

Análise da sobrevida e fatores associados à mortalidade em receptores de transplante renal em Hospital Universitário no Maranhão

Survival analysis and associated factors to mortality of renal transplant recipients in a University Hospital in Maranhão

Autores

Maria Inês Gomes de Oliveira¹

Alcione Miranda dos Santos²

Natalino Salgado Filho³

¹ Mestre (Médico assistente).

² Doutorado (Docente da Universidade Federal do Maranhão).

³ Doutorado (Reitor da Universidade Federal do Maranhão).

RESUMO

Introdução: O transplante renal (TR) é considerado como a melhor terapia para a Doença Renal Crônica (DRC). Fatores associados à sobrevida dos receptores de TR devem ser avaliados tendo em vista a implementação de condutas adequadas no manejo desses pacientes. **Objetivos:** Analisar a sobrevida de receptores de TR e fatores associados à sua mortalidade. **Métodos:** Estudo observacional de coorte, retrospectivo, com todos os 215 pacientes submetidos a TR no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-HUUFMA, entre 18 de março de 2000 e 18 de setembro de 2008, com seguimento mínimo de 12 e máximo de 101 meses. Características demográficas e clínicas dos pacientes foram observadas. Utilizou-se o método Kaplan-Meier para construção das curvas de sobrevida do paciente, sendo as mesmas comparadas pelo teste log-rank. O modelo de riscos proporcionais de Cox identificou fatores associados à mortalidade. **Resultados:** A prevalência de óbito no período foi de 10,6%. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos com doadores vivos foi de 97,8%, 94,1% e 92,9%, respectivamente, e com doadores falecidos, 95,6% e 95,6% para 1 e 3 anos, respectivamente. Foram fatores associados à menor sobrevida do paciente: idade > 40 anos (RR = 6,19; $p = 0,001$; IC 95% = 2,01-18,99) e intercorrência cirúrgica (RR = 4,98; $p = 0,041$; IC 95% = 1,07-23,27). **Conclusões:** As taxas de sobrevida do receptor de TR no HUUFMA foram semelhantes àquelas encontradas em outros trabalhos, nacionais e internacionais. Idade do receptor acima de 40 anos e intercorrências cirúrgicas foram significativamente associados à mortalidade do paciente neste estudo.

Palavras-chave: fatores de risco, mortalidade, sobrevida, transplante de rim.

ABSTRACT

Introduction: Renal transplantation is regarded as the best treatment for patients with Chronic Kidney Disease. Factors associated to survival of renal transplant recipients must be evaluated in order to implement appropriate conducts in these patients. **Aims:** To analyze the renal transplant patients survival and associated factors to their mortality. **Methods:** Observational, retrospective cohort study, including all the 215 patients who underwent kidney transplantation in the Renal Transplant Service of the Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), from March 18, 2000 to September 18, 2008, with a follow-up ranging from 12 to 101 months. Demographic and clinical characteristics were observed. The Kaplan-Meier method was used for construction of survival curves, and they were compared by log-rank test. The Cox proportional hazards model was used for identification of factors associated to mortality. **Results:** The prevalence of deaths was 10,6%. The survival rates at 1, 3 and 5 years for living donors recipients were 97,8%, 94,1% and 92,9%, respectively and for deceased donors recipients, 95,6% and 95,6%, at 1 and 3 years, respectively. Factors statistically associated to a lower survival were: recipient age above 40 years (RR = 6.19; $p = 0.001$; 95% CI = 2.01-18.99) and surgery complications (RR = 4.98; $p = 0.041$; 95% CI = 1.07-23.27). **Conclusions:** Kidney recipients survival rates at HUUFMA were similar to the rates related in other, Brazilian and international studies. Recipient age above 40 years and surgery complications were significantly associated to mortality in this study.

Keywords: kidney transplantation, mortality, risk factors, survival.

Data de submissão: 30/12/2011.

Data de aprovação: 11/05/2012.

Correspondência para:

Maria Inês Gomes de Oliveira.
Hospital Universitário da
Universidade Federal do
Maranhão - HUUFMA.
Transplante Renal.
Rua Barão de Itapary, nº 227,
2º andar. São Luís, MA, Brasil.
CEP: 65070-905.

