

O impacto da terapia de indução universal na readmissão hospitalar precoce de receptores de transplante renal

The impact of universal induction therapy on early hospital readmission of kidney transplant recipients

Autores

Melissa Gaspar Tavares¹ 

Marina Pontello Cristelli¹ 

Julia Taddeo¹ 

Helio Tedesco Silva Junior¹ 

Jose Medina Pestana¹ 

¹Universidade Federal de São Paulo, Hospital do Rim e Hipertensão, Departamento de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Histórico: A Readmissão Hospitalar Precoce (RHP) está associada a piores desfechos. O uso de terapia de indução com globulina antitimócito (rATG, por sua sigla em inglês) está associado ao aumento da eficácia na prevenção de rejeição aguda, embora ainda existam preocupações quanto à segurança. **Métodos:** Este estudo retrospectivo de centro único comparou a incidência, as causas da RHP e os desfechos clínicos de um ano de pacientes que receberam transplante renal entre 18 de Agosto de 2011 e 31 de Dezembro de 2012 (Antiga Era), em que apenas pacientes de alto risco receberam 5 mg/kg de rATG, com aqueles transplantados entre 18 de Agosto de 2014 e 31 de Dezembro de 2015 (Nova Era), em que todos os pacientes receberam uma única dose de 3 mg/kg de rATG. **Resultados:** Houve 788 pacientes da Antiga Era e 800 da Nova Era. A incidência de RHP nos pacientes da antiga era foi de 26,4% e nos pacientes da nova era, 22,5% ($p = 0,071$). A principal causa de RHP em ambas as eras foi infecção (67% vs. 68%). A incidência de episódios de rejeição aguda foi menor (22,7% vs. 3,5%; $p < 0,001$) e a sobrevida do paciente em um ano foi maior (95,6% vs. 98,1%; vs. $p = 0,004$) em pacientes da nova era. **Conclusão:** O uso universal de terapia de indução de 3 mg/kg de rATG em dose única na nova era foi associado a uma tendência à redução da RHP e a uma redução na incidência de rejeição aguda e mortalidade.

Descritores: Terapia de Indução; Readmissão Hospitalar Precoce; Transplante Renal; Mortalidade.

ABSTRACT

Background: Early hospital readmission (EHR) is associated with worse outcomes. The use of anti-thymocyte globulin (rATG) induction therapy is associated with increased efficacy in preventing acute rejection, although safety concerns still exist. **Methods:** This retrospective single-center study compared the incidence, causes of EHR, and one-year clinical outcomes of patients receiving a kidney transplant between August 18, 2011 and December 31, 2012 (old era), in which only high-risk patients received 5 mg/kg rATG, with those transplanted between August 18, 2014 and December 31, 2015 (new era), in which all patients received a single 3 mg/kg dose of rATG. **Results:** There were 788 patients from the Old Era and 800 from the New Era. The EHR incidence in the old era patients was 26.4% and in the new era patients, 22.5% ($p = 0.071$). The main cause of EHR in both eras was infection (67% vs. 68%). The incidence of acute rejection episodes was lower (22.7% vs 3.5%, $p < 0.001$) and the one-year patient survival was higher (95.6% vs. 98.1%, vs. $p = 0.004$) in new era patients. **Conclusion:** The universal use of 3 mg/kg rATG single-dose induction therapy in the new era was associated with a trend towards reduced EHR and a reduction in the incidence of acute rejection and mortality.

Keywords: Induction Therapy; Early Hospital Readmission; Kidney Transplantation; Mortality.

Data de submissão: 10/05/2022.

Data de aprovação: 25/08/2022.

Data de publicação: 11/11/2022.

Correspondência para:

Melissa Gaspar Tavares.

E-mail: memel_gt@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0042pt>



INTRODUÇÃO

A Readmissão Hospitalar Precoce (EHR) é uma métrica bem aceita da qualidade hospitalar. Na população em geral, a RHP também está associada ao aumento da morbidade e mortalidade^{1,2}. Estudos recentes têm demonstrado que a RHP também é um preditor de morbidade e mortalidade entre os receptores de transplante renal, aumentando o risco de hospitalizações subsequentes, perda do enxerto e óbito durante o primeiro ano^{3,4}.

Em uma análise anterior de uma coorte de receptores de 1175 transplantes renais entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2012, a incidência de RHP foi de 26,6%. Os fatores de risco independentes associados à RHP foram idade do receptor, sorologia negativa para CMV, terapia de indução com r-ATG, tratamento para rejeição aguda durante a internação do transplante e tempo de internação hospitalar da internação do transplante. A principal causa da readmissão foi infecção por citomegalovírus. Além disso, a RHP foi associada a menores sobrevidas do paciente e do enxerto durante o primeiro ano após o transplante⁵.

Um recente estudo prospectivo randomizado de centro único demonstrou a eficácia e segurança do uso de uma dose única de 3 mg/kg de rATG em receptores de transplante renal⁶. Desde 18 de Agosto de 2014, esta estratégia tem sido utilizada em todos os pacientes de nossa instituição, exceto os receptores de rins de doadores vivos HLA idênticos. Assim, o objetivo desta análise foi comparar a taxa de RHP antes e após a mudança no uso da terapia de indução e seu impacto nos desfechos clínicos de curto prazo.

MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte sequencial, retrospectivo e de centro único que comparou a incidência de RHP e os desfechos clínicos de um ano de todos os pacientes adultos que receberam transplante renal entre 18 de Agosto de 2011 e 31 de Dezembro de 2012 (Antiga Era) e entre 18 de Agosto de 2014 e 31 de Dezembro de 2015 (Nova Era). O período da “Nova Era” começou imediatamente após a mudança no protocolo, permitindo uma comparação direta com a era anterior. A era anterior foi denominada “Antiga Era” para que pudesse ser facilmente distinguida da Nova Era ao longo do estudo. Todos os pacientes de ambas as eras tiveram um acompanhamento de um ano. Para esta análise, excluímos pacientes previamente transplantados com

outros órgãos e pacientes com retransplantes. Também excluímos pacientes que foram a óbito ou perderam o enxerto durante a internação do transplante, pacientes que participaram de qualquer ensaio clínico e pacientes que foram transferidos do centro antes de um ano de transplante.

DESFECHOS CLÍNICOS

O objetivo primário desta análise foi comparar a prevalência e as causas da RHP entre as duas eras. O objetivo secundário foi comparar a prevalência de rejeição aguda tratada, sobrevida do paciente e do enxerto censurada para óbito, causas de óbito e perda do enxerto, e função renal dentro do primeiro ano após o transplante.

A readmissão hospitalar precoce foi definida como qualquer hospitalização que ocorresse dentro de 30 dias após a alta hospitalar para transplante renal. As causas de readmissão hospitalar precoce foram julgadas e categorizadas como complicação cirúrgica com necessidade de reintervenção, infecções, eventos cardiovasculares, distúrbios metabólicos (incluindo distúrbios eletrolíticos, anemia e distúrbios glicêmicos), estenose da artéria renal e recidiva de doença renal. A função retardada do enxerto (FRE) foi definida como a necessidade de diálise dentro da primeira semana após o transplante. Doadores com critério expandido (DCE) são aqueles com idade superior ou igual a 60 anos ou doadores com 50–59 anos com pelo menos dois dos três fatores de risco adicionais: acidente vascular cerebral, histórico de hipertensão arterial e creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL.

ESTRATÉGIA DE TERAPIA DE INDUÇÃO

Na Antiga Era, somente pacientes com painel de reatividade de anticorpos (PRA) superior a 50% e receptores de rins de DCE recebiam indução com globulina antitimocítica de coelho (rATG), com até 6 mg/kg de dose cumulativa. Pacientes com PRA inferior a 50% que receberam rins de doadores vivos ou de doadores falecidos padrão não receberam indução ou receberam basiliximabe. Na Nova Era, a maioria dos pacientes recebeu terapia de indução com uma dose única de 3 mg/kg de rATG. Em ambas as eras, os pacientes que receberam rins de doadores vivos HLA idênticos não receberam terapia de indução.

A terapia de manutenção, em ambas as eras, consistiu de tacrolimus ou ciclosporina associados à azatioprina, micofenolato, sirolimus ou everolimus,

além de prednisona, dependendo do risco imunológico percebido. Todos os pacientes receberam 1 g de metilprednisolona antes da anastomose do enxerto renal durante a cirurgia e 30 mg de prednisona reduzida a 5 mg/dia entre o 30º dia e o 45º dia.

CRITÉRIOS PARA ALTA HOSPITALAR

Os pacientes de ambos os protocolos receberam alta somente após a remoção de todos os cateteres e após a recuperação da função retardada do enxerto (sem diálise). Nenhum dos pacientes recebeu profilaxia farmacológica para infecção por citomegalovírus. O uso de profilaxia farmacológica universal está associado à incidência significativa de eventos adversos, principalmente toxicidades da medula óssea, alto custo e falta de reembolso. Em vez disso, os pacientes receberam terapia preemptiva usando o teste de antigenemia pp65 durante os primeiros 3 meses após o transplante. Pacientes assintomáticos com mais de 10 células positivas por 200.000 leucócitos ou pacientes sintomáticos com qualquer número de células positivas foram tratados com ganciclovir intravenoso por pelo menos 14 dias ou até a depuração viral. Os pacientes também receberam um curso de 5 dias de albendazol para profilaxia de infecção parasitária e sulfametoxazol trimetoprima para a profilaxia de infecção do trato urinário e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* por tempo indefinido.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou como mediana e intervalo

interquartil, conforme necessário. As variáveis categóricas foram resumidas como frequência e porcentagem. As diferenças entre grupos foram comparadas usando o teste t de Student ou o teste do qui-quadrado. As curvas de sobrevida foram obtidas usando o método de Kaplan-Meier e as comparações foram feitas usando o teste log-rank (Mantel-Cox). Fatores de risco para RHP, rejeição aguda, óbito, perda do enxerto e redução da função renal aos 12 meses foram selecionados a partir da literatura disponível. As variáveis com significância estatística inicial na análise univariada ($p < 0,05$) foram inseridas na análise de regressão logística multivariada e os resultados apresentados como hazard ratio (HR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A função renal (taxa de filtração glomerular estimada, TFGe) foi calculada usando a fórmula CKD EPI⁷ e comparada em um ano usando a imputação do último valor registrado nas observações subsequentes para pacientes que foram a óbito ou perderam seguimento. Para pacientes com perda do enxerto, a TFG foi zero. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS v. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

POPULAÇÃO

Houve 1282 transplantes renais na Antiga Era e 1223 na Nova Era, dos quais 1588 pacientes foram elegíveis, 788 da Antiga Era e 800 da Nova Era (Figura 1). Os pacientes da Nova Era eram mais velhos e apresentaram uma proporção maior de

