

A influência de fatores clínicos, ambientais e socioeconômicos na sobrevida de cinco anos após o transplante renal

The influence of clinical, environmental, and socioeconomic factors on five-year patient survival after kidney transplantation

Autores

Priscila Ruppel¹
Claudia R. Felipe¹
Jose O. Medina-Pestana¹
Liliane Lumi Hiramoto¹
Laila Viana¹
Alexandra Ferreira¹
Wilson Aguiar¹
Mayara Ivani¹
Adrieli Bessa¹
Marina Cristelli¹
Melissa Gaspar¹
Helio Tedesco-Silva Jr¹

¹ Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: O risco de óbito após transplante renal está associado à idade do receptor, presença de comorbidades, condição socioeconômica, às características ambientais locais e ao acesso a serviços de atenção à saúde. **Objetivo:** Investigar as causas e fatores de risco associados ao óbito nos primeiros cinco anos após o transplante renal. **Métodos:** Este é um estudo unicêntrico retrospectivo com pareamento dos grupos caso e controle. **Resultados:** Em uma coorte consecutiva de 1.873 receptores de transplante renal atendidos de 1/1/2007 a 31/12/2009 foram registrados 162 óbitos (grupo caso), correspondendo a uma taxa de sobrevida após cinco anos de 91,4%. Dos óbitos registrados, 25% ocorreram nos primeiros três meses após o transplante. A causa de óbito mais prevalente foi infecção (53%), seguida de doença cardiovascular (24%). Os fatores de risco associados a mortalidade foram histórico de diabetes, tipo e tempo em diálise, desemprego, função tardia do enxerto, número de consultas, número de hospitalizações e tempo de internação hospitalar. Após análise multivariada, apenas o tempo em diálise, o número de consultas e dias de internação permaneceram associados a mortalidade. Os pacientes que foram a óbito tiveram um número não significativamente maior de tratamentos de episódios de rejeição aguda (38% vs. 29%; $p = 0,078$), maior número médio de eventos adversos por paciente ($5,1 \pm 3,8$ vs. $3,8 \pm 2,9$; $p = 0,194$) e TFGe média mais baixa aos três meses ($50,8 \pm 25,1$ vs. $56,7 \pm 20,7$; $p = 0,137$) e 48 meses ($45,9 \pm 23,8$ vs. $58,5 \pm 20,2$; $p = 0,368$). **Conclusão:** A presente análise confirmou que nessa população, a infecção foi a principal causa de mortalidade nos primeiros cinco anos após transplante renal. Vários fatores de risco demográficos e socioeconômicos foram associados a mortalidade, a maioria não prontamente modificável.

Palavras-chave: Transplante de Rim; Mortalidade; Fatores de Risco; Fatores Socioeconômicos.

ABSTRACT

Introduction: The risk of death after kidney transplant is associated with the age of the recipient, presence of comorbidities, socioeconomic status, local environmental characteristics and access to health care. **Objective:** To investigate the causes and risk factors associated with death during the first 5 years after kidney transplantation. **Methods:** This was a single-center, retrospective, matched case-control study. **Results:** Using a consecutive cohort of 1,873 kidney transplant recipients from January 1st 2007 to December 31st 2009, there were 162 deaths (case group), corresponding to 5-year patient survival of 91.4%. Of these deaths, 25% occurred during the first 3 months after transplant. The most prevalent cause of death was infectious (53%) followed by cardiovascular (24%). Risk factors associated with death were history of diabetes, dialysis type and time, unemployment, delayed graft function, number of visits to center, number of hospitalizations, and duration of hospital stay. After multivariate analysis, only time on dialysis, number of visits to center, and days in hospital were still associated with death. Patients who died had a non-significant higher number of treated acute rejection episodes (38% vs. 29%, $p = 0.078$), higher mean number of adverse events per patient (5.1 ± 3.8 vs. 3.8 ± 2.9 , $p = 0.194$), and lower mean eGFR at 3 months (50.8 ± 25.1 vs. 56.7 ± 20.7 , $p = 0.137$) and 48 months (45.9 ± 23.8 vs. 58.5 ± 20.2 , $p = 0.368$). **Conclusion:** This analysis confirmed that in this population, infection is the leading cause of mortality over the first 5 years after kidney transplantation. Several demographic and socioeconomic risk factors were associated with death, most of which are not readily modifiable.

Keywords: Kidney Transplantation; Mortality; Risk Factors; Socioeconomic Factors.

Data de submissão: 22/07/2017.

Data de aprovação: 04/09/2017.

Correspondência para:

Helio Tedesco-Silva Jr.
E-mail: heliotedesco@medfarm.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-3865



INTRODUÇÃO

Óbito com função é uma das principais causas mundiais de perda de enxerto em receptores de transplante renal. Uma revisão recente de quase dez mil transplantes renais revelou que o óbito com função foi responsável por 45% das perdas do enxerto renal.¹ Diferentemente dos países desenvolvidos, em que eventos cardiovasculares são a principal causa de óbito, nesta grande coorte de receptores de transplante renal de um país em desenvolvimento, a principal causa de óbito foi infecção, não apenas durante o primeiro ano, mas em qualquer momento após o transplante renal.¹ O risco de óbito se eleva com a idade do receptor de 5,8% para indivíduos com menos de 50 anos para 45,5% em pacientes com mais de 80 anos. O risco de óbito se acentua ainda mais na presença de comorbidades como hipertensão, dislipidemia e diabetes pós-transplante.²