INTRODUÇÃO

O transplante renal (TR) constitui proposta terapêutica ideal para a maioria dos pacientes com doença renal crônica (DRC) terminal, porquanto melhora a qualidade de vida, reduz mortalidade e oferece expectativa de vida superior comparada à diálise,¹ mesmo quando se considera determinados grupos de pacientes, como diabéticos e idosos, aos quais era negado este procedimento no passado.²

Com o aprimoramento da imunofarmacologia e do manejo clínico dos pacientes, observou-se, ao longo do tempo, redução da taxa de mortalidade após o TR, embora esta redução não se tenha acompanhado de mudanças nas causas de óbito dessa população: as doenças cardiovasculares (DCV) mantêm o status de principal causa de morte após o TR.³

A prevalência de fatores de risco cardiovascular é alta entre receptores de TR; muitos apresentam DCV prévia, Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial (HA) ou dislipidemia no momento do transplante,⁴ o que confere a esses pacientes um risco anual de morte por DCV de 3,5% a 5%.⁵

Infecções constituem importantes fatores de risco para a mortalidade de receptores de TR, que estão suscetíveis a grande variedade de patógenos, principalmente bacterianos, fúngicos e virais, como consequência da terapia imunossupressora.⁶ Esse binômio imunossupressão-infecção frequentemente implica uma resposta inflamatória prejudicada no hospedeiro, dificultando o diagnóstico do processo infeccioso e retardando a terapêutica adequada para redução da morbimortalidade relacionada.⁷ Além disso, algumas infecções, principalmente virais, podem contribuir para disfunção e/ou rejeição ao enxerto e para o desenvolvimento de doença sistêmica e de algumas neoplasias.⁶

Neoplasias malignas são responsáveis por elevada proporção de mortalidade tardia após TR, variando de 10% a 47%, na medida em que aumenta a sobrevida em transplante e o período de *seguimento*.⁸

Este estudo teve como objetivo principal identificar fatores que exerceram impacto na sobrevida dos pacientes submetidos a TR no Serviço de Transplante Renal do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA, no período de 18 de março de 2000 a 18 de setembro de 2008.

MÉTODOS

Estudo observacional de coorte, de aferição retrospectiva. Foram analisados todos os 215 pacientes submetidos a TR no HUUFMA no período de 18

de março de 2000 a 18 de setembro de 2008, com doador vivo ou falecido, de qualquer idade ou sexo, com *seguimento* mínimo de 12 meses e máximo de 101 meses. O período de estudo foi de janeiro/2008 a dezembro/2009.

As informações demográficas, clínico-laboratoriais pré-transplante e dados clínicos evolutivos após o TR foram obtidas por meio dos prontuários dos pacientes.

Definições: HA - pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg;⁹ anemia - hemoglobina < 12 g/dL ou uso de eritropoietina humana recombinante;¹⁰ hipercolesterolemia - colesterol total ≥ 200 mg/dL¹¹; hipertrigliceridemia - triglicerídeos > 150 mg/dL;¹¹ hiperuricemia - ácido úrico > 7 mg/dL;¹² obesidade - pela classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) - índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m²;¹³ hipertrofia ventricular esquerda (HVE) - pelos critérios da *American Society of Echocardiography* (ASE) - valores normais do índice de massa do ventrículo esquerdo de até 110 g/m² para mulheres e para homens até 134 g/m²;¹⁴ indução - utilização de imunossupressão intensa na fase inicial do transplante, visando redução imediata da resposta imune ao aloenxerto;¹⁵ foram utilizados anticorpo monoclonal - anti Interleucina 2(IL-2)-Basiliximab e policlonal - Globulina Antitimocítica (ATG) em pacientes de risco imunológico moderado a elevado, de acordo com critérios do Serviço. Intercorrências cirúrgicas - quaisquer complicações cirúrgicas de qualquer etiologia apresentadas em qualquer período do pós-transplante.

Em todos os procedimentos cirúrgicos, foi realizada antibioticoprofilaxia padrão com cefazolina.

As variáveis numéricas foram representadas por média e desvio padrão (média \pm DP) e as categóricas por meio de frequência e porcentagem.

Idade do paciente foi categorizada em ≤ 40 anos e > 40 anos. Tempo de diálise foi categorizado em ≤ 3 anos e > 3 anos. Essas categorias foram determinadas pelo valor das médias de cada uma das duas variáveis com finalidade de calcular razões de risco (RR).

Comparação das características demográficas e clínicas dos pacientes que foram a óbito com as dos pacientes que sobreviveram foi feita pelo teste de associação qui quadrado (χ^2) ou, quando indicado, pelo teste exato de Fischer.

A sobrevida foi analisada considerando como tempo de seguimento, o tempo em meses entre a data do transplante e a ocorrência de óbito atribuído direta ou indiretamente ao TR. Foram censurados os

pacientes que evoluíram com perda do enxerto renal, óbito por causas externas e aqueles que permaneceram vivos até o término do estudo.

Curvas de sobrevida segundo as características demográficas e clínicas dos pacientes foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre elas foram avaliadas pelo teste bilateral de *log-rank*.

Para identificação dos fatores associados à mortalidade, foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox.¹⁶

Foram incluídas na análise multivariada as variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise univariada ou aquelas com $p \geq 0,20$, mas de importância clínica, segundo a literatura. Apenas as variáveis com p -valor menor do que 0,05 permaneceram no modelo final. Também foram estimadas as RR e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

As análises estatísticas foram conduzidas usando o pacote estatístico STATA versão 10.0. Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 0,05.