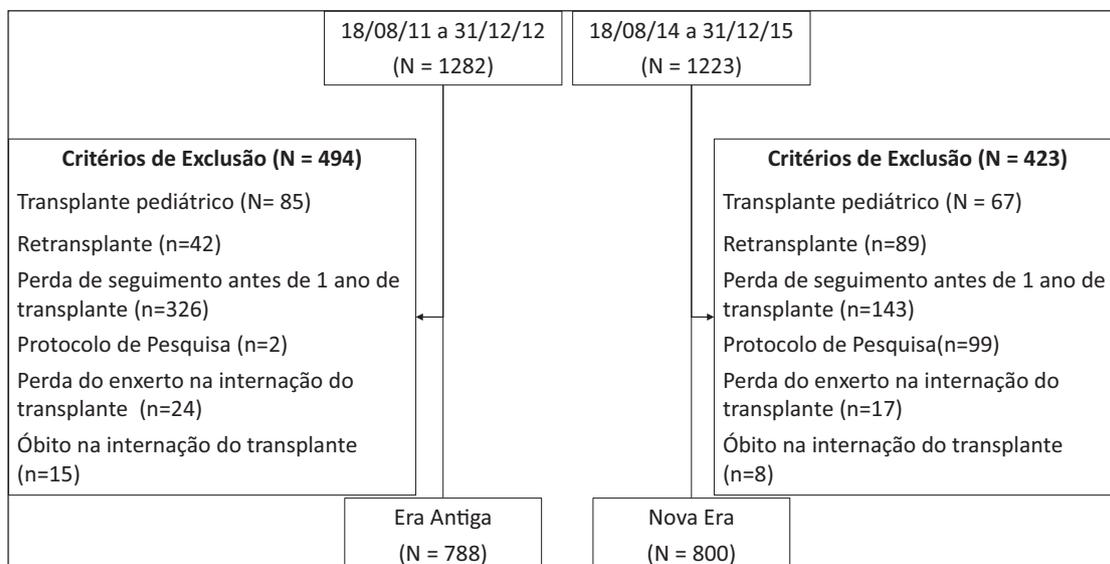


Figura 1. População.

histórico de tabagismo e abuso de álcool, hipertensão e diabetes mellitus ($p < 0,001$). A maioria dos pacientes era não sensibilizada e recebeu uma alta proporção de zero incompatibilidades HLA-DR (69,5%), embora uma proporção menor de pacientes da Nova Era tivesse PRA Classe II > zero e uma proporção ligeiramente maior recebeu um rim com zero incompatibilidades HLA-B em comparação com pacientes da Antiga Era. Como esperado, uma proporção maior de pacientes da Nova Era recebeu terapia de indução, com um pequeno desequilíbrio no uso de azatioprina, micofenolato e inibidores

de mTOR. Na Nova Era, 34 pacientes (4,3%) não receberam terapia de indução porque receberam rins de doadores vivos HLA idênticos. Houve uma tendência para maior incidência de FRE, mas uma incidência significativamente menor de rejeição aguda tratada durante a permanência hospitalar no grupo da Nova Era. A incidência total de complicações foi menor nos pacientes da Nova Era, impulsionada principalmente pela menor incidência de complicações infecciosas. Por fim, o tempo de internação foi mais curto no grupo Nova Era (Tabela 1).

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, IMUNOSSUPRESSÃO E EVENTOS HOSPITALARES DO TRANSPLANTE

Parâmetro	Total (n = 1588)	Antiga Era (n = 788)	Nova Era (n = 800)	p
Receptor				
Idade, anos*	46 (35–56)	45 (35–55)	47 (36–56)	0,040
Masculino n (%)	1001 (63)	491 (63,7)	510 (62,3)	0,552
Etiologia da Doença Renal Crônica, n (%)				<0,001
Glomerulonefrite	228 (14,4)	116 (14,7)	112 (14,0)	
Diabetes mellitus	224 (14,1)	82 (10,4)	142 (17,8)	
Hipertensão	163 (10,3)	93 (11,8)	70 (8,8)	
Desconhecida	711 (44,8)	352 (44,7)	359 (44,9)	
Outras	262 (16,5)	145 (18,4)	117 (14,6)	
Díálise, n (%)	1536 (96,7)	763 (96,8)	773 (96,6)	0,821
Tempo em diálise, anos*	2,72 (1,33–4,93)	2,92 (1,17–5,00)	2,61 (1,40–4,62)	0,078
Virologia, n (%)				
CMV IgG negativo	96 (6,1)	49 (6,3)	47 (5,9)	0,720
VHB IgG positivo	6 (0,4)	4 (0,5)	2 (0,3)	0,448
VHC IgG positivo	16 (1,0)	9 (1,1)	7 (0,9)	0,591
HIV IgG positivo	9 (0,6)	4 (0,5)	5 (0,6)	0,758
Comorbidades, n (%)				
Tabagismo prévio	415 (26,1)	162 (20,6)	253 (31,6)	<0,001
Tabagismo atual	89 (5,6)	48 (6,1)	41 (5,1)	0,403
Diabetes mellitus	241 (15,2)	90 (11,4)	151 (18,9)	<0,001
Hipertensão	1320 (83,1)	614 (77,9)	706 (88,3)	<0,001
Insuficiência cardíaca congestiva	39 (2,5)	23 (2,9)	16 (2,0)	0,237
Doença arterial periférica	4 (0,3)	3 (0,4)	1 (0,1)	0,371
Doença pulmonar obstrutiva crônica	3 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	0,622
Doença coronariana	77 (4,8)	34 (4,3)	43 (5,4)	0,325
Abuso de álcool prévio	98 (6,2)	13 (1,6)	85 (10,6)	<0,001
Tuberculose prévia	12 (0,8)	9 (1,1)	3 (0,4)	0,078
Câncer prévio	7 (0,4)	3 (0,4)	4 (0,5)	0,720
PRA Classe I > zero, n (%)	413 (26,0)	212 (26,9)	201 (25,2)	0,436
PRA Classe II > zero, n (%)	182 (11,5)	105 (13,3)	77 (9,7)	0,022

(Continua)

