas após a refeição aguardando-se 1 hora para novamente se alimentar. Não administrar junto com antiácidos; o intervalo de tempo entre as 2 medicações deve ser de 2 hs.

Para a monitorização do nível sérico colher o sangue 12 hs após a última dose

O esquema de imunossupressão para a criança utiliza tacrolimus como primeira opção. No entanto quando houver indicação para o uso de ciclosporina neoral utiliza-se a dose abaixo:

- a) 10 – 15 mg/Kg ÷ 12/12 horas (8 e 20 hs). Em crianças < 6 anos: 400-500 mg/m² ÷ 8/8 horas.
- b) Crianças sem VO: Ciclosporina EV: 3,5 mg/Kg/dia em infusão contínua (apresentação: ampola de 5 ml com 50 mg/ml) ou 2-10 mg/kg/dia em dose divididas a cada 8-24 horas. Verificar nível sérico com 6 e 12 horas após iniciar a infusão. A relação da dose da ciclosporina oral: venosa é de 3:1.
- c) A redução da dose de ciclosporina não deve exceder 10 a 20% por vez

Se o paciente for tratado com solumedrol para rejeição aguda, não reduzir a dose de tacrolimus ou de ciclosporina imediatamente após a pulsoterapia; considere aumentar a dose de ciclosporina em 10 a 20%.

A creatinina sérica e o nível sérico de tacrolimus (ou de ciclosporina) devem ser avaliados 2 a 3 dias após cada alteração da dose.

Não reduzir simultaneamente a dose de tacrolimus (ou de ciclosporina) e de prednisona.

Observação: se for usado tacrolimus em substituição à ciclosporina, administrar a dose de 0,15- 0,40 mg/kg (comp de 1 mg e 5 mg). Vide nível sérico na tabela 1.

6 - MICOFENOLATO MOFETIL (MMF):CELLCEPT®

- a) 600 mg/m² por dose de 12 - 12 horas. Usar 300 mg/m² por dose de 12 - 12 horas quando associado a tacrolimus. A presença de alimentos reduz em 40% a concentração do MMF.
- b) Para pacientes com sintomas gastrointestinais administrar a dose diária de MMF de 1200 mg/ m²/dia dividido em 3 doses (8/8 horas).
- c) Na presença de colaterais gástricos ou hematológicos: reduzir dose de MMF em 30 a 50%. Pode ser suspenso por alguns dias até 2 a 3 semanas em caso de efeitos colaterais severos.
- d) Associar sempre famotidina na dose de 1 mg/kg/dia (máximo de 20 mg bid) ou outro bloqueador de H₂ ou da bomba de H₂ como Omeprazol ou Ranitidina (exceto cimetidina). Dose de ranitidina para manutenção: criança (\geq 1 mês-16 anos) - 2-4 mg/kg/dia dividido em 2 doses de 12/12 hs (máximo 150mg); > 16 anos – 150mg /dia ao deitar. Administrar o medicamento com intervalo de 2 hs do micofenolatomofetil.

- e) Em caso de uso de Micofenolato sódico (Myfortic®, 180 e 360 mg/comp): Usar 215mg/m²/dose de 12/12 horas quando associado ao tacrolimus.

Controle pós-operatório - internação:

A - Coletar sangue para dosagem de uréia, creatinina, íons diariamente até normalização da função renal.

B - A dosagem do nível sérico de tacrolimus (ou de ciclosporina) deve ser realizada 48 horas após o início do medicamento e a cada 2 dias até a estabilização da dose.

A e B devem ser solicitados sempre em situação de intercorrências clínicas como febre, hipertensão, diminuição da diurese. Solicitar também US renal e/ou doppler US, cintilografia renal dinâmica.

Tabela 1 – Nível sérico de CSA, Tacrolimus e dose de Prednisona pós-transplante renal.