Um estudo anterior descreveu vários fatores de risco associados a óbito nos primeiros seis meses após o transplante, incluindo idade do doador e causa do óbito, sexo do receptor, compatibilidade HLA, alterações no eletrocardiograma, peso no momento do transplante, auxílio financeiro, renda mensal e ter filhos e suporte familiar.³ Pacientes de extratos socioeconômicos mais baixos apresentam maior risco de mortalidade² e indivíduos com renda mais baixa apresentam acréscimo de 36,2% no risco de perda do enxerto.⁴ Antigamente era difícil avaliar o impacto dos fatores socioeconômicos sobre o desfecho do transplante, de forma que raça era utilizada como marcador substituto para a condição socioeconômica do paciente. Naquele cenário, pacientes negros, geralmente em pior situação socioeconômica, apresentavam menor sobrevida do enxerto.⁵ As variáveis socioeconômicas sempre influenciaram os desfechos relacionados à saúde.³ Em estudo anterior, quatro das dez variáveis que influenciaram os desfechos dos transplantes foram socioeconômicas, possivelmente explicando a aparente discrepância nas causas de óbito entre países desenvolvidos e em desenvolvimento.³

Outros fatores socioeconômicos foram associados a perda do enxerto e óbito após transplante renal. Um deles é o índice de desenvolvimento humano (IDH), medida estatística utilizada como indicador de saúde para classificar regiões levando em conta questões como expectativa de vida, escolaridade e renda per capita.^{6,7} Por fim, o ambiente local também influencia os desfechos relacionados à saúde. Assim sendo,

saneamento, clima, doenças endêmicas e acesso a atenção à saúde podem influenciar os desfechos dos transplantes renais. Considerando tal cenário complexo, investigamos também as causas e os fatores de risco associados a óbito nos primeiros cinco anos após o transplante renal.

MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo caso-controle retrospectivo unicêntrico comparou os desfechos demográficos e clínicos dos pacientes que foram a óbito pareados com controles vivos por um período de cinco anos a contar da realização do transplante renal. O delineamento de caso-controle obstaculizou a consideração de vários fatores de risco tradicionais tais como idade do receptor, diabetes e doença cardiovascular. Contudo, o objetivo foi investigar para além dos fatores de risco tradicionais e determinar o possível envolvimento dos fatores de risco socioeconômicos e ambientais locais. Os dados foram extraídos do banco de dados eletrônico e avaliados cuidadosamente. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

POPULAÇÃO

Foram incluídos apenas os pacientes que receberam transplante renal de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2009, possibilitando assim cinco anos de seguimento até 31 de dezembro de 2014. Durante esse período, foram realizados 2305 transplantes renais. Foram excluídos 140 receptores de retransplantes, 126 receptores de transplantes combinados de rim/pâncreas e 166 receptores pediátricos. Da coorte final de 1.873 pacientes, foram identificados todos os óbitos nos primeiros cinco anos após o transplante para formar o grupo caso. O grupo de controle (1:1) foi selecionado a partir da mesma coorte, com pareamento para as seguintes variáveis: data de transplante; sexo, raça e idade do receptor (+/- 5 anos); idade do doador (+/- 5 anos); sexo e tipo de doador (vivo ou falecido); e uso de indução com timoglobulina.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi identificar os fatores de risco associados ao óbito nos primeiros cinco anos após transplante renal. Foram também analisadas as características socioeconômicas e demográficas, incidência de internações, função renal e causas de óbito específicas.

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E SOCIOECONÔMICAS

Os dados foram colhidos retrospectivamente a partir dos prontuários e incluíram variáveis relacionadas ao receptor, doador e transplante. Também avaliamos o índice de desenvolvimento humano (IDH) da cidade de cada paciente por meio do Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil (<http://www.atlasbrasil.org.br/>, acessado em 13 de junho de 2016)⁷ e a distância percorrida até o centro de transplantes usando o Google Maps™ (maps.google.com). As profissões foram classificadas em três categorias principais com base nas informações obtidas no momento do transplante: ocupações de alto nível (posição hierárquica mais elevada), ocupações intermediárias (nível hierárquico mais baixo) e ocupações mais baixas (trabalho manual ou repetitivo), incluindo também os que nunca trabalharam ou que estavam desempregados de acordo com a *National Statistics Socio-economic Classification (NS-SEC)*.⁸

IMUNOSSUPRESSÃO E PROFILAXIA

A terapia de indução com basiliximab ou globulina antitimocítica de coelho e os regimes imunossupressores de manutenção em sua maioria com inibidor da calcineurina em combinação com agente antiproliferativo ou inibidor da mTOR foram elaborados com base no protocolo institucional e fundamentados na avaliação do risco imunológico. Todos os pacientes receberam corticosteroides, 1 mg de metilprednisolona por via endovenosa em bolus antes da revascularização do enxerto, seguido de 0,5 mg/kg/dia de prednisona com elevação rápido da dosagem para 5 mg/dia de 30 a 45 dias após o transplante. Todos os pacientes receberam sulfametoxazol-trimetoprima por pelo menos seis meses para profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e infecção do trato urinário. Todos os pacientes receberam albendazol para infecções parasitárias. Nenhum dos pacientes recebeu profilaxia farmacológica para infecção por citomegalovírus (CMV). Em vez disso, todos os pacientes receberam terapia preemptiva.

