

## Efeito da infecção pelos vírus das hepatite B e C na sobrevida de pacientes transplantados renais

Fabício D. Rocha<sup>1</sup>, Rafael L. Cauduro<sup>2</sup>, Cristina Karohl<sup>3</sup>,  
Luiz Felipe Gonçalves<sup>3,4</sup>, Roberto C. Manfro<sup>3,4</sup>

*OBJETIVO: avaliar o impacto da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV) na sobrevida de pacientes transplantados renais e seus enxertos. MATERIAIS E MÉTODOS: Cento e nove pacientes transplantados renais foram avaliados quanto à presença de anticorpos contra o HCV e presença do antígeno de superfície do HBV. Os pacientes foram divididos em 4 grupos de acordo com os resultados das sorologias e seguidos pelo período de 5 anos para avaliação das sobrevidas. As diferenças de idade, sexo, etiologia da insuficiência renal, tempo de diálise e tempo pós-transplante renal foram avaliados nos grupos.*

*RESULTADOS: Os grupos diferiram apenas nos parâmetros de tempo de diálise prévio ao transplante renal, sendo este significativamente maior nos pacientes anti-HCV positivos. Houve maior número de pacientes retransplantados nos grupos dos anti-HCV e HbsAg positivos. Não houve diferenças significativas nas sobrevidas de pacientes e enxertos, embora tenha havido tendência a menores sobrevidas dos pacientes no grupo anti-HCV positivo (sobrevida de 5 anos: 77,8%; risco relativo: 1,65; IC: 0,66 - 4,15) e no grupo com co-infecção pelos vírus B e C (sobrevida de 5 anos: 75%; risco relativo: 1,86; IC: 0,47 - 7,41), comparado à sobrevida de 5 anos no grupo índice, que foi de 86,5%.*

*CONCLUSÃO: No presente estudo não se evidenciou diferença significativa nas sobrevidas de pacientes transplantados renais infectados pelos vírus das hepatites B e C. É possível que, com maior seguimento, constate-se diferenças significativas entre os grupos.*

*Unitermos: Transplante renal; hepatite B; hepatite C; sobrevida.*

### Effect of hepatitis B and C virus infection on the survival of kidney transplant patients

*OBJECTIVE: To evaluate the impact of HCV (hepatitis C virus) and HBV (hepatitis B virus) infection on the survival of kidney transplant patients and allografts.*

---

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programa de Pós-graduação em Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Roberto C. Manfro, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: rmanfro@portoweb.com.br

**MATERIAL AND METHODS:** One hundred and nine renal allograft recipients were evaluated according to the presence of anti-HCV antibodies and HBV surface antigen. Patients were divided into four groups according to serology results and followed-up for 5 years for evaluation of survival. The differences in age, sex, etiology of renal failure, duration of dialysis, and post-transplantation period were evaluated.

**RESULTS:** The only difference observed was in duration of dialysis prior to renal transplant, which was longer in the anti-HCV positive group of patients. We also observed a higher number of retransplantations in the anti-HCV and HBs Ag groups. There were no significant differences in patient and allograft survival, though there was a trend towards a shorter survival of patients in the anti-HCV positive group (5-year patient survival: 77.8%; relative risk: 1.65; CI: 0.66 - 4.15) and of patients in the co-infection by B and C viruses group (5-year patient survival: 75.0%; relative risk: 1.86; CI: 0.47 - 7.41) compared to the 5-year survival of the index group (5-year patient survival: 86.5%).

**CONCLUSIONS:** We did not find any differences in the survival of kidney transplant patients infected with HCV and/or HBV. A more prolonged follow-up, however, could indicate significant differences among these groups.

*Key-words:* Renal transplantation; hepatitis B; hepatitis C; survival.

Revista HCPA 2000;20(3):195-201

## Introdução

A doença hepática continua sendo um problema relevante após o transplante renal. Isto decorre principalmente de toxicidades por drogas ou de infecções por vírus hepatotrópicos, em especial os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV). Enquanto a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B vem declinando continuamente em pacientes em tratamentos dialíticos e em decorrência nos pacientes transplantados renais, a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C tem permanecido estável. As razões para estes achados parecem ser diversas. O melhor conhecimento da transmissibilidade do HBV e a disponibilidade de vacinas efetivas parecem ter contribuído significativamente para o seu declínio. Já no que concerne à infecção pelo HCV, o quadro é menos promissor. Não existe, no momento, disponibilidade de vacinas efetivas, a transmissibilidade no ambiente da hemodiálise é alta, a prevalência de infecção no nosso meio supera os 30% (1) e a incidência é da mesma forma elevada, mantendo uma correlação significativa com a prevalência (2). Acredita-se que as principais causas de infecção pelo HBV e pelo HCV nos pacientes hemodialisados, posteriormente submetidos a transplantes renais, sejam o uso freqüente de