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA, sob protocolo nº 004448/2008-60, com Parecer nº 272/2008.28.

RESULTADOS

No período em estudo, foram realizados 215 transplantes renais no nosso serviço e todos foram incluídos na análise.

As características demográficas dos pacientes que foram a óbito comparadas com as características dos pacientes sobreviventes estão demonstradas na Tabela 1. De modo geral, foram mais prevalentes a cor da pele parda (64,7%) e o sexo masculino (55,3%), entretanto, sem diferença estatística na comparação entre os dois grupos; no que se refere à doença de base, tempo de diálise, tipo de doador e terapia de indução, também não foram observadas diferenças significantes (Tabela 1).

O grupo "outras" abrange, de um modo global, 18% das doenças de base (38/215) e inclui lúpus eritematoso sistêmico-LES (12/38), causas urológicas (8/38), doenças genéticas (7/38), doença renal policística autossômica-DRPA (5/38), nefrites (4/38) e nefrectomia traumática de rim único (2/38). Em 105 pacientes (48,8%), a etiologia da DRC foi indeterminada. DM foi causa de DRC em 7,4% da nossa casuística (Tabela 1).

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS NO HUUFMA NO PERÍODO DE 18.03.2000 A 18.09.2008

Variáveis	Óbitos		Sobreviventes		p
	n	%	n	%	
Idade (anos)					
> 40	17	77,3	70	36,3	0,001
≤ 40	5	22,7	123	63,7	
Cor da pele					
Branca	7	31,8	28	14,5	0,11
Parda	12	54,6	127	65,8	
Negra	3	13,6	38	19,7	
Sexo					
Masculino	14	63,6	105	54,4	0,41
Feminino	8	36,4	88	45,6	
Doença de base/					
GNC*	3	13,6	25	13,0	0,22
Nefroesclerose Hipertensiva	5	22,7	23	11,9	
DM**	3	13,6	13	6,7	
Indeterminada	6	27,3	99	51,3	
Outras	5	22,7	33	17,1	
Tempo em diálise(anos)					
> 3 anos	6	27,3	54	28,0	0,94
≤ 3 anos	16	72,7	139	72,0	
Tipo de doador					
Vivo	19	86,4	168	87,1	0,93
Falecido	3	13,6	25	12,9	
Indução					
Sim	6	27,3	43	22,3	0,60
Não	16	72,7	150	77,7	
Intercorrência cirúrgica					
Sim	16	72,7	65	33,7	< 0,001
Não	6	27,3	128	66,3	
Reoperação					
Sim	13	59,1	54	28,0	0,003
Não	9	40,9	139	72,0	

* GNC: Glomerulonefrite Crônica; ** DM: Diabetes Mellitus.

A maioria dos pacientes apresentou tempo de diálise prévia ≤ 3 anos, tanto no grupo de óbito (72,7%) como no grupo dos sobreviventes (72,0%), $p = 0,94$. O tempo médio de diálise no grupo de óbito foi de 35,9 meses (0 a 120 meses) e, para os sobreviventes, esse tempo foi de 32,5 meses (0 a 142 meses) (dados não apresentados em tabela).

Houve predomínio de TR com doador vivo (87%).

Terapia imunossupressora de indução foi usada em 49 pacientes (23%) do total, sendo 34 (69%) com Basiliximab e 15 (31%) com ATG. Entretanto, não houve associação significativa com morte por doenças infecciosas, DCV ou outras causas na comparação entre o grupo de óbito *vs.* sobreviventes ($p = 0,78$). Já a associação de indução com tipo de doador foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$); 96% dos transplantes com doador falecido receberam indução *vs.* 13% daqueles com doador vivo (dados não apresentados em tabela).

Os regimes de imunossupressão inicial incluíram, em 100% ($n = 215$), um inibidor de calcineurina (ICN), associado a corticoide e a um antiproliferativo; em 35%, ciclosporina A (CsA) + prednisona (Pred) + azatioprina (Aza); 27% com CsA + Pred + Micofenolato de Mofetil (MMF); 31% com Tacrolimus (Fk) + Pred + MMF e 7% com Fk + Pred + Aza. Os esquemas imunossupressores de manutenção mais utilizados nesta casuística foram: Fk + Pred + MMF (20%), Sirolimo + Pred + MMF (17%), CsA + Pred + MMF (10%), CsA + Pred + Aza (6%) e Pred + Aza (5%).

A idade média nesta série foi de 35,6 ($\pm 13,4$) anos para os receptores e de 37,8 ($\pm 10,0$) para os doadores. Com relação à idade, 77,3% dos receptores de TR que foram a óbito apresentaram idade > 40 anos, enquanto para aqueles que sobreviveram, esta porcentagem foi de 36,3%, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Intercorrência cirúrgica ($p < 0,001$) e reoperação ($p = 0,003$) também apresentaram diferenças estatisticamente significantes na comparação entre os dois grupos.