TABELA 1 CONTINUA

Parâmetro	Total (n = 1588)	Antiga Era (n = 788)	Nova Era (n = 800)	p
Zero incompatibilidades HLA, n (%)				
A	316 (20,0)	146 (18,7)	170 (21,3)	0,168
B	324 (20,5)	140 (17,9)	184 (23,1)	<0,001
DR	1098 (69,5)	530 (67,8)	568 (71,4)	0,302
Doador				
Idade, anos*	46 (36;55)	46 (37;55)	46 (36;54)	1,000
Tipo				
Vivo, n (%)	409 (25,8)	213 (27)	196 (24,5)	0,320
Falecido, n (%)				0,348
Padrão, n (%)	750 (47,3)	358 (45,5)	392 (49,1)	
Expandido, n (%)	425 (26,8)	216 (27,4)	209 (26,2)	
Tempo de isquemia fria (doador falecido), horas*	22 (19–27)	22 (19–26)	23 (19–28)	0,061
Imunossupressão				
Terapia de indução, n (%)				<0,001
Nenhuma	329 (20,7)	295 (37,4)	34 (4,3)	
rATG	1058 (66,6)	292 (37,1)	766 (95,8)	
Basiliximabe	201 (12,7)	201 (25,5)	0 (0)	
Manutenção, n (%)				<0,001
Inibidor de calcineurina + Azatioprina	810 (51,1)	337 (42,8)	473 (59,4)	
Inibidor de calcineurina + Micofenolato	593 (37,4)	303 (38,5)	290 (36,4)	
Inibidor de calcineurina + inibidor de mTOR	165 (10,4)	132 (16,8)	33 (4,1)	
Inibidor de mTOR + Micofenolato	16 (1,0)	16 (2,0)	0 (0)	
Internação do transplante				
Função retardada do enxerto, n (%)	682 (42,9)	320 (40,6)	362 (45,3)	0,062
Rejeição aguda tratada, n (%)	207 (13,0)	179 (22,7)	28 (3,5)	<0,001
Complicações, n (%)				0,033
Cirúrgicas	89 (5,6)	45 (5,71)	44 (5,5)	
Infeciosas	123 (7,7)	85 (10,8)	38 (4,7)	
Cardiovasculares	23 (1,4)	12 (1,5)	11 (1,4)	
Metabólicas	3 (0,18)	1 (0,12)	2 (0,2)	
Recidiva de glomerulonefrite	1 (0,06)	0 (0)	1 (0,1)	
Tempo de internação, dias*	10 (7–17)	9 (7–15)	8 (6–13)	0,025

* Mediana (intervalo interquartil); CMV: citomegalovírus; VHB: vírus da Hepatite B; VHC: vírus da Hepatite C; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; PRA: Painel de Reatividade de Anticorpos; mTOR: proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

READMISSÃO HOSPITALAR PRECOCE

Houve uma tendência de redução na incidência de RHP nos pacientes da Nova Era em comparação com os pacientes da Antiga Era (22,5% vs. 26,4%; $p = 0,071$). Em ambas as eras, a principal causa de readmissão foi infecciosa (67% vs. 68%) seguida de complicações cirúrgicas (17% vs. 12%) e metabólicas (9,4% vs. 9,6%) (Figura 2).

Em ambas as eras, aproximadamente 6% dos receptores apresentaram sorologia negativa para CMV (Antiga Era 6,3% vs 5,9% na Nova Era, $p = 0,720$, Tabela 1). Contudo, em comparação com a Antiga Era, houve uma redução na RHP devido à infecção por CMV (64% vs. 50%, $p = 0,006$) na Nova Era. Houve um aumento da RHP associado à diarreia (1,4% vs. 9%; $p = 0,013$) na Nova Era

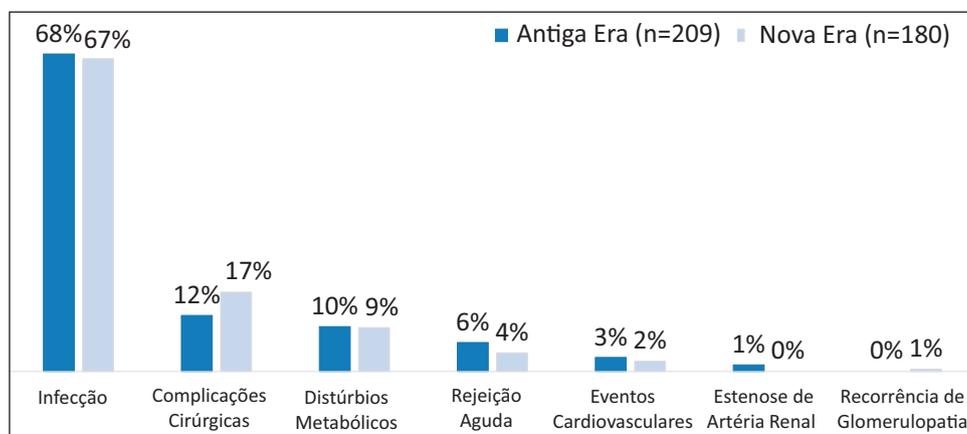


Figura 2. Causas da RHP.

(Figura 3). Não houve diferença no tempo desde a alta da internação do transplante até a readmissão (13 [IIQ 8–22] vs. 12 [IIQ 6–20] dias, $p = 0,678$) ou no tempo de internação durante a RHP (15 [IIQ 8–25] vs. 13 [IIQ 5–21] dias, $p = 0,157$). Os fatores de risco independentes associados à RHP foram receptor mais idoso, receptor CMV-negativo, e período de FRE mais longo (Tabela 2).

FRACASSO DE TRATAMENTO

A incidência total de episódios de rejeição aguda tratada diminuiu de 34,1% na Antiga Era para 13,3% nas coortes da Nova Era ($p < 0,001$; Figura 4). Esta redução significativa foi associada a menores taxas de rejeição aguda tratada durante a internação hospitalar da internação do transplante (22,7 vs. 3,5%; $p < 0,001$). Houve uma redução significativa na mortalidade na Nova Era (1,87 vs. 4,44%; $p = 0,003$), principalmente devido à redução de óbitos associados

à infecção. Não houve diferenças na incidência e causas de perda do enxerto (Tabela 3).