PARÂMETROS CLÍNICOS

Função tardia do enxerto (FTE) foi definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante, com exceção da diálise por hipercalemia. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada através da fórmula MDRD. Episódios de rejeição aguda incluíram casos de rejeição aguda

comprovada por biópsia (RACB) (Banff 2005), enquanto os casos de rejeição aguda clínica giraram em torno de episódios de disfunção aguda do enxerto tratados com metilprednisolona por pelo menos três dias sem confirmação histológica (sem biópsia, biópsia com representação insuficiente dos compartimentos renais ou biópsia sem evidência de rejeição aguda). Foram avaliadas todas as causas de óbito e perda do enxerto. Pacientes transferidos para outros centros e indivíduos que faltaram consultas por mais de seis meses foram considerados como perdidos durante o seguimento.

CONSULTAS AMBULATORIAIS E INTERNAÇÕES

O número de consultas ambulatoriais e dias de reinternação foram calculados para ambos os grupos durante o tempo de seguimento e descritos em meses. Todos os eventos adversos graves (EAG) ocorridos durante as internações foram registrados e classificados de acordo com o critério comum de terminologia para eventos adversos (CCTEA) versão 4.0.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade das variáveis numéricas. As variáveis com distribuição normal foram resumidas em termos de média e desvio padrão; suas diferenças foram comparadas pelo teste t de Student. Variáveis sem distribuição normal foram resumidas em termos de mediana e intervalo; suas diferenças foram comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Frequências e o teste do qui-quadrado foram utilizados para variáveis qualitativas. As análises de risco univariada e multivariada foram realizadas usando a regressão de Cox com intervalo de confiança de 95%. Todos os testes foram analisados por meio do programa SPSS Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

POPULAÇÃO

Dos 1873 adultos receptores de primeiros transplantes renais, 162 foram a óbito, 159 tiveram perda do enxerto e 165 foram perdidos no seguimento cinco anos após o transplante. As sobrevividas correspondentes dos pacientes, enxertos e enxertos censuradas para óbito foram 91,4%, 82,9% e 90,7%, respectivamente. Os 162 óbitos foram pareados com 144 controles

com base nos critérios pré-definidos; pequenos desvios foram necessários para os 18 controles restantes (transplantes anteriores a 2007 [n = 4] ou após 2009 [n = 5], sem pareamento para idade do doador [n = 3], gênero [n = 4] ou tipo de doador [n = 2]). Entre os 162 indivíduos no grupo de controle, houve nove perdas de enxerto, onze indivíduos foram perdidos durante o seguimento e cinco transplantes foram realizados após 2009, levando a um total de 137 pacientes que completaram os cinco anos de seguimento.

DEMOGRAFIA

Os pacientes que foram a óbito nos primeiros cinco anos após o transplante apresentaram maior probabilidade de ter *diabetes mellitus* e estar em diálise por mais tempo; além disso, três deles haviam tido contato prévio com tuberculose (Tabela 1). Não houve diferenças significativas na comparação das variáveis

estado civil, religião e IDH. Os pacientes que foram a óbito tendiam a ter menor nível de escolaridade e a estar desempregados. Curiosamente, os pacientes que foram a óbito viviam mais próximos do centro de transplante (Tabela 2). Não houve diferença evidente no uso e tipo de agente de indução ou nos regimes imunossupressores de manutenção. A maioria dos pacientes recebeu terapia de indução seguida de tacrolimus com micofenolato ou azatioprina (Tabela 3).

DESFECHOS CLÍNICOS

Os pacientes que foram a óbito apresentaram maior incidência de função tardia do enxerto, maior incidência de episódios de rejeição aguda tratados, maior número de episódios de rejeição aguda tratados com globulina antitimocítica de coelho (r-ATG) e TFGe mais baixa em comparação ao grupo controle durante os cinco anos de seguimento (Tabela 4).

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Variáveis	óbito (n = 162)	controle (n = 162)	p
Idade do receptor (anos), média ± DP	50,3 ± 12,2	49,8 ± 12,6	0,971
Sexo do receptor (masculino), N (%)	96 (59,3)	102 (63)	0,494
Causa da doença renal crônica, N (%)			0,418
Indeterminada	75 (46,3)	79 (48,8)	
Hipertensão	14 (8,6)	11 (6,8)	
<i>Diabetes mellitus</i>	32 (19,8)	24 (14,8)	
Glomerulonefrite	11 (6,8)	17 (10,5)	
Tempo em diálise (meses), média ± DP	53,9 ± 41,5	36,9 ± 31,0	< 0,001
Tipo de terapia renal substitutiva, N (%)			0,019
Preemptiva	2 (1,2)	12 (7,4)	
Hemodiálise	146 (90,1)	140 (86,4)	
Peritoneal	14 (8,7)	10 (6,2)	
Histórico de <i>diabetes mellitus</i> , N (%)	47 (29)	30 (18,5)	0,026
Contato prévio com tuberculose, N (%)	3 (1,9)	0 (0)	0,082
Anticorpos reativos ao painel, (%)			
Classe I, média ± DP	7 ± 17	8 ± 20	0,265
Classe II, média ± DP	6 ± 19	3 ± 13	0,01
Incompatibilidades HLA, média ± DP	2,8 ± 1,6	2,3 ± 1,6	0,64
Idade do doador, anos, média ± DP	46,5 ± 12,7	46,0 ± 12,9	0,763
Sexo do doador, masculino, N (%)	79 (48,7)	87 (53,7)	0,405
Tipo de doador, N (%)			0,968
Vivo	51 (31,5)	53 (32,7)	
Falecido, critério padrão	76 (46,9)	74 (45,7)	
Falecido, critério expandido	35 (21,6)	35 (21,6)	
Tempo de isquemia fria do doador falecido, horas, média ± DP	25,4 ± 6,42	24,9 ± 5,76	0,163

HLA: antígeno leucocitário humano.