derivados de sangue pelo paciente renal crônico, a transmissibilidade no ambiente da diálise e a infecção de receptores por enxertos de doadores infectados. O uso imperativo de imunossupressão farmacológica nos pacientes transplantados renais pode potencialmente alterar a evolução da história natural destas infecções, propiciando um curso mais acelerado do dano hepático na medida em que possibilita maior replicação viral (3). O objetivo do presente trabalho é determinar se a presença de infecção pelo HCV, com ou sem co-infecção pelo HBV, produz um efeito deletério na sobrevida, a longo prazo, de pacientes transplantados renais ou na sobrevida de seus enxertos.

## Materiais e métodos

Em 1993, foi feito o estudo de prevalência inicial, quando foram estabelecidos, de acordo com o resultado dos testes sorológicos para os vírus das hepatites B e C, quatro coortes de pacientes transplantados renais (4). No total, 109 pacientes transplantados renais foram analisados. Os parâmetros de idade, raça, sexo, etiologia da insuficiência renal crônica terminal, tempo em diálise prévia ao transplante e tempo pós-transplante ao serem realizadas as sorologias foram avaliados e

correlacionados com os resultados das mesmas. Da mesma forma, foram avaliados o número de transfusões sanguíneas, transplantes renais prévios e origem do enxerto. A partir de então, verificou-se o seguimento pós-transplante pelo período de 5 anos, sendo estabelecidas as curvas de sobrevivência de pacientes e enxertos. A investigação sorológica foi realizada para a presença de anticorpos anti-HCV por um ensaio imunoenzimático de segunda geração (ELISA; Monolisa, Pasteur, França). Os pacientes foram adicionalmente testados quanto à presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HbsAg; Organon, Holanda). Pelo período que se estendeu de julho de 1993 a junho de 1998 analisou-se as causas das perdas de enxertos e as causas dos óbitos. A análise estatística foi realizada pelo teste Log Rank e teste  $\chi^2$  ou Fisher, além de testes t não pareados, ANOVA e Kruskal-Wallis, sempre que apropriado. As análises de sobrevivência foram feitas pelo teste de Kaplan-Meier. Valor *P* menor que 0,05 foi requerido para significância estatística.

## Resultados

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à distribuição por raça e etiologia da insuficiência renal crônica. Estratificando-se os pacientes de acordo com

as sorologias para os vírus B e C, conforme demonstrado na tabela 1, houve predominância de pacientes não infectados (52 indivíduos, 47,7%), alta prevalência de pacientes infectados unicamente pelo vírus da hepatite C (36 pacientes, 33%), 13 pacientes (11,9%) infectados exclusivamente pelo vírus da hepatite B e oito pacientes (7,3%) co-infectados pelo HCV e HBV. Na tabela 1 também estão demonstrados os resultados dos parâmetros com potencial de intervirência nos resultados encontrados. Observa-se que apenas nos itens tempo em tratamento dialítico e transplantes renais prévios foram encontradas diferenças com significância estatística entre os grupos. O grupo de pacientes infectados pelo HCV foi o que apresentou maior tempo de permanência em diálise e os grupos de pacientes infectados pelo HCV ou pelo HBV apresentaram maior número de pacientes submetidos a segundo (cinco pacientes) e terceiro (um paciente) transplante renal.

A sobrevivência global dos pacientes foi de 82,6 % no período de 5 anos. Dezenove pacientes morreram no período de acompanhamento. A sobrevivência global dos enxertos no mesmo período foi de 65,1%. No período de acompanhamento houve 38 perdas de enxerto, 19 por óbito, 17 por nefropatia crônica do enxerto e 2 por outras razões, sendo 1 por rejeição após a suspensão da imunossupressão e 1 por episódios de

**Tabela 1.** Comparações entre os quatro grupos de pacientes receptores de transplante renal estudados

HBV/HCV	- / -	+ / -	- / +	+ / +	<i>P</i>
Pacientes	52 (47,7%)	13 (11,9%)	36 (33,0%)	8 (7,3%)	
Idade (anos)	42,0 ± 10,0	36,2 ± 11,8	43,9 ± 14,3	39,2 ± 9,6	NS
Sexo (M/F)	37/15	9/4	16/20	5/3	NS
Doador (V/C)	25/27	6/7	17/19	6/2	NS
Tempo Diálise <sup>a</sup>	44,7	52,0	71,3	53,4	0,001
TR prévios <sup>b</sup>	0	3	3	0	0,021
Tempo de TR <sup>c</sup>	33,2 ± 33,8	40,0 ± 19,8	32,7 ± 19,0	46,6 ± 24,8	NS
Transfusões <sup>d</sup>	3,7 ± 3,7	8,3 ± 9,3	7,5 ± 9,6	7,6 ± 7,5	NS