Os fatores de risco associados à incidência de rejeição aguda tratada foram menor idade do receptor, função retardada do enxerto e necessidade de RHP. Receber um transplante renal na Nova Era foi associado à redução de 70% no risco de rejeição aguda (Tabela 4). A sobrevida do paciente foi mais elevada na Nova Era (98,1% vs. 95,6%; $p = 0,004$, Figura 5A). Os fatores de risco independentes associados ao óbito dentro de um ano foram idade mais avançada do doador e necessidade de RHP. Os pacientes que receberam transplante renal na Nova Era apresentaram um risco de óbito 63% mais baixo (Tabela 5). Não houve diferença na sobrevida do enxerto censurada para óbito entre as Eras Antiga e Nova (98,4% vs. 98,6%; $p = 0,731$; Figura 5B, respectivamente). Os fatores de risco independentes para perda do enxerto dentro de um ano foram: idade

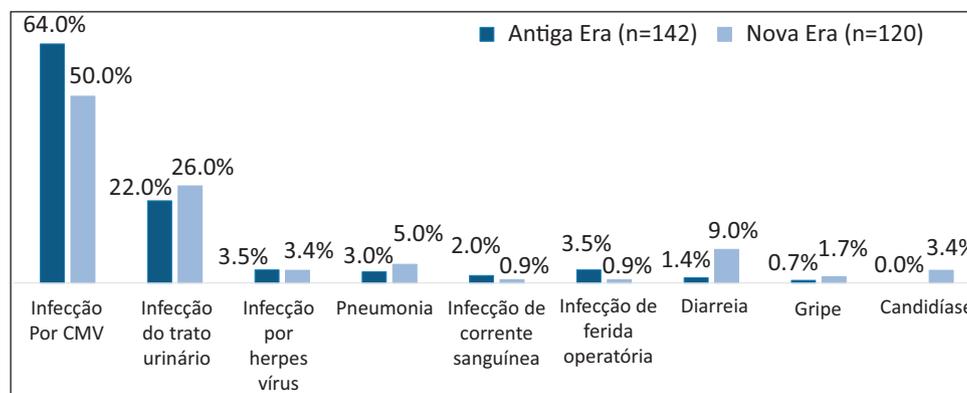
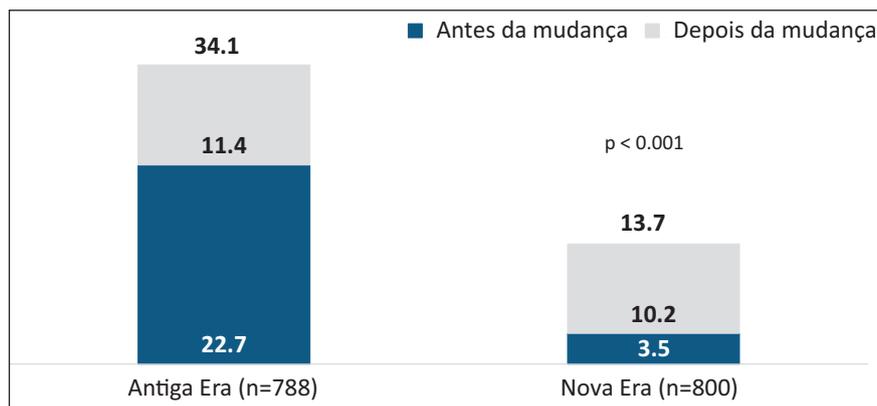


Figura 3. Causas infecciosas específicas da RHP.

TABELA 2 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À READMISSÃO HOSPITALAR PRECOZE

Parâmetro	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Idade do receptor >46 anos	1,89 (1,5–2,38)	<0,001	1,66 (1,28–2,15)	<0,001
Tempo em diálise >2,7 anos	1,46 (1,16–1,84)	0,001	1,15 (0,86–1,44)	0,40
Diabetes mellitus, sim	1,23 (0,88–1,73)	0,219	0,78 (0,50–1,21)	0,28
CMV IgG, negativo	2,14 (1,39–3,27)	<0,001	2,35 (1,48–3,73)	<0,001
PRA Classe I >0	1,43 (1,11–1,84)	0,005	1,2 (0,89–1,6)	0,22
PRA Classe II >0	1,53 (1,09–2,14)	0,013	1,33 (0,91–1,94)	0,141
Tuberculose prévia	1,16 (0,90–1,50)	0,253	–	
Alcoolismo prévio	0,83 (0,50–1,37)	0,475	–	
Idade do doador >46 anos	1,60 (1,26–2,01)	<0,001	1,19 (0,87–1,64)	0,26
Tipo de doador			–	
Vivo	Referência			
Falecido padrão	1,92 (1,39–2,65)	<0,001	1,10 (0,72–1,67)	0,64
Falecido expandido	3,04 (2,16–4,29)	<0,001	1,58 (0,98–2,52)	0,055
Tempo de isquemia fria >22 horas	1,57 (1,25–1,98)	<0,001	1,23 (0,94–1,61)	0,12
Função retardada do enxerto, sim	1,84 (1,47–2,32)	<0,001	1,32 (0,95–1,82)	0,091
Função retardada do enxerto >9 dias	0,72 (0,52–0,98)	0,038	0,64 (0,46–0,90)	0,010
Complicação do transplante	1,70 (1,32–2,20)	<0,001	1,36 (0,92–2,02)	0,12
Rejeição aguda durante a internação hospitalar do transplante	1,5 (1,09–2,06)	0,013	1,16 (0,73–1,85)	0,52
Tempo de internação do transplante >10 dias	1,83 (1,45–2,31)	<0,001	1,14 (0,81–1,61)	0,42
Era				
Antiga	Referência		Referência	
Nova	0,81 (0,64–1,01)	0,071	0,81 (0,62–1,05)	0,11

**Figura 4.** Rejeição aguda total.

do doador >46 anos – mediana [2,25 (1,15–4,40) $p = 0,017$], tempo de isquemia fria maior que a mediana de 22 horas [1,76 (1,01–3,06) $p = 0,044$] e RHP [2,92 (1,76–4,85) $p < 0,001$] (Tabela S1).