Do total de 81 pacientes com intercorrências cirúrgicas (Tabela 1), 87,6% receberam enxertos de doador vivo (71/81) e 22,2% (18/81) receberam indução, porém, essas associações não obtiveram significância estatística ($p = 0,82$ e $p = 0,88$, χ^2 , respectivamente).

No grupo de óbitos, 16 pacientes apresentaram intercorrências cirúrgicas (Tabela 1) e estas foram a causa direta do óbito em nove dos casos (56,3%). Apenas um recebeu transplante de doador falecido. As principais intercorrências cirúrgicas no grupo óbito foram: rotura do enxerto renal/trombose arterial-31,3% (5/16), fístula urinária-18,7% (3/16), abdôme agudo obstrutivo 6,2% (1/16), colelitíase-6,2% (1/16), hérnia incisional-6,2% (1/16) e deiscência da ferida operatória-6,2% (1/16). 81% foram submetidos à reoperação, sendo que em 10 (77%) a cirurgia

estava diretamente correlacionada ao transplante. Nos outros três pacientes (3/16), a reintervenção foi devido a outras patologias cirúrgicas - colelitíase (27 meses após o transplante), empiema pleural (após 23 meses) e obstrução intestinal (após 4 meses).

A prevalência de perda funcional do enxerto renal foi de 45 pacientes (20,9%), sendo causas mais frequentes: óbito com enxerto funcionando (38%); nefropatia crônica do enxerto (NCE), com 31%; e rejeição aguda (RA), com 13%; os diagnósticos de NCE e RA foram confirmados por biópsia e houve predomínio da rejeição mediada por células (dados não apresentados em tabela).

Quanto à tipificação HLA (*Human Leukocyte Antigens*), 64% dos transplantados apresentaram tipagem haplo-idêntica (47%) ou idêntica (17%) (dados não apresentados em tabela).

Óbito após TR ocorreu em 22 pacientes (10,6%); o tempo médio de sobrevida destes foi de 14,4 ($\pm 16,4$) meses. Desses pacientes, 12 (54,5%) foram a óbito no primeiro ano após o transplante, sendo dez óbitos nos primeiros seis meses (45,4%); apenas um paciente (4,5%) apresentou óbito com 5 anos de transplante; os nove restantes (40,9%) morreram após o primeiro ano e antes de completarem cinco anos de transplante.

A Tabela 2 mostra as causas dos óbitos e observa-se que condições infecciosas foram as causas mais frequentes (60%), seguidas de complicações cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas (22%) (Tabela 2).

Das causas infecciosas, 84,6% (11/13) foram por choque séptico, 7,7% por toxoplasmose cerebral e 7,7% por complicação de varicela. Dos 13 óbitos atribuídos à infecção, dez (76,9%) foram em pacientes que apresentaram alguma intercorrência cirúrgica e destes, nove (69,2%) foram submetidos à reoperação. Choque séptico foi responsável pela metade dos óbitos ocorridos no primeiro ano pós-transplante (6/12), dos quais cinco casos (45,4%) foram secundários a reintervenções cirúrgicas.

Houve apenas um óbito por neoplasia (câncer de pulmão) ocorrido no 34º mês após TR.

A Tabela 3 apresenta condições comórbidas dos pacientes; em nenhuma delas houve diferença significativa entre os dois grupos. As mais prevalentes, grupo óbito *vs.* sobreviventes, foram HA (73% *vs.* 86%, $p = 0,10$), hipertrigliceridemia (41% *vs.* 53%, $p = 0,27$), e DM (27% *vs.* 29%, $p = 0,86$). No grupo óbito, DM representou quase um terço dos pacientes

TABELA 2 CAUSAS DE ÓBITO EM TRANSPLANTADOS RENAIIS DO HUUFMA NO PERÍODO DE 18.03.2000 A 18.09.2008

Causas de Óbito	Frequência	%
Choque séptico	11	50
Toxopalmose Cerebral	1	5
Varicela Complicada	1	5
Doença Cardiovascular*	5	22
Choque hipovolêmico	3	13
Câncer de Pulmão	1	5

* Incluindo IAM (Infarto Agudo do Miocárdio), AVC (Acidente Vascular Cerebral), TVP (Trombose Venosa Profunda) e TEP (Tromboembolismo Pulmonar).

TABELA 3 CONDIÇÕES COMÓRBIDAS DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS NO HUUFMA DE 18.03.2000 A 18.09.2008

Co-morbidades	Óbitos		Sobreviventes		p
	n	%	n	%	
HA*	16	72,7	166	86,0	0,10
DM**	6	27,3	56	29,0	0,86
Anemia(Hb ≤ 12 g/dl)	5	22,7	58	30,1	0,47
Triglicerídeos total > 150 mg/dl	9	40,9	103	53,8	0,27
Colesterol total ≥ 220 mg/dl	5	22,7	56	29,0	0,53
Ácido Úrico > 7 mg/dl	3	13,6	28	14,5	0,91
HCV***	2	9,1	11	5,7	0,53
Obesidade(IMC ≥ 30 kg/m ²)	0	0	14	7,3	0,19
HVE****	3	13,6	29	15,0	0,86

* Hipertensão arterial; ** Diabetes Mellitus; *** Vírus da Hepatite C; **** Hipertrofia Ventricular Esquerda.

e as mortes foram relacionadas à infecção em todos os seis casos; 67% (4/6) morreram num tempo médio de 159 (± 124) dias. Apenas um destes pacientes recebeu enxerto de doador falecido (1/6).