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS E CULTURAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Variáveis, N (%)	óbito (N = 162)	controle (N = 162)	p
Estado civil			0,966
Casado	104 (64,2)	104 (64,2)	
Coabitação	3 (1,9)	5 (3,1)	
Separado	2 (1,2)	3 (1,9)	
Divorciado	6 (3,7)	7 (4,3)	
Solteiro	37 (22,8)	33 (20,4)	
Viúvo	8 (4,9)	9 (5,6)	
Outros	2 (1,2)	1 (0,6)	
Religião			0,255
Adventista	1 (0,6)	0 (0)	
Ateu	6 (3,7)	9 (5,6)	
Batista	0 (0)	2 (1,2)	
Católica	109 (67,3)	96 (59,3)	
Evangélica	27 (16,7)	33 (20,4)	
Testemunha de Jeová	3 (1,9)	1 (0,6)	
Protestante	0 (0)	3 (1,9)	
Espírita	5 (3,1)	3 (1,9)	
Outras	11 (6,8)	15 (9,3)	
Escolaridade			0,133
Primário incompleto	29 (17,9)	22 (13,6)	
Secundário incompleto	82 (50,6)	72 (44,4)	
Secundário ou superior	51 (31,5)	68 (42,0)	
Classificação profissional			< 0,001
Intermediária	8 (4,9)	31 (19,1)	
Baixa	75 (46,3)	80 (49,4)	
Desempregado	79 (48,8)	51 (31,5)	
Índice de Desenvolvimento Humano da cidade-2010			0,373
Muito alto	68 (42)	72 (44,4)	
Alto	88 (54,3)	87 (53,7)	
Médio	6 (3,7)	2 (1,2)	
Baixo	0 (0)	1 (0,6)	
Distância de deslocamento até o centro, Km, média ± DP	93,98 ± 191,87	144,92 ± 342,93	0,011

CONSULTAS, INTERNAÇÕES E EVENTOS ADVERSOS GRAVES

Os pacientes que foram a óbito tinham maior número de consultas no centro de transplante, internações, dias de internação e eventos adversos (Tabela 5). Infecções e doenças parasitárias foram responsáveis pela maioria dos eventos adversos. Infecção do trato urinário, pneumonia, sepse e infecção por CMV contabilizaram a maioria das infecções que levaram a reinternação. Apesar de pneumonia e sepse terem sido mais prevalentes entre os pacientes que foram a óbito,

não foram observadas diferenças claras para infecções do trato urinário e por CMV. Curiosamente, infecções de pele, fístulas urinárias e rejeição aguda foram mais prevalentes no grupo de controle, sem diferenças significativas para outros eventos adversos específicos durante as internações na comparação entre os dois grupos (Figura 1).

FATORES DE RISCO E CAUSAS DE ÓBITO

De forma geral, infecção foi a principal causa de óbito seguida de eventos cardiovasculares (Tabela 6). Os

TABELA 3 IMUNOSSUPRESSÃO INICIAL

Regime, n (%)	óbito (n = 162)	controle (n = 162)
Indução		
Nenhum	52 (32)	65 (40)
Basiliximab	96 (59)	80 (49)
Globulina antitimocítica	14 (9)	17 (11)
Manutenção		
Tacrolimus/micofenolato	78 (48)	68 (42)
Tacrolimus/azatioprina	54 (33)	56 (35)
Tacrolimus/inibidores da mTOR	2 (1)	3 (2)
Ciclosporina/micofenolato	7 (4)	6 (4)
Ciclosporina/azatioprina	3 (2)	13 (8)
Ciclosporina/inibidores da mTOR	5 (3)	4 (3)
Outros	13 (8)	12 (8)

mTOR: proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

fatores de risco associados a mortalidade foram histórico de diabetes, tipo e tempo em diálise, desemprego, função tardia do enxerto, consultas no centro, número de internações e número de dias de internação. Após a análise multivariada, apenas tempo em diálise, consultas no centro e dias de internação permaneceram associados a óbito (Tabela 7).