FUNÇÃO RENAL

A incidência de FRE tendeu a ser maior na Nova Era (Antiga Era 40,6% vs Nova Era 45,2%; $p = 0,062$), mas a duração foi menor [Antiga Era – 10 dias,

TABELA 3 CAUSAS DE PERDA DO ENXERTO

Parâmetros	Antiga Era (n = 788)	Nova Era (n = 800)	p
Total de rejeição aguda tratada, n (%)	269 (34.1)	110 (13.8)	<0.001
Total de Perda do Enxerto, n (%)	46 (5.83)	28 (3.5)	0.027
Causa de óbito, n (%)	35 (4.44)	15 (1.87)	0.003
Infecciosa	26 (74.2)	8 (53.3)	
Cardiovascular	1 (2.8)	3 (20)	
Desconhecida	6 (17.1)	2 (13.3)	
Complicações cirúrgicas	2 (5.7)	0	
Cancer	0	1 (6.67)	
Cerebrovascular	0	1 (6.67)	
Tempo até o óbito, dias, mediana (IQR)	115 (71–217)	160 (32–236)	0.306
Perda do enxerto, n (%)	11 (1.40)	13 (1.62)	0.708
Não função primária	0	2 (15.4)	
Trombose venosa	0	1 (7.7)	
IFTA Não imune	2 (18)	2 (15.4)	
Pielonefrite	1 (9)	0	
IFTA imune	2 (18)	3 (23)	
Suspensão da Imunossupressão	4 (36)	0	
Rejeição aguda	1 (9)	4 (30.7)	
Síndrome Hemolítica Urêmica	1 (9)	0	
Microangiopatia trombótica	0	1 (7.7)	
Tempo para perda, dias, mediana (IQR)	135 (91–227)	131 (35.7–227)	0.811

TABELA 4 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À INCIDÊNCIA DE REJEIÇÃO AGUDA TRATADA

Parâmetro	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Idade do receptor >46 anos	0,66 (0,52–0,83)	0,001	0,65 (0,50–0,84)	0,001
Tempo em diálise >2,7 anos	1,14 (0,90–1,43)	0,26	–	
Diabetes mellitus, sim	0,73 (0,43–1,24)	0,25	–	
CMV IgG, negativo	1,19 (0,63–2,24)	0,58	–	
PRA Classe I >0	1,22 (0,86–1,73)	0,26	–	
PRA Classe II >0	0,98 (0,68–1,41)	0,92	–	
Zero incompatibilidades HLA A	1,33 (0,91–1,94)	0,138	–	
Zero incompatibilidades HLA B	1,27 (0,87–1,87)	0,21	–	
Zero incompatibilidades HLA DR	1,07 (0,75–1,53)	0,67	–	
Idade do doador >46 anos	1,01 (0,80–1,27)	0,92	–	
Tipo de doador			–	
Vivo	Referência			
Falecido padrão	0,83 (0,55–1,25)	0,38	–	
Falecido expandido	1,13 (0,74–1,73)	0,56	–	
Tempo de isquemia fria >22 horas	0,83 (0,65–1,06)	0,15	–	
Função retardada do enxerto, sim	1,48 (1,17–1,87)	0,001	1,63 (1,27–2,10)	<0,001
Função retardada do enxerto >9 dias	0,95 (0,69–1,32)	0,78	–	
Complicação do transplante	0,88 (0,54–1,45)	0,64	–	
Tempo de internação do transplante >10 dias	0,82 (0,56–1,18)	0,29	–	
RHP, sim	2,04 (1,45–2,87)	<0,001	1,83 (1,39–2,40)	<0,001
Era				
Antiga	Referência		Referência	
Nova	0,68 (0,49–0,94)	0,021	0,30 (0,24–0,98)	<0,001

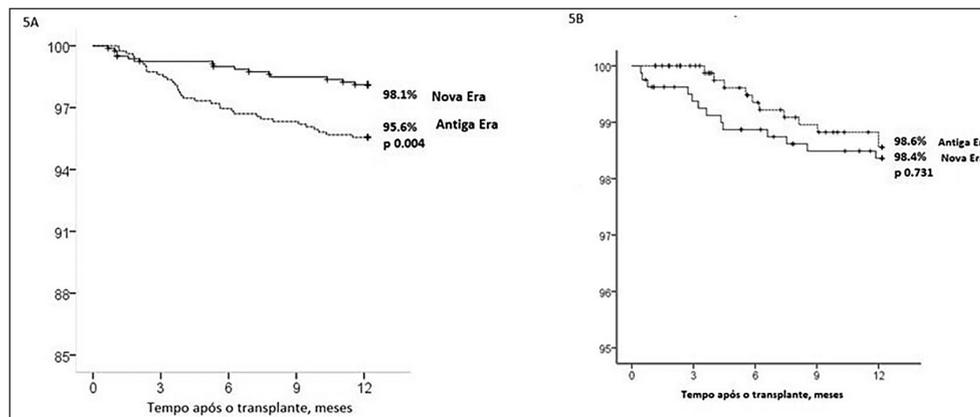


Figura 5. (A) Sobrevida do paciente. (B) Sobrevida do enxerto censurada para óbito.