Complicações clínicas após TR estão demonstradas na Tabela 4 e incluem condições imunológicas e não imunológicas. Nenhuma destas obteve significância estatística na comparação entre os grupos. Infecções mais prevalentes foram as do trato urinário (ITU) - bacterianas e fúngicas, as das vias aéreas, herpes *simplex* e varicela-zoster (dados não apresentados em tabela).

As taxas de sobrevida dos pacientes com doadores vivos, após 1, 3 e 5 anos do transplante foram, respectivamente, 97,8%, 94,1% e 92,9%. Para transplantes com doador falecido, as taxas de sobrevida para 1 e 3 anos foram, respectivamente, 95,6% e 95,6%.

TABELA 4 COMPLICAÇÕES CLÍNICAS PÓS-TRANSPLANTE RENAL DO HUUFMA NO PERÍODO DE 18.03.2000 A 18.09.2008

Complicações clínicas pós transplante	Óbitos		Sobreviventes		p
	n	%	n	%	
DMPT*	3	13,6	43	22,3	0,35
DAC/IAM*	3	13,6	8	4,1	0,06
AVC°	2	9,1	4	2,1	0,06
Rejeição aguda	5	22,7	69	35,7	0,22
NCE*	4	18,2	57	29,5	0,26
Recidiva de GNC ⁺	1	4,5	9	4,7	0,98
Nefrotoxicidade	5	22,7	66	34,2	0,28
Infecção	16	72,7	169	87,5	0,06
Neoplasia maligna	2	9,1	9	4,7	0,37

* Diabetes Mellitus pós-transplante; * Doença Arterial Coronariana/Infarto Agudo do Miocárdio; ° Acidente Vascular Cerebral; *Nefropatia Crônica do Enxerto; + Glomerulonefrite Crônica.

As diferenças nas sobrevidas entre os grupos com doador vivo e com doador falecido não foram estatisticamente significantes em nenhum dos períodos considerados - 1 ano ($p = 0,52$) e 3 anos ($p = 0,69$).

A Tabela 5 apresenta o resultado da análise univariada com as RR e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, em que idade > 40 anos, intercorrência cirúrgica e reoperação obtiveram significância estatística e foram submetidas à análise multivariada. Após análise ajustada, permaneceram como fatores associados à menor sobrevida do paciente: idade > 40 anos (RR = 6,19; $p = 0,001$; IC 95% = 2,01-18,99) e intercorrência cirúrgica (RR = 4,98; $p = 0,041$; IC 95% = 1,07-23,27).

A Figura 1 apresenta as curvas de sobrevida das variáveis que permaneceram significantes na análise

TABELA 5 FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS NO HUUFMA DE 18.03.2000 A 18.09.2008 - ANÁLISE UNIVARIADA

Variáveis	RR	p	IC 95%
Idade > 40 anos	7,08	< 0,001	[2,38; 21,06]
Intercorrência cirúrgica	5,64	0,001	[2,06; 15,39]
Reoperação	3,92	0,002	[1,62; 9,46]
DAC/IAM*	2,96	0,082	[0,87; 10,07]
AVC**	3,69	0,079	[0,86; 15,88]
Infecção	0,43	0,103	[0,16; 1,18]

* Doença Arterial Coronariana/Infarto Agudo do Miocárdio; ** Acidente Vascular Cerebral.

ajustada. Observa-se que os receptores com mais de 40 anos de idade apresentaram menor sobrevida em relação aos mais jovens ($p = 0,001$). O mesmo aconteceu com aqueles que apresentaram intercorrências cirúrgicas ($p = 0,041$).

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisadas as características demográficas e clínicas dos 215 pacientes submetidos a TR no HUUFMA em um período de 8 anos.

Em aproximadamente metade dos pacientes desta casuística, a doença de base era indeterminada, como relatado em vários estudos.¹⁷⁻¹⁹ Esta situação é comum e pode representar falha do sistema de saúde em termos de detecção precoce da DRC e seu manejo adequado, até mesmo considerando um futuro *seguimento* pós-transplante.