Tempo após o Tx Renal (semanas)	Nível CSA (12h –trough nível) (ng/ml)	Nível Tacrolimus (12h –trough nível - ng/ml)	Dose de prednisona (mg/kg/dia)
0-4	250-350	8-12	0,50-0,33
4-8	200-250	5 – 8	0,33-0,25
8-12	175-225	5 – 8	0,25-0,20
12-16	150-200	5 – 8	0,14-0,18
>16	125-175	5 – 8	0,12-0,15
3-4 meses		5 – 8	0,07-0,10

Tabela 2 - Nível sérico de CSA baseado no C2

Período pós-transplante	0 – 1 mês	2 – 3 meses	4 – 6 meses	6 – 12 meses	3 anos
C2 ciclosporina (média)	1400 - 1700 (1500)	1100 – 1300 (1200)	900– 1100 (1000)	800-1000 (900)	400-600 (500)

7 - DOSE DE PREDNISONA:

- 0,5 mg/Kg/dia (**mínimo de 20 mg**). Iniciar a redução a partir de 2-3 semanas após o transplante se o paciente estiver estável e ao nível sérico de ciclosporina ou tacrolimus dentro do desejado. A redução inicial deve ser de 2,5 mg por vez, em torno de 10%, cada 3 a 7 dias (redução pode ser de 5 mg se a dose total é superior a 2 mg/kg). Uma vez atingido 10 mg/dia a redução deve ser de 1 mg por vez.

Tempo após o Tx Renal (semanas)	Dose de prednisona (mg/kg/dia)
0-4	0,50-0,33
4-8	0,33-0,25
8-12	0,25-0,20
12-16	0,14-0,18
>16	0,12-0,15
3-4 meses	0,07-0,10

A creatinina sérica e o nível sérico de ciclosporina (ou de tacrolimus) devem ser avaliados 2 a 3 dias após cada alteração e antes da próxima alteração da dose.

Concentração sanguínea:

Profilaxia: 0 – 4 semanas pós TX : 10 a 15 ng/ml

Após 4 semanas pós TX : 05 a 10 ng/ml

Concentração sanguínea em caso de conversão de CSA para tacrolimus

Causa da conversão

Rejeição: 15 a 25 ng/ml

Toxicidade: 5 a 15 ng/ml

8 – RAPAMICINA

Dose inicial: 2 mg/24 hs

Nível sérico de acordo com a imunossupressão associada (tabela abaixo)

	Micofenolatomofetil	Ciclosporina	Tacrolimus
Rapamicina	10-20 ng/ml	5-15 ng/ml	6-8 ng/ml

Equivalência comparativa do nível sérico de rapamicina pelos métodos HPLC (anteriormente realizado) e Imunoensaio (realizado atualmente)

METODO DE ENSAIO	CONCENTRAÇÃO NADIR DE SIROLIMO (24horas) ng/ml								
HPLC	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IMUNOENSAIO (IMX)	5,9	7,1	8,3	9,6	10,8	12	13,2	14,5	15,7

14	15	16	17	18	19	20
17	18,1	19,4	20,6	22	23,1	24,3

9- GANCICLOVIR:(cápsula : 250 mg; frasco: 500mg/10 ml - Cimevene). Indicações de uso relacionadas na tabela 3. **Corrigir dose se clearance de creatinina for menor que 70 ml/min.**

EV: 10 mg Kg/dia dividido em 2 doses (12/12hs) por 7 a 14 dias. Infusão em 1 hora. A seguir 5mg/kg/dia de 24/24 hs 7 dias/semana ou 6 mg/kg/dia 5 dias/semana por 100 dias.

VO: 20 – 30 mg / Kg ou 500 – 700 mg / m² dose de 8 em 8 horas

Globulina hiperimune para CMV – Cytogam – 100 mg/kg/dose EV. Administrar de 15 em 15 dias, total de 5 doses. A primeira dose é administrada no pós operatório. (Não disponível no nosso meio).

Tabela 3 - Indicações para profilaxia da infecção por citomegalovirus

Situação do doador	Situação do receptor	Ganciclovir	Globulina hiperimmune
Positivo	Positivo	Sim	Não
Positivo	Negativo	Sim	Sim
Negativo	Positivo	Sim	Não
Negativo	Negativo	Não	Não
Desconhecida	Negativo	Sim	Não

Tabela 4 - Correção da dose de Ganciclovir EV na IRC

Taxa de filtração glomerular (ml/min)	Indução	Manutenção	Oral (adultos)
50-69	2,5 mg/kg q 12hs	2,5 mg/kg q 24 hs	1500 mg/dia (ou 500mg x3dia)
25-49	2,5 mg/kg q24hs	1,25mg/kg q 24 hs	1000mg/dia (ou 500 mg 12/12 hs)
10-24	1,25 mg/kg q24hs	0,625 mg/kg q 24hs	500 mg/dia
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3 vezes por semana pós hemodiálise	0,625 mg/kg 3 vezes por semana pós hemodiálise	500 mg 3 vezes por semana pós hemodiálise

Ganciclovir oral:

Dose adulto (tratamento) para função renal normal: 1000 mg q8hs

10 - PROFILAXIA DE INFECÇÃO POR PNEUMOCYSTIS CARINII

- Sulfamexazol-trimetoprim: 150 mg/m² de TMP dividido em 2 doses, 3 vezes por semana em dias alternados.