DISCUSSÃO

Nesta coorte de 1873 adultos receptores de primeiro transplante renal, as sobrevividas dos pacientes (91,4%), enxertos (82,9%) e enxertos censurada para óbito (90,7%) mostraram concordância com outras

análises maiores de registros.^{9,10} O presente estudo de caso-controle revelou que infecção foi a causa de óbito mais prevalente nos primeiros cinco anos após o transplante. Notavelmente, 25% de todos os óbitos ocorreram durante os primeiros três meses após o transplante, explicitando um período de risco de mortalidade superior ao risco enfrentado por pacientes em diálise.^{11,12} Quarenta e quatro por cento de todos os óbitos ocorreram até o final do primeiro ano. Doença cardiovascular foi a segunda causa de óbito mais prevalente na amostra. Entretanto, a maioria desses óbitos (64,3%) ocorreu no primeiro ano pós-transplante, enfatizando o elevado risco cardiovascular dos pacientes mesmo antes do transplante.¹³ Nos Estados Unidos¹⁴ e Austrália¹⁵ a principal causa de óbito é doença cardiovascular, seguida de infecção e malignidade. Já nos países em desenvolvimento, a principal causa de óbito após transplante renal é infecção, seguida de doença cardiovascular.¹⁶⁻¹⁸ A baixa incidência de óbito por malignidade talvez esteja associada ao ainda limitado tempo de seguimento de cinco anos.

A diferença na causa primária de óbito deve-se a uma interação complexa de fatores relacionados a doadores, receptores e ao ambiente. O tempo em diálise está associado a elevação do risco e gravidade de infecções, doenças cardiovasculares e desnutrição, comorbidades reconhecidamente associadas a óbito após transplante.^{19,20} O *diabetes mellitus* é uma característica demográfica sabidamente associada a elevação do risco de mortalidade após transplante renal.^{14,21} A prevalência global de receptores com

TABELA 4 DESFECHOS CLÍNICOS DURANTE O SEGUIMENTO DE CINCO ANOS

	óbito (N = 162)	controle (N = 162)	p
Função tardia do enxerto, n (%)	67 (41)	47 (29)	0,012
Tratamento de rejeição aguda, n (%)	62 (38)	47 (29)	0,078
Todas as rejeições agudas tratadas com r-ATG, n (%)	22	11	
TFGe, média ± DP (n)			
Dia 1	12,3 ± 11,6 (161)	13,3 ± 12,1 (162)	0,307
Mês 3	50,8 ± 25,1 (118)	56,7 ± 20,7 (157)	0,137
Mês 6	50,8 ± 21,6 (102)	58,4 ± 20,8 (154)	0,839
Mês 12	55,8 ± 25,3 (91)	61,4 ± 20,4 (148)	0,1
Mês 24	49,9 ± 21,9 (67)	59,8 ± 20,5 (148)	0,669
Mês 36	50,3 ± 23,8 (43)	60,2 ± 20,3 (141)	0,162
Mês 48	45,9 ± 23,8 (20)	58,5 ± 20,2 (137)	0,368
Mês 60	-	58,1 ± 21,3 (137)	

r-ATG: globulina antitimocítica de coelho; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada pela equação MDRD (mL/min/1,73 m²).

TABELA 5 CONSULTAS, INTERNAÇÕES E EVENTOS ADVERSOS OCORRIDOS DURANTE OS CINCO ANOS DE SEGUIMENTO

	óbito (N = 162)	controle (N = 162)	p
Consultas no centro de transplantes, n/mês, média ± DP	1,5 ± 1,3	0,8 ± 0,4	< 0,001
Número de pacientes internados, N (%)	139 (86)	107 (66)	< 0,001
Reinternações, N	446	294	
Reinternações por paciente, média ± DP	2,7 ± 2,7	1,8 ± 2,1	0,058
Dias de internação (n/mês), média ± DP	12,7 ± 32,7	2,8 ± 16,3	< 0,001
Eventos adversos, N	704	408	
Eventos adversos por paciente, média ± DP	5,1 ± 3,8	3,8 ± 2,9	0,194

histórico clínico de *diabetes mellitus* foi de 24%, com prevalência mais elevada entre os pacientes que foram a óbito no decurso dos cinco anos de seguimento. Apesar de uma prevalência semelhante de 23% ter sido observada na Europa,²² nos EUA a prevalência chega a 40%.²³

A combinação de manutenção inadequada do doador falecido, uso de rins com critério expandido e tempo prolongado de isquemia fria são fatores conhecidos associados à elevação da incidência de função tardia do enxerto. Apesar de uma meta-análise não ter revelado relação significativa entre função tardia do enxerto e sobrevida do paciente aos cinco anos,²⁴ análises mais recentes de registros mostraram influência na mortalidade de longo prazo.²⁵ Além disso, pacientes que desenvolvem função tardia do enxerto apresentam maior incidência de rejeição aguda,²⁶ função inferior do enxerto²⁷⁻²⁹ e sobrevida do paciente.^{27,30,31}

Os pacientes que foram a óbito apresentaram maior prevalência de internações, densidade de internação e consultas no centro de transplantes do que os pacientes do grupo de controle, talvez em função do maior número de comorbidades, complicações após a cirurgia e pior desfecho do transplante. A frequência de internação de receptores de transplante renal é seis vezes maior do que a da população geral.³² Embora as internações relacionadas a doenças cardiovasculares e infecciosas estejam associadas a maior taxa de mortalidade na população geral,³³ tal evidência não se confirma entre receptores de transplante renal.^{32,33}