A maioria dos óbitos (12/22) ocorreu num período precoce após TR (< 1 ano) e metade destes decorreu de choque séptico (6/12). Em São Paulo, De Marco *et al.*²⁰ relataram taxa de mortalidade de 78,5% decorrente de choque séptico em uma série de 14 receptores de TR (maio/2000 a dezembro/2001), dos quais 11 se encontravam no primeiro ano pós-transplante. No nosso estudo, complicações infecciosas foram as causas mais prevalentes de óbito em qualquer tempo pós-transplante (60%), seguida de causas cardiovasculares, cerebrovasculares e vasculares periféricas (22%) e estes achados estão concordantes com dados da literatura, em proporções variadas.^{3,17-19,21,22} Linares *et al.*²¹ relataram mortalidade por DCV de 38%, por infecção de 29% e por neoplasia de 12% numa coorte de 1.218 receptores de TR no período de 1995 a 2004, na Espanha. No nosso país, como em

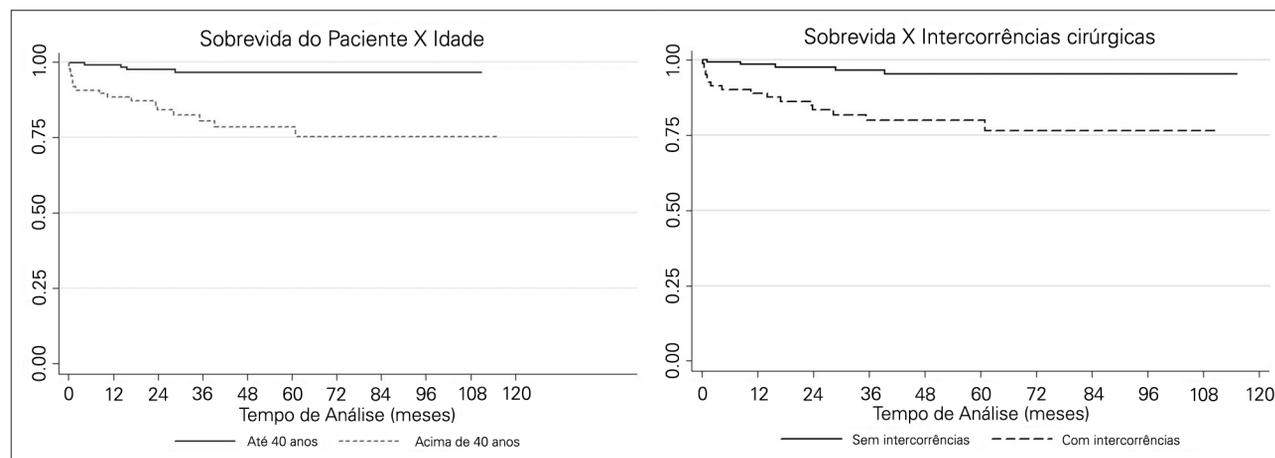
outros países em desenvolvimento, como Tailândia¹⁷ e Índia,^{22,23} a mortalidade relacionada à infecção após TR apresenta peso maior em relação a todas as causas de óbito, o que pode ser explicado pelas condições socioeconômicas desfavoráveis de grande parte das populações, pelas condições climáticas e pela convivência com doenças endêmicas.

Estudo com 1.676 transplantes renais realizados entre janeiro de 1998 e março de 2004, no Hospital do Rim e Hipertensão ou no Hospital São Paulo, demonstrou taxa de prevalência de 49% de complicações infecciosas no primeiro ano do transplante, destacando-se a infecção do trato urinário (ITU), as respiratórias e as herpéticas.¹⁹ Na nossa casuística, estas também foram as infecções que apresentaram maior prevalência.

Vários estudos relacionam o tempo de diálise pré-transplante com resultados negativos no pós transplante.^{5,24-26} Cosio *et al.*²⁴ avaliaram esse impacto na sobrevida do paciente, com *seguimento* de 84 ± 14 meses, comparando três grupos: um sem diálise prévia (preemptivo), um com tempo de até 2 anos de diálise e o último com 3 anos de diálise e relataram taxa de mortalidade de 7%, 23% e 41%, respectivamente. Na análise multivariada, a sobrevida dos pacientes foi significativamente distinta entre os três grupos. Goldfarb-Rumyantzev *et al.*²⁵ concluíram que um tempo prolongado de diálise está associado a resultados insatisfatórios, tanto para o enxerto como para a sobrevida do paciente após TR.

No nosso estudo, o tempo médio de diálise foi de $32,9 (\pm 30,3)$ e não houve associação estatisticamente significativa com a mortalidade após o TR. Arend *et al.*²⁶, na Holanda, e Kimura *et al.*²⁷, no Japão, também não encontraram essa associação.