Ajuste de dose para IRC.

ClCr < 30 ml/min – reduzir a dose em 50%

V- INTERAÇÃO CICLOSPORINA / OUTRAS DROGAS

- Aumentam o Nível: Ketoconazol, Cimetidina, Ciprofloxacina, Metilprednisolona, Norfloxacin, Eritromicina, Verapamil, Diltiazam, Anticoncepcionais, fluconazol, Paxil
- Reduzem o Nível: Dilantin, Rifampicina, Fenobarbital, Tegretol, Isoniazida.
- Podem aumentar a potência nefrotóxica: Aciclovir, Aminoglicosídeos, Anfotericina B, Cimetidina (bloqueia secreção de creatinina, não é nefrotóxica), Sulfonamidas, SMZ+TMP (bloqueia secreção de creatinina, não é nefrotóxica), Vancomicina, Ranitidina (bloqueia secreção de creatinina, não é nefrotóxica)
- Podem provocar diarreia e abaixar o nível de ciclosporina: Dicloxacilina, Magnésio, Fosfatos, Augmentin.

Tabela 5 – Principais interações medicamentosas com tacrolimus

Concentração sérica de Tacrolimus		
Aumentam	Diminuem	Aumentam a nefrotoxicidade
Eritromicina	Fenobarbital	Aminoglicosídeo
Clarithromicina	Fenitoína	Anfotericina B
Nifedipina	Primidona	Antiinflamatório não esteroide
Cetoconazol	Carbamazepina	Inibidores de ECA
Fluconazol	Rifampicina	
Traconazol	Óxido de magnésio	
Verapamil	Antiácidos	
Diltiazem	NaHCO ₃	
Danazol		
Cloranfenicol		

VI - TRATAMENTO DA REJEIÇÃO AGUDA

1 – Se o nível de ciclosporina estiver baixo e o paciente mostrar sinais de desidratação, rehidrate e repita a creatinina sérica em 1-3 dias

2 – Se a creatinina sérica está significativamente acima dos níveis basais do paciente e se o nível de ciclosporina está elevado e o paciente não apresenta sinais clínicos de rejeição, rehidrate oral, reduza a dose de ciclosporina em 20% e observe por 2 dias.

3 – Se o nível de creatinina continua a subir mas a ciclosporina sérica permanece elevada reduza a dose novamente em 20% e observe por 2 dias.

4 – Se o nível de ciclosporina está adequado, o paciente não está em uso de outras drogas nefrotóxicas e a creatinina continua a subir, faça biópsia do enxerto e/ou trate para rejeição.

5 – Se não houve resposta ao primeiro tratamento para a rejeição e há suspeita de nefrotoxicidade realize a biópsia

6 – Primeiro episódio de rejeição: SOLUMEDROL 10 mg/kg/dose, EV, diariamente por 3 dias. Esperar 4-5 dias antes de realizar novo tratamento anti-rejeição. Administre após cada pulsoterapia 1-2 mg/kg de furosemida, se necessário, para sobrecarga de volume, hipertensão

7 – Ausência de resposta à pulsoterapia: realizar biópsia.

Administrar OKT3 por 10-14 dias. Após o tratamento com OKT3 aumentar a dose de ciclosporina até atingir um aumento do nível sérico de 250-300 ng/ml. Administarganciclovir durante o tratamento com OKT3

Novos episódios de rejeição:

Realizar biópsia. Considerar tratamento com corticosteróide (pulsoterapia) se for um episódio tardio.