TABELA 5 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO ÓBITO DENTRO DE UM ANO APÓS O TRANSPLANTE RENAL

Parâmetros	Análise univariada		Análise multivariada	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Idade do receptor >46 anos	2,50 (1,35–4,62)	0,003	1,62 (0,81–3,26)	0,169
Tempo em diálise > 2,7 anos	1,65 (0,92–2,95)	0,088	–	
Diabetes mellitus, sim	2,15 (1,08–4,28)	0,029	2,13 (0,96–4,72)	0,062
Doença coronariana, sim	1,45 (0,56–3,74)	0,43	–	
Tabagismo atual, sim	1,92 (0,74–4,97)	0,17	–	
Tabagismo prévio, sim	1,1 (0,59–2,06)	0,76	–	
Tuberculose prévia, sim	6,36 (1,35–29,8)	0,019	4,03 (0,72–22,50)	0,111
Alcoolismo, sim	0,97 (0,29–3,17)	0,95	–	
Câncer prévio, sim	5,21 (0,61–44,1)	0,13	–	
CMV IgG negativo, sim	1,0 (0,30–3,29)	0,992	–	
Sorologia positiva para VHC, sim	4,53 (1,01–20,48)	0,050	3,60 (0,66–19,50)	0,137
PRA Classe I > zero, sim	1,83 (1,02–3,30)	0,042	1,76 (0,92–3,33)	0,083
PRA Classe II > zero, sim	1,52 (0,70–3,31)	0,283	–	
Zero incompatibilidades HLA				
A	1,27 (0,65–2,46)	0,47	–	
B	0,42 (0,16–1,07)	0,069	–	
DR	0,84 (0,46–1,53)	0,57	–	
Tempo de isquemia fria > 22 horas	1,72 (0,98–3,02)	0,059	–	
Idade do doador >46 anos	4,06 (2,0–8,24)	<0,001	2,66 (1,12–6,34)	0,027
Tipo de doador				
Vivo	Referência		Referência	
Doador falecido padrão	1,33 (0,55–3,24)	0,52	0,82 (0,27–2,48)	0,73
Doador falecido expandido	3,59 (1,53–8,41)	0,003	1,08 (0,36–3,24)	0,88
Função retardada do enxerto, sim	1,87 (1,05–3,31)	0,031	1,25 (0,57–2,73)	0,57
Função retardada do enxerto >9 dias	0,59 (0,25–1,40)	0,233	–	
Tempo de internação do transplante >10 dias	1,99 (1,13–3,50)	0,017	1,33 (0,66–2,70)	0,41
Complicações do transplante, sim	1,69 (0,93–3,07)	0,084	–	
Readmissão hospitalar precoce, sim	4,16 (2,35–7,37)	<0,001	3,14 (1,68–5,85)	<0,001
Rejeição aguda tratada, sim	0,79 (0,39–1,59)	0,515	–	
Era				
Antiga	Referência		Referência	
Nova	0,411 (0,22–0,76)	0,004	0,37 (0,19–0,73)	0,004

mediana (IIQ) (6–13) vs Nova Era – 8 dias, mediana (IIQ) (5–11) $p < 0,001$]. Não houve diferença na mediana da TFGe de um ano entre as eras [Antiga Era – 55,26 mL/min/1,73m², mediana (IIQ) (40,7–71,8); Nova Era – 54,18 mL/min/1,73m², mediana (IIQ) (40,7–68,9) $p = 0,266$] (Tabela S2). Nesta coorte, não houve fatores de risco independentes associados à redução da função renal em um ano (Tabela S3).

DISCUSSÃO

Esta análise retrospectiva sugere que o uso de uma dose única universal de 3 mg/kg de rATG como terapia de indução na Nova Era esteve associado a uma tendência à redução na RHP e, em última análise, a uma maior sobrevida do paciente em um ano, apesar da idade mais elevada e do número de comorbidades, incluindo diabetes mellitus, todos fatores de risco conhecidos associados à RHP^{3–10}.

Na Antiga Era, 37,1% dos pacientes receberam rATG e 25,5% basiliximabe, enquanto 95,6% dos pacientes receberam rATG na Nova Era. Curiosamente, apesar da tendência de aumento da incidência de FRE na Nova Era, a prevalência de rejeição aguda e complicações infecciosas foi reduzida, levando talvez a um tempo de internação mais curto.

Fatores de risco independentes associados à RHP foram receptor com idade mais avançada e CMV IgG-negativo, e duração prolongada da FRE, mas a Era não foi. Em nossa análise anterior, a indução com rATG foi um fator de risco independente para RHP, indicando que a magnitude da dose utilizada anteriormente, 5 mg/kg, talvez esteja envolvida⁵. A principal causa de RHP foi infecção seguida de complicações cirúrgicas. A infecção por CMV foi responsável pela maioria das infecções associadas a ela, uma vez que a terapia preemptiva foi utilizada em todos os pacientes em ambas as Eras^{11,12}. Notavelmente, a readmissão associada à infecção por CMV foi menor na Nova Era, sugerindo que o tratamento para rejeição aguda precoce é um fator de risco predominante em comparação com a dose universal reduzida de rATG como terapia de indução. Além disso, sabe-se que a interação causal recíproca entre rejeição aguda e infecção por CMV leva ao aumento da morbidade e mortalidade no primeiro ano após o transplante^{12–15}. Na verdade, o uso de terapia de indução tem sido associado a um risco

reduzido de RHP, possivelmente através da redução da incidência de rejeição aguda precoce^{3,4}.