Figura 1. Curvas de sobrevida dos pacientes



No HUUFMA, no período do estudo, 87% dos transplantes foram com doadores vivos, possivelmente resultante da ausência de uma política efetiva de transplante no Estado, que pode ser bem demonstrada pelos números dos registros brasileiros de transplantes (RBT) da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).²⁸ Entretanto, no Brasil como um todo, o número de TR realizados com doadores falecidos somente passou a suplantiar expressivamente o número com doadores vivos a partir do ano de 2008.²⁹ Pelos últimos RBT, observa-se que no Maranhão o número de doadores falecidos foi maior que o de vivos nos anos de 2008, 2009 e 2011.^{28,30,31} No nosso Estado, todos os segmentos do processo doação-transplante carecem de estruturação que permita uma operacionalidade mais efetiva. Essa distribuição muito desigual da atividade transplantadora no Brasil é fruto das grandes diferenças estruturais entre as diversas regiões do país.^{28,29}

Neste trabalho, não houve associação significativa entre terapia de indução e mortalidade por qualquer causa ($p = 0,78$, χ^2); dos pacientes que receberam indução, 12% (6/49) foram a óbito, sendo quatro por causa infecciosa, um por acidente vascular cerebral e um por choque hipovolêmico. No entanto, considerando-se que menos de um terço dos pacientes receberam indução, não é consistente a análise da sua não associação com mortalidade. Para Meier-Kriesche *et al.*,³² a indução com anticorpos representa risco significativo para morte tardia em geral (RR = 1,1; $p < 0,001$); para mortes até 6 meses pós transplante, o risco também é significativo no caso de morte por infecção (RR = 1,32; $p < 0,001$) e por DCV (RR = 1,27; $p < 0,001$).³²

No nosso estudo, a HA esteve presente em 72,7% dos pacientes que morreram e em 87,5% dos sobreviventes ($p = 0,06$). A HA é considerada o fator de risco cardiovascular mais importante nessa população. Segundo Ojo,⁵ HA está presente em mais da metade dos pacientes em diálise e, após o transplante, afeta 75% a 90% dos receptores, o que demonstra a correspondência dos nossos achados com a literatura. Para este autor, a HA decorre, principalmente, da condição de HA pré-transplante e da adição de ICN no pós-transplante como imunossupressor de manutenção. Shirali & Bia,³³ em 2008, afirmaram que os ICN, especialmente a CsA, contribuem para a HA pelo mecanismo de vasoconstrição e retenção salina. No nosso estudo, todos os 182 pacientes com

HA utilizaram, pelo menos como imunossupressão inicial, um ICN; 113 desses pacientes (62%) utilizaram a ciclosporina, e esta associação foi significativa ($p = 0,009$, χ^2). Marcén³⁴ afirma que qualquer regime imunossupressor deve maximizar a sobrevida do enxerto e minimizar rejeição, nefrotoxicidade, risco cardiovascular e outros efeitos adversos. Para ele, os ICN e os corticosteroides têm impacto importante no risco cardiovascular, como aumento e gravidade da HA, dislipidemia e DM.

A presença de DM constitui, em muitos estudos,^{3,5,32,34-36} fator independente de risco para sobrevida do paciente após TR por incrementar risco cardiovascular. Na nossa casuística, 28,8% do total de pacientes eram diabéticos (7,4% como doença de base e 21,4% com DM pós-transplante); quando comparados os óbitos *vs.* sobreviventes (27,3% *vs.* 29,0%, respectivamente, $p = 0,86$), a condição de DM não impactou, significativamente, na sobrevida do paciente, o que se contrapõe aos dados da literatura. Aproximadamente 10% dos nossos pacientes diabéticos morreram (6/62) em igual proporção daqueles que morreram e que não eram diabéticos (16/153). Nos pacientes com DM, as mortes foram relacionadas à infecção em todos os seis casos e não a DCV.

Para Cosio *et al.*,³⁶ comparados com não diabéticos, os receptores com DM apresentam taxa de mortalidade significativamente superior relacionada a DCV e infecção, mas não à malignidade. Similarmente, Soveri *et al.*,³⁷ em um período de 5 anos de *seguimento*, encontraram uma taxa de morte por todas as causas de 10,4% em não diabéticos e em diabéticos de 24,6% ($p < 0,0001$). Orsenigo *et al.*,³⁵ em uma análise multivariada de fatores que afetam a sobrevida do enxerto e do paciente após TR, identificaram, no modelo final, DM e idade do receptor como preditores significativos da mortalidade.

Idade do receptor tem sido relatada como principal determinante dos resultados do TR.^{35,38} No nosso estudo, dos pacientes que evoluíram para óbito, 77,3% apresentavam idade > 40 anos, sendo o risco relativo de mortalidade igual a 6,19 para estes pacientes. Este achado é semelhante ao de Arend *et al.*,²⁶ na Holanda, que por meio de uma coorte de 1002 pacientes, constataram que o risco relativo de mortalidade é maior em pacientes com idade superior a 40 anos, após o primeiro ano de transplante. De modo semelhante, Gentil *et al.*,³⁹ com o uso de análise multivariada, apontaram sexo masculino, idade > 39

anos, DM e duração de diálise prévia como fatores prognósticos de maior risco para a mortalidade de receptores de TR. Para Oniscu *et al.*⁴⁰, em seu estudo na Escócia com 1095 pacientes, o risco relativo de morte ajustado para as comorbidades para todos os pacientes, de 18 a mais de 65 anos, foi significativamente superior nos pacientes acima de 50 anos, quando comparados aos mais jovens. No nosso estudo, em 45% das mortes por infecção e em 80% das mortes cardiovasculares, a idade foi superior a 40 anos.

De acordo com o relatório anual da *United Network for Organs Sharing (UNOS)*, de 2008,⁴¹ baseado nos dados relativos aos transplantes renais nos Estados Unidos da América de 1997 a 2007, as taxas de sobrevida do paciente para 1, 3, 5 e 10 anos de transplante foram, respectivamente, de 98,9%, 96,4%, 92,9% e 79,3% com doador vivo; com doador falecido, as taxas foram, respectivamente, de 96,4%, 91,3%, 84,7% e 62,7%. Segundo o RBT/2011 da ABTO, tomando por base registro iniciado em 01.01.2010, a sobrevida de 1 ano do paciente com doador vivo é de 97% e com doador falecido, 91%.²⁸

O Hospital do Rim e Hipertensão da UNIFESP, que desenvolve o maior programa de TR do mundo, mostrou sobrevida do paciente de 1 e 2 anos, respectivamente, de 97,5% e 95,3%, com doador vivo e 90,7% e 88,3% com doador falecido, para todos os 2364 transplantes renais do período de janeiro de 2003 a dezembro de 2006.¹⁸ Em 2011, Ferreira *et al.*,⁴² no Serviço de Transplante Renal da Universidade de São Paulo, demonstraram taxas de sobrevida de 1, 5 e 10 anos para doadores vivos aparentados de 96%, 91,6%, e 89,1%, respectivamente; para doadores vivos não-aparentados, estas taxas foram de 95,3%, 92,4% e 84,7%, respectivamente.

Em Botucatu-SP, numa série com 108 pacientes, as taxas de sobrevida do paciente em 1, 3 e 5 anos foram, respectivamente de 92,4%, 92,4% e 89,2% com doadores vivos e 82,6%, 77,8% e 77,8%, para doadores falecidos, com diferença sem significância estatística ($p = 0,09$). Ainda naquele estudo, as principais causas de óbito foram cardiovasculares (38,5%) e infecciosas (38,5%) e a maioria (84,6%) ocorreu no primeiro ano de seguimento,⁴³ semelhantemente aos nossos resultados.

As taxas de sobrevida registradas no serviço de TR do HUUFMA foram 97,8%, 94,1% e 92,9% para 1, 3 e 5 anos, respectivamente, para doadores

vivos, e 95,6% e 95,6% para doadores falecidos em 1 e 3 anos, respectivamente. Na nossa instituição, o programa de TR teve início em março de 2000, somente com a modalidade intervivos e, em 2005, iniciou a modalidade com doadores falecidos, razão pela qual não foi relatada sobrevida de 5 anos para esse segmento.

Pesquisa em algumas bases de dados sobre estudos referentes à sobrevida do paciente após TR da região nordeste do Brasil resultou negativa, daí a impossibilidade de equiparar os nossos dados em nível regional, tendo em vista características peculiares e comuns aos estados nordestinos em relação aos estados do eixo Sul-Sudeste, principalmente. Podemos observar que vários estados do Nordeste têm se destacado no cenário nacional em termos de atividade transplantadora, principalmente na gestão do processo de doação-transplante, o que tem se refletido nos números dos registros da ABTO.

Neste estudo, apenas idade acima de 40 anos e intercorrência cirúrgica foram fatores associados à menor sobrevida dos receptores de TR.

Entretanto, o estudo é limitado pelo seu desenho, que não possibilitou estabelecer associação significativa de mortalidade em receptores de TR com outros fatores como: DM, doença arterial coronariana, HVE, anemia, dislipidemia, obesidade, infecções crônicas pelos vírus das hepatites B e C e tempo de diálise, que na literatura se apresentam como fatores significantes para mortalidade nesta população de pacientes. Assim, novos estudos se fazem necessários para este escopo.

Mostrou-se, também, que complicações infecciosas constituíram causa principal de óbito neste estudo. Estratégias clínicas mais efetivas de controle, tanto no diagnóstico precoce da infecção como na conduta terapêutica, trarão benefícios aos receptores de TR no sentido de reduzir mortalidade.

Finalmente, foi possível concluir que as taxas de sobrevida em receptores de TR no Maranhão foram semelhantes àquelas encontradas em outros trabalhos, nacionais e internacionais, e que receptores com idade acima de 40 anos e com intercorrência cirúrgica apresentaram maior risco de mortalidade, o que sugere a adoção de medidas clínicas direcionadas para estes pacientes, tendo em vista o incremento qualitativo, a curto e longo prazo, do TR no