VII - PREVENÇÃO DE ENDOCARDITE

Profilaxia nos procedimentos dentários orais , das vias respiratórias ou esofagianos

Situação	Agente	Esquema
Profilaxia geral padrão	Amoxicilina	Adultos: 2,0 g; crianças: 50 mg/kg VO 1 h antes do procedimento
Alérgico à penicilina	Clindamicina ou	Adultos: 2,0 g; crianças: 50 mg/kg VO 1 h antes do procedimento
	cefalexina ou cefadroxil	Adultos: 2,0 g; crianças: 50 mg/kg VO 1 h antes do procedimento
Incapaz do uso da VO	Ampicilina	Adultos: 2,0 g; crianças, IM ou IV;: 50 mg/kg IM/IV 30 minutos antes do procedimento


Profilaxia nos procedimentos genitourinários e gastrointestinais (excluindo esofagianos)

Situação	Agente	Esquema
Pacientes de alto risco	Ampicilina mais gentamicina	Adultos: 2,0 g de ampicilina IM/IV mais 1,5 mg/kg de gentamicina (<120 mg) 30 min antes do procedimento; 6 hs após 1g de ampicilina IM/IV ou 1g de amoxicilina VO crianças: 50 mg/kg de ampicilina IM/IV (< 2g) mais 1 h antes do procedimento mais 1,5 mg/kg de gentamicina (<120 mg) 30 min antes do procedimento; 6 hs após 25 mg/kg de ampicilina IM/IV ou 25mg/kg de amoxicilina VO
Alérgico à penicilina	Clindamicina ou	Adultos: 2,0 g; crianças: 50 mg/kg VO 1 h antes do procedimento
	cefalexina ou cefadroxil	Adultos: 2,0 g; crianças: 50 mg/kg VO 1 h antes do procedimento
Pacientes com risco	Amoxicilina ou	Adultos: 2,0 g de amoxicilina VO 1h antes

moderado	ampicilina	do procedimento ou 2 g de ampicilina IM/IV 30 min antes do procedimento; crianças: 50 mg/kg de amoxicilina VO 1h antes do procedimento ou 50 mg/kg de ampicilina IM/IV 30 minutos antes do procedimento
Pacientes com risco moderado alérgico à ampicilina/amoxicilina	Vancomicina	Adultos 1g de vancomicina IV durante 1-2 h; infusão completa dentro de 30 min antes do procedimento Crianças: 20 mg/kg de vancomicina IV durante 1-2 horas; infusão completa dentro de 30 min antes do procedimento


Obs:Este protocolo foi baseado no protocolo de transplante renal da Unidade de Nefrologia Pediátrica – UCLA – Los Angeles – USA, coordenado pelo professor Robert Ettenger

ANEXO 4 - ATA DE DEFESA



FAACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. FMT, A 1000 - Santa Helena, 333
24060-000 - MO - CEP: 24060-000
Fone: (51) 3102-9111 FAX: (51) 3102-9160
www.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARIANA GUERRA DUARTE ROSA DE LIMA nº de registro 3010863009. Às nove horas do dia quatorze de junho de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFVAG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "CURSO CLÍNICO DE UMA COORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE RENAL: UMA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abriu-se a sessão, a Presidente da Comissão, Prof^{ra}. Eleonora Moreira Lima, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra a candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof ^{ra} . Eleonora Moreira Lima - Orientadora	Instituição: UFVAG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof ^{ra} . Ana Cristina Simões e Silva	Instituição: UFVAG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof ^{ra} . Cláudia Druck Garcia	Instituição: UFVAG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Marcelo de Souza Tavares	Instituição: UFVAG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Das indicações a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 14 de junho de 2012.

Prof^{ra}. Eleonora Moreira Lima / Orientadora Eleonora Moreira Lima

Prof^{ra}. Ana Cristina Simões e Silva Ana Cristina Simões e Silva

Prof^{ra}. Cláudia Druck Garcia Cláudia Druck Garcia

Prof. Marcelo de Souza Tavares Marcelo de Souza Tavares

Prof^{ra}. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Obs: Este documento não tem validade sem a assinatura e o carimbo do Coordenador

W. P. Silva
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFVAG

ANEXO 5 - DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
 Av. Prof. Alcides Balmaceda 190 - Tab. 553
 Belo Horizonte - MG - CEP 30136-100
 Fone: (31) 3465.5611 FAX: (31) 3469.9640
www.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Eleonora Moreira Lima, Ana Cristina Simões e Silva, Marcelo de Souza Tavares e Cláudia Druck Garcia aprovou a dissertação de mestrado intitulada: **"CURSO CLÍNICO DE UMA COORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE RENAL: UMA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA"** apresentada pela mestrande **MARIANA GUERRA DUARTE ROSA DE LIMA** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 14 de junho de 2012.


 Profª. Eleonora Moreira Lima
 Orientadora


 Profª. Ana Cristina Simões e Silva


 Profª. Cláudia Druck Garcia


 Prof. Marcelo de Souza Tavares