As características sociodemográficas da população transplantada, que incluem fatores como escolaridade, profissão, renda e índice de desenvolvimento, estão associadas aos desfechos do transplante.³⁴ Baixa renda foi identificada como fator relacionado a pior prognóstico de sobrevida de enxertos e pacientes nos Estados Unidos.⁴ Woodward *et al.* mostraram que

mesmo nos primeiros três anos após o transplante, período em que o Medicare garante o acesso a imunossupressão nos Estados Unidos, renda mais baixa esteve associada a menor sobrevida de pacientes e enxertos.⁴ O acesso a serviços de saúde é outra variável fundamental que também influencia os desfechos dos transplantes,^{4,35} conforme evidenciado quando se comparam as sobrevidas 5-10 nos EUA e na Europa.³⁵ Limitações no acesso a centros de atenção à saúde e medicamentos, com a consequente influência negativa na adesão ao tratamento, são os principais vetores desta questão. Apesar do acesso a serviços de saúde ser universal e gratuito no Brasil, pacientes de baixa renda compartilham outras dificuldades, como o ônus de ter que arcar com o transporte para comparecer às consultas e buscar atendimento imediato e a compra de medicamentos não fornecidos pelo governo. Além disso, a falta de conhecimento sobre a saúde está associada a dificuldades em compreender os efeitos benéficos de uma dieta equilibrada, atividade física e adesão ao tratamento.^{4,36,37}

A mortalidade na população geral está associada ao IDH.³⁸ Curiosamente, o IDH também foi correlacionado a taxas de transplante em vários países.⁶ Notadamente, mais de 95% dos pacientes incluídos na presente análise moravam em cidades com IDH alto ou muito alto, sem diferença entre os grupos. Contudo, o IDH de uma cidade não captura as disparidades dentro de tal cidade, como regiões altamente desenvolvidas cercadas por áreas de acentuada pobreza.

A presente análise tem limitações, incluindo o delineamento de caso-controle retrospectivo unicêntrico e uma coorte relativamente pequena. A escolha pelo delineamento de caso-controle pode ter ocultado importantes fatores de risco. A influência da imunossupressão não pôde ser determinada em função da relativa homogeneidade dos protocolos. Dadas as amplas

Figura 1. Causas de eventos adversos segundo o CCTEA. DSCL: distúrbios dos sistemas circulatório e linfático; DC: distúrbios cardíacos; DE: distúrbios endócrinos; DGI: distúrbios gastrointestinais; DGCLA: distúrbios gerais e condições no local da administração; DIP: distúrbios infecciosos e parasitários; LICP: lesão, intoxicação e complicações do procedimento; I: investigação; DMN: distúrbios metabólicos e nutricionais; DMTC: distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo; NBMI: neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluem cistos e pólipos); SN: sistema nervoso; DRU: distúrbios renais e urinários; DRTM: distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais; DV: distúrbio vascular; DH distúrbios hepatobiliares; DP: distúrbios psiquiátricos.

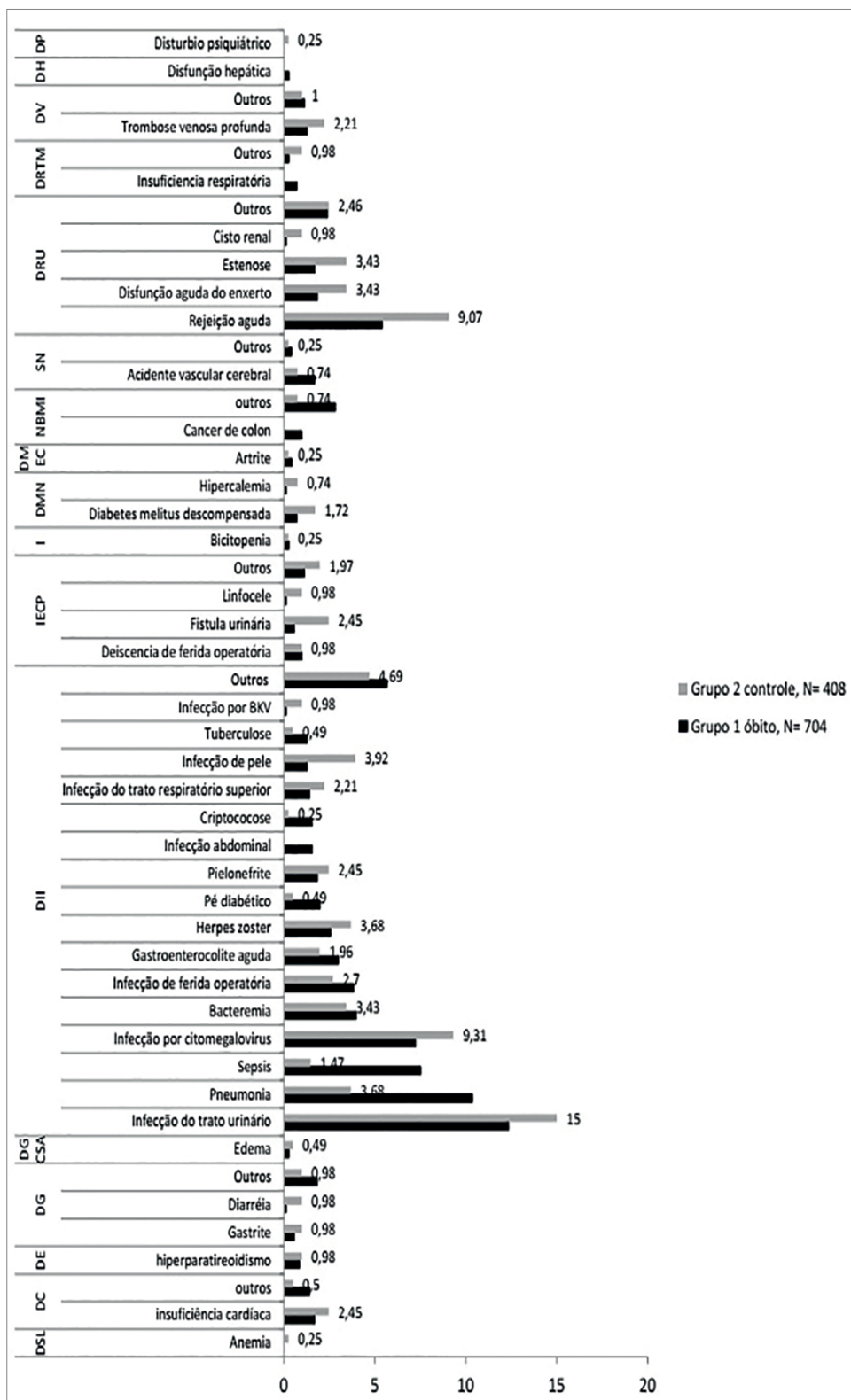


TABELA 6 DISTRIBUIÇÃO DAS CAUSAS DE ÓBITO NOS CINCO ANOS DE SEGUIMENTO

Período (meses)	0-3	4-6	7-12	13-24	25-36	37-48	49-60	Total
Pacientes em risco	162	118	102	91	67	43	20	
Óbitos, n (%)	40	16	15	24	24	23	20	162
Causa, n (%)								
Infecção	20 (50)	9 (56)	9 (60)	9 (38)	16 (67)	10 (44)	12 (60)	85 (53)
Cardiovascular	14 (35)	6 (38)	2 (13)	7 (29)	2 (8)	5 (21)	4 (20)	40 (24)
Choque hemorrágico	5 (13)	0 (0)	1 (7)	1 (4)	1 (4)	0	0	8 (5)
Neoplasia maligna	0	0	1 (7)	3 (12)	1 (4)	4 (18)	1 (5)	10 (6)
Sistema nervoso	0	0	1 (7)		1 (4)	1 (4)	0	3 (2)
Indeterminada	1 (2)	1 (6)	1 (7)	4 (17)	3 (13)	3 (13)	3 (15)	16 (10)

TABELA 7 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A ÓBITO NOS CINCO ANOS DE SEGUIMENTO

Variáveis	análise univariada		análise multivariada	
	Razão de Risco (95% CI)	p	Razão de Risco (95% CI)	p
Idade do receptor, por ano	1,001 (0,988 - 1,013)	0,943		
Receptor com histórico de diabetes	1,473 (1,049 - 2,068)	0,025	1,058 (0,734 - 1,526)	0,763
Terapia renal substitutiva				
Preemptiva (ref)				
Hemodiálise	4,515 (1,118 - 18,227)	0,034	2,177 (0,524 - 9,040)	0,284
Peritoneal	6,028 (1,369 - 26,534)	0,018	4,348 (0,972 - 19,456)	0,055
Tempo em diálise, meses	1,008 (1,004 - 1,012)	< 0,001	1,005 (1,001 - 1,009)	0,019
Escolaridade				
Secundário ou superior (ref)				
Secundário incompleto ou inferior	1,339 (0,961 - 1,865)	0,085		
Profissão				
Empregado (ref)				
Desempregado	1,609 (1,182 - 2,190)	0,003	1,340 (0,966 - 1,858)	0,079
Distância até o centro	1,000 (0,999 - 1,000)	0,324		
Idade do doador	1,002 (0,999 - 1,014)	0,790		
Tipo de doador				
Vivo (ref)				
Falecido	1,023 (0,704 - 1,487)	0,905		
Função tardia do enxerto, sim	1,473 (1,077 - 2,014)	0,015	1,029 (0,730 - 1,451)	0,868
Tratamento de rejeição aguda, sim	1,246 (0,907 - 1,713)	0,175		
Consultas no centro, consultas/mês	1,743 (1,568 - 1,938)	< 0,001	1,750 (1,574 - 1,946)	< 0,001
Internações, sim	2,046 (1,315 - 3,184)	0,002	1,527 (0,947 - 2,463)	0,083
Dias de internação, dias/mês	1,011 (1,007 - 1,014)	< 0,001	1,015 (1,011 - 1,018)	< 0,001

disparidades geográficas do Brasil, a interpretação e extrapolação de nossos resultados para outras regiões requer cautela.

CONCLUSÃO

Em resumo, a presente análise confirmou que infecção é a principal causa de mortalidade nos primeiros

cinco anos após transplante renal. Vários fatores de risco demográficos e socioeconômicos foram associados ao óbito, a maioria dos quais não é prontamente modificável. Estratégias para reduzir a mortalidade devem incluir melhorias na educação, situação socioeconômica, conscientização e acesso a hábitos saudáveis, incluindo alimentação e atividade física, maior

apoio social e acesso facilitado a centros de atenção à saúde.

ABREVIATURAS

DSCL:	Distúrbios dos sistemas circulatório e linfático
RACB:	Rejeição aguda comprovada por biópsia
DC:	distúrbios cardíacos
CMV:	Citomegalovírus
CCTEA:	Critério comum de terminologia para eventos adversos
FTE:	Função tardia do enxerto
DE:	Distúrbios endócrinos
TFGe:	Taxa de filtração glomerular estimada
DGI:	Distúrbios gastrointestinais
DGCLA:	Distúrbios gerais e condições no local da administração
DH:	Distúrbios hepatobiliares
IDH:	Índice de desenvolvimento humano
HLA:	Antígeno leucocitário humano
I:	Investigação
DIP:	Distúrbios infecciosos e parasitários
LICP:	Lesão, intoxicação e complicações do procedimento
DMTC:	Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
DMN:	Distúrbios metabólicos e nutricionais
mTOR:	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
NBMI:	Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluem cistos e pólipos)
SN:	Sistema nervoso
NS-SEC:	National Statistics Socio-economic Classification
DP:	Distúrbios psiquiátricos
r-ATG:	Globulina antitimocítica de coelho
DRTM:	Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais
DRU:	Distúrbios renais e urinários
EAG:	Evento adverso grave
DV:	Distúrbio vascular

REFERÊNCIAS

- de Castro Rodrigues Ferreira F, Cristelli MP, Paula MI, Proença H, Felipe CR, Tedesco-Silva H, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *J Nephrol* 2017;30:601-6.
- Karim A, Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Ray D, et al. Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation* 2014;97:832-8.
- Gusukuma LW, Silva HT Jr, Pestana JO. Risk assessment score in pre-kidney transplantation: methodology and the socioeconomic characteristics importance. *J Bras Nefrol* 2014;36:339-51.
- Woodward RS, Page TF, Soares R, Schnitzler MA, Lentine KL, Brennan DC. Income-related disparities in kidney transplant graft failures are eliminated by Medicare's immunosuppression coverage. *Am J Transplant* 2008;8:2636-46.
- Taber DJ, Hamed M, Rodrigue JR, Gebregziabher MG, Srinivas TR, Baliga PK, et al. Quantifying the Race Stratified Impact of Socioeconomics on Graft Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2016;100:1550-7.
- Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *J Bras Nefrol* 2012;34:1-7.
- Canning D. Progress in Health Around the World. Human Development Research Paper. New York: United Nations Development Programme; 2010. 61 p.
- Office for National Statistics (ONS). Standard Occupational Classification 2010. Volume 3. The National Statistics Socio-economic Classification: (Rebased on the SOC2010); User Manual. London: ONS Crown copyright 2010. 79 p.
- Opelz G, Döhler B, Ruhstroth A, Cinca S, Unterrainer C, Stricker L, et al. The collaborative transplant study registry. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:43-5.
- Annual Data Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). Introduction. *Am J Transplant* 2013;13:8-10.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJ. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;68:2345-51.
- Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:496-506.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.
- McDonald SP, Russ GR. Australian registries-ANZDATA and ANZOD. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:46-9.
- Linares L, Cofán F, Cervera C, Ricart MJ, Oppenheimer F, Campistol JM, et al. Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:2225-7.
- Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Park SI, Pinheiro-Machado PG, et al. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:3667-70.
- Oliveira MI, Santos AM, Salgado Filho N. Survival analysis and associated factors to mortality of renal transplant recipients in a University Hospital in Maranhão. *J Bras Nefrol* 2012;34:216-25.
- McIntyre CW, Rosansky SJ. Starting dialysis is dangerous: how do we balance the risk? *Kidney Int* 2012;82:382-7.
- Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:917-22.
- Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008;8:593-9.
- ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2015. Amsterdam: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics; 2017.

23. United States Renal Data System. 2016 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016.
24. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47.
25. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clin Transplant* 2016;30:1198-208.
26. Al Otaibi T, Ahmadpoor P, Allawi AA, Habhab WT, Khatami MR, Nafar M, et al. Delayed Graft Function in Living-Donor Kidney Transplant: A Middle Eastern Perspective. *Exp Clin Transplant* 2016;14:1-11.
27. Ounissi M, Cherif M, Abdallah TB, Bacha M, Hedri H, Abderahim E, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:243-6.
28. Sáinz MM, Toro JC, Poblete HB, Perez LF, Nicovani VH, Carrera MG. Incidence and factors associated with delayed graft function in renal transplantation at Carlos Van Buren Hospital, January 2000 to June 2008. *Transplant Proc* 2009;41:2655-8.
29. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 1996;155:1831-40.
30. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:iv39-46.
31. Moreso F, Alonso A, Gentil MA, González-Molina M, Capdevila L, Marcén R, et al. Improvement in late renal allograft survival between 1990 and 2002 in Spain: results from a multicentre case-control study. *Transpl Int* 2010;23:907-13.
32. Jiang Y, Villeneuve PJ, Schaubel D, Mao Y, Rao P, Morrison H. Long-term follow-up of kidney transplant recipients: comparison of hospitalization rates to the general population. *Transplant Res* 2013;2:15.
33. Moghani Lankarani M, Noorbala MH, Assari S. Causes of re-hospitalization in different post kidney transplantation periods. *Ann Transplant* 2009;14:14-9.
34. Schold JD, Phelan MP, Buccini LD. Utility of Ecological Risk Factors for Evaluation of Transplant Center Performance. *Am J Transplant* 2017;17:617-21.
35. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013;95:267-74.
36. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2016;99:1079-86.
37. Pleasant A. Advancing health literacy measurement: a pathway to better health and health system performance. *J Health Commun* 2014;19:1481-96.
38. Jahan S; United Nations Development Programme. Human Development Report 2016: Human Development for Everyone. New York: United Nations Development Programme; 2017.