M/F = masculino/feminino; V/C = vivo/cadáver

<sup>a</sup> Tempo em tratamento dialítico antes do transplante renal (meses)

<sup>b</sup> Número de pacientes com transplante renal prévio

<sup>c</sup> Tempo pós transplante renal no momento do estudo transversal (meses)

<sup>d</sup> Número de unidades de sangue transfundidas

pielonefrite recorrente com perda progressiva e esgotamento da função renal.

Na tabela 2 estão demonstradas as sobrevidas de 5 anos, para pacientes e enxertos, em cada um dos grupos. Na análise estatística, não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas para as diferenças encontradas nas sobrevidas dos pacientes (Log Rank;  $P = 0,89$ ). Da mesma forma, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas sobrevidas dos enxertos nos diferentes grupos (Log Rank;  $P = 0,52$ ).

O grupo de pacientes negativos para os vírus das hepatites B e C foi o que apresentou a maior chance de sobrevida, com 86,5% dos pacientes vivos ao término do quinto ano. Nos grupos com positividade isolada para o HBV ou para o HCV, as sobrevidas ao término de 5 anos foram de 84,6% e 77,8%, respectivamente. Por

fim, o grupo que apresentou a maior chance de óbito ao longo de 5 anos foi aquele formado pelos pacientes infectados simultaneamente pelos vírus B e C, com 75% de sobrevida ao longo do período estudado.

Ao se avaliar as sobrevidas dos enxertos renais ao longo de 5 anos, encontrou-se 67,3% no grupo não infectado pelos vírus B e C. Já no grupo infectado apenas pelo HBV e no grupo infectado apenas pelo HCV foram encontradas sobrevidas renais de 61,5% e 66,7%, respectivamente. Finalmente, no grupo co-infectado pelos vírus B e C, encontrou-se uma sobrevida de enxertos de 50%. Mais uma vez, as diferenças dos valores das sobrevidas não foram estatisticamente significativas (tabela 1).

As causas de perdas de enxerto nos diferentes grupos, assim como as causas de óbito estão demonstradas nas tabelas 3 e 4

**Tabela 2.** Sobrevida de 5 anos para pacientes e enxertos de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HBV/HCV <sup>a</sup>	Óbitos	Perdas <sup>b</sup>	Total de Perdas	Sv. Pacientes (%)	Sv. Enxertos (%)
- / - (52)	7	10	17	86,5	67,3
+ / - (13)	2	3	5	84,6	61,5
- / + (36)	8	4	12	77,8	66,7
+ / + (08)	2	2	4	75,0	50,0
Todos (109)	19	19	38	82,6	65,1

<sup>a</sup> Número total de pacientes por grupo.

<sup>b</sup> Número de perdas, excluídos os óbitos.

Log Rank: 0,8875 para comparações nas sobrevidas dos pacientes; Log Rank: 0,5214 para comparações nas sobrevidas dos enxertos.

**Tabela 3.** Causas de perdas de enxerto de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HBV/HCV	NCE <sup>a</sup>	Óbito	Outros	Total	RR (IC 95%) <sup>b</sup>
-/- (52)	8	7	2	17	1
+/- (13)	3	2	0	5	1,18 (0,53 - 2,59)
-/+ (36)	4	8	0	12	1,02 (0,56 - 1,87)
+/+ (08)	2	2	0	4	1,53 (0,69 - 3,39)
Total (109)	17	19	2	38	1,02 (0,60 - 1,74)

( ) = Número de pacientes avaliados.

<sup>a</sup> NCE = Nefropatia crônica do enxerto.

<sup>b</sup> Risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

respectivamente. As principais causas de perda em enxertos nos 4 grupos foram o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto e óbito de rim funcionante. As principais causas de óbito foram as infecciosas e doença cardiovascular ou doença cérebro-vascular. Estabeleceu-se o risco relativo de perda de enxerto e de óbito usando-se como grupo índice (risco relativo = 1) o grupo de pacientes sem infecção pelos vírus das hepatites B e C. Apesar de os resultados não terem alcançado significância estatística, observa-se um risco relativo aumentado na presença das infecções virais, tendo sido sempre superior na concomitância dos vírus B e C.

## Discussão

Ao se avaliar as prevalências de infecção pelo HBV e pelo HCV nesta população de pacientes transplantados renais, observa-se a elevada prevalência da infecção pelo HCV (40%). Tal prevalência é semelhante à encontrada em outros levantamentos nacionais contemporâneos a este, sendo da mesma forma semelhante à encontrada em pacientes em tratamento dialítico no Brasil (1,5). As taxas de soropositividade para o HBV são também elevadas, em torno de 20%, sendo superiores às encontradas em outras séries publicadas,

mas ainda assim inferiores às encontradas em um grande estudo brasileiro feito em São Paulo (6). Estes achados são possivelmente devidos às altas taxas de infecção pelos vírus B e C demonstradas nas unidades de diálise no Brasil. A necessária diminuição destes números deverá ocorrer, e possivelmente já venha ocorrendo, com a adoção de medidas preventivas, como o rastreamento adequado do sangue, utilização de cuidados universais para prevenção de infecções nas unidades de diálise, isolamento de pacientes infectados e vacinação dos pacientes renais crônicos suscetíveis. Deve-se, no entanto, ressaltar que a maioria destes pacientes foi transplantada em uma época em que não se dispunha de testes para a detecção do HCV; da mesma forma, não havia, como agora, no sistema público de saúde disponibilidade de vacinação para o HBV.

O curso clínico e os desfechos impostos pela infecção pelo HCV em pacientes transplantados renais vêm sendo bastante estudados. Diversos estudos publicados não têm demonstrado, de forma inequívoca, um efeito deletério desta infecção viral em pacientes transplantados renais a curto ou médio prazo (3, 7, 8). No entanto, em estudos com maior tempo de seguimento tem-se demonstrado pior sobrevida dos pacientes anti-HCV positivos quando comparados aos anti-HCV negativos (9-12). Neste estudo, não encontramos diferenças

Tabela 4. Causas de óbito de acordo com a presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C

HBV/HCV	Infecioso	CaV-CeV <sup>a</sup>	Ins. Hepática	Outros	Total	RR (IC 95%) <sup>b</sup>
- / - (52)	4	1	0	2	7	1
+ / - (13)	1	1	0	0	2	1,14 (0,27-4,67)
- / + (36)	5	1	1	1	8	1,65 (0,66-4,15)
+ / + (08)	1	1	0	0	2	1,86 (0,47-7,41)
Total (109)	11	4	1	3	19	1,56 (0,67-3,67)

( ) = Número de pacientes avaliados.

<sup>a</sup> CaV-CeV = cárdiovascular e cérebro-vascular.

<sup>b</sup> Risco relativo e intervalo de confiança de 95%.

significativas nas sobrevidas de pacientes e enxertos após um acompanhamento médio de em torno de 8 anos. Uma limitação do presente estudo é que as coortes foram montadas a partir de um estudo de prevalência, sendo assim coortes de sobreviventes. Contudo, consideramos pouco provável que mortes ou perdas mais precoces de enxertos, no período que precedeu o arrolamento no presente estudo, tenham atenuado diferenças, pois possivelmente o excesso de risco em pacientes infectados ocorreria mais tardiamente. Apesar disso, observa-se que a diferença de sobrevidas dos pacientes entre os duplamente negativos e os infectados pelos vírus C ou infectados pelos vírus B e C se aproximou de 9% e de 12%, respectivamente. Isto sugere a falta de poder do estudo em apontar diferenças na atual etapa de seguimento, sendo possível que com a extensão do período de seguimento ocorram perdas diferenciadas nos grupos infectados, o que estaria de acordo com os dados de seguimento a longo prazo na literatura (3,9,11). As sobrevidas dos enxertos foram praticamente idênticas, excetuando-se o grupo com co-infecção pelos vírus B e C. Ao contrário da sobrevida dos pacientes, a sobrevida dos enxertos não parece ser afetada nos pacientes com infecção pelos vírus B ou C (9).

A infecção pelo HBV tem classicamente sido implicada como um fator de risco significativo para o óbito pós-transplante renal (12,13). No entanto, um estudo de grande porte mais recente, não evidenciou maior mortalidade ou perda de enxerto em pacientes infectados pelo HBV quando comparados aos não infectados, o que está de acordo com os resultados do presente trabalho (14). Por outro lado, neste mesmo estudo, encontrou-se importante progressão da doença hepática e desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma nos pacientes HBsAg infectados pelo vírus da hepatite B (14). A discrepância dos resultados entre os estudos mais antigos e mais recentes pode ser devida a duas possibilidades: 1. que estudos anteriores ao início da década de 90 tenham, inadvertidamente, incluído pacientes infectados pelo HCV; 2. a presença de infecção oculta pelo HBV em pacientes com hepatite crônica pelo HCV. Nesta situação, o HBV será detectável apenas pela pesquisa de seu DNA

(15).

Apesar do limitado número de observações, é importante observar o prognóstico reservado que apresentam os pacientes com co-infecção pelos vírus B e C. A exemplo do presente estudo, outros relatos na literatura trazem resultados semelhantes, demonstrando o prognóstico desfavorável destes pacientes quando comparados a pacientes não infectados ou infectados isoladamente pelos vírus B ou C (6,16,17). Deve-se considerar seriamente a indicação de transplante renal neste grupo, sem uma criteriosa avaliação da função hepática, incluindo avaliação histológica do tecido hepático.

Em relação às perdas de enxerto, as principais causas encontradas foram óbito com rim funcionante e o desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto. Estas são da mesma forma as principais causas de perda de enxerto na literatura especializada (18,19). Entre as causas de óbito, as infecciosas foram as predominantes, seguidas das cardíocérebro-vasculares, refletindo da mesma forma as etiologias mais encontradas na literatura (20).

Finalmente, os presentes dados sugerem que a infecção pelo vírus da hepatite C pode apresentar um efeito deletério a médio ou longo prazo na sobrevida dos pacientes transplantados renais. Da mesma forma, a co-infecção pelos vírus B e C parece apresentar efeito negativo adicional. No entanto, é importante que se enfatize que pacientes anti-HCV positivos têm melhor sobrevida uma vez transplantados do que permanecendo em tratamento dialítico (11,21). Portanto, apesar do impacto negativo produzido pela infecção pelo HCV, esta, isoladamente, não deve ser considerada uma contra-indicação ao transplante renal, devendo os pacientes portadores do HCV ser rigorosamente avaliados com vistas ao estadiamento da sua doença e possibilidade de transplante renal (3).

## Referências

1. Karhol C, Manfro RC, Senger MB, Thomé FS, Gonçalves LF, Rigatto M, et al. Prevalência de anticorpos antivírus da hepatite C em pacientes

- em hemodiálise crônica em Porto Alegre. *Jornal Bras Nefrol* 1995;17:40-6.
2. Nunes RS. Estudo da incidência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes em tratamento hemodialítico crônico [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
  3. Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1343-53.
  4. Manfro RC, Karhol C, Gonçalves LF, Senger MB, Thomé FS, Prompt CA. Liver function tests in hepatitis C infected kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1995;27:1821-2.
  5. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AEB, Ferraz ML, Granato C, Pereira CAP, et al. Incidence and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:240-6.
  6. Santos RF. Impacto das infecções pré-transplante pelos vírus das hepatites B e C nos resultados do transplante renal [tese]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 1998.
  7. Mahmoud IM, Sobh MA, Amer GMEI-Chenawy FA, Gazzareen SH, El-Sherif A, et al. A prospective study of hepatitis C viremia in renal allograft recipients. *Am J Nephrol* 1999;19:576-85.
  8. Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C, its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55:273-6.
  9. Bouthot BA, Murthy BVR, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJG. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:849-53.
  10. Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez-Algarra G, Pereira P, Lopez R, Bernal G. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;10:2455-60.
  11. Pereira BJG, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BVR, Ruthazer R, Schmid CH, et al. *Kidney International* 1988;53:1374-81.
  12. Pirson Y, Alexandre GPJ, Van Ypersele de Strihou C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977;296:194-6.
  13. Sengar DPS, Couture RA, Lazarovits AI, Jindal SL. Long-term patient and renal allograft survival in HbsAg infection: a recent update. *Transplant Proc* 1989;16:1106-8.
  14. Fornairon S, Pol S, Legendre C, Carnot F, Manzer-Bruneel MF, Brechot C, et al. The long term virologic and pathologic impact of renal transplantation on chronic hepatitis B virus infection. *Transplantation* 1996;62:297-9.
  15. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22-6.
  16. Huang CC, Liaw YF, Lai MK, Chu SH, Chuang CK, Huang JY. The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992;53:763-5.
  17. Durlík GM, Gaciong Z, Soluch L, Rancewicz Z, Rowinska D, Kolowska-Boszkó B, et al. Clinical course of concomitant HBV and HCV infection in renal allograft recipients. *Ann Transplant* 1996;1:11-2.
  18. Almond PS, Matas A, Gillingham KJ, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993;55:752-7.
  19. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* 1995;47:1470-80.
  20. Kassiske BL. Long term posttransplantation management and complications. In: Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 182-220.
  21. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:608-14.