Houve diferenças nos desfechos clínicos entre as eras. Em um ano, os pacientes que receberam um transplante renal na Nova Era apresentaram menor incidência de rejeição aguda tratada, mas tiveram taxas semelhantes de função do enxerto renal e perda do enxerto. Os fatores de risco associados ao aumento do risco de rejeição aguda foram idade mais jovem, FRE, e receber um transplante renal na Antiga Era, enquanto tempo de isquemia fria, idade mais avançada do doador, e receber um transplante renal na Antiga Era foram associados a maior mortalidade. Particularmente, a RHP foi associada ao aumento do risco de rejeição aguda, perda do enxerto e óbito. Estudos anteriores mostraram que a RHP está associada a maior mortalidade e perda do enxerto no primeiro ano de transplante^{3,4,8,16}. Há certamente uma interação entre a RHP e a era do transplante. Enquanto a RHP é uma condição principalmente associada a características demográficas desfavoráveis, a terapia de indução universal na Nova Era foi associada a menor incidência de tratamento para rejeição aguda e talvez menores complicações infecciosas inerentes ao seu tratamento, especialmente em pacientes frágeis¹⁷.

A análise retrospectiva apresenta limitações intrínsecas, incluindo o viés potencial de seleção populacional, características demográficas regionais específicas e estratégias de prática clínica que evoluíram ao longo do tempo. Portanto, a interpretação e extrapolação desses dados devem ser feitas com cautela. Ambas as eras foram acompanhadas durante um ano após o transplante, de modo que não tivemos informações adicionais sobre a mudança no protocolo institucional após este período e a longo prazo.

Em resumo, a RHP é uma métrica relevante da qualidade médica que está associada a piores desfechos clínicos após o transplante renal. A mudança da estratégia de terapia de indução introduzida na Nova Era foi associada a uma tendência à redução da RHP e a uma redução significativa na incidência de rejeição aguda tratada e mortalidade.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MGT, MPC e HTSJr desenharam o estudo. MGT, MPC e JT coletaram e analisaram os dados. MGT, MPC, HTSJr e JOMP estiveram envolvidos na redação e revisão do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores tem conflito de interesses a declarar em relação ao trabalho apresentado neste manuscrito.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela S1 – Fatores de risco associados à perda do enxerto em um ano após transplante renal.

Tabela S2 – Função renal.

Tabela S3 – Fatores de risco associados à baixa taxa de filtração glomerular estimada de um ano.

REFERÊNCIAS

- Lum HD, Studenski SA, Degenholtz HB, Hardy SE. Early hospital readmission is a predictor of one-year mortality in community-dwelling older Medicare beneficiaries. *J Gen Intern Med.* 2012;27(11):1467-74. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2116-3>. PubMed PMID: 22692634.
- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1418-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa0803563>. PubMed PMID: 19339721.
- McAdams-DeMarco MA, Grams ME, Hall EC, Coresh J, Segev DL. Early hospital readmission after kidney transplantation: patient and center-level associations. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3283-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04285.x>. PubMed PMID: 23016838.
- Harhay M, Lin E, Pai A, Harhay MO, Huverserian A, Mussell A, et al. Early rehospitalization after kidney transplantation: assessing preventability and prognosis. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3164-72. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12513>. PubMed PMID: 24165498.
- Tavares MG, Cristelli MP, Ivani de Paula M, Viana L, Felipe CR, Proença H, et al. Early hospital readmission after kidney transplantation under a public health care system. *Clin Transplant.* 2019;33(3):e13467. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.13467>. PubMed PMID: 30580452.
- Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced incidence of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients receiving everolimus and reduced tacrolimus doses. *Am J Transplant.* 2015;15(10):2655-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13327>. PubMed PMID: 25988935.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al.; CKD-EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>. PubMed PMID: 19414839.
- McAdams-DeMarco MA, Grams ME, King E, Desai NM, Segev DL. Sequelae of early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(2):397-403. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12563>. PubMed PMID: 24447652.
- Lubetzky M, Yaffe H, Chen C, Ali H, Kayler LK. Early readmission after kidney transplantation: examination of discharge-level factors. *Transplantation.* 2016;100(5):1079-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001089>. PubMed PMID: 26863475.
- Haugen CE, King EA, Bae S, Bowring MG, Holscher CM, Garonzik-Wang J, et al. Early hospital readmission in older and younger kidney transplant recipients. *Am J Nephrol.* 2018;48(4):235-41. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000492338>. PubMed PMID: 30227406.
- Henrique Pinto C, Tedesco-Silva Jr H, Rosso Felipe C, Nicolau Ferreira A, Cristelli M, Almeida Viana L, et al. Targeted preemptive therapy according to perceived risk of CMV infection after kidney transplantation. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(6):576-84. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.007>. PubMed PMID: 27643978.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al.; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>. PubMed PMID: 29596116.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>. PubMed PMID: 23896556.
- Smedbråten YV, Sagedal S, Leivestad T, Mjøen G, Osnes K, Rollag H, et al. The impact of early cytomegalovirus infection after kidney transplantation on long-term graft and patient survival. *Clin Transplant.* 2014;28(1):120-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12288>. PubMed PMID: 24351078.
- Gatault P, Halimi JM, Forconi C, Thibault G, Barbet C, Mérieau E, et al. CMV infection in the donor and increased kidney graft loss: impact of full HLA-I mismatch and posttransplantation CD8(+) cell reduction. *Am J Transplant.* 2013;13(8):2119-29. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12298>. PubMed PMID: 23731368.
- Naylor KL, Knoll GA, Slater J, McArthur E, Garg AX, Lam NN, et al. Risk factors and outcomes of early hospital readmission in canadian kidney transplant recipients: a population-based Multi-Center Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis.* 2021;8:20543581211060926. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/20543581211060926>. PubMed PMID: 34868610.
- McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(8):2091-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12300>. PubMed PMID: 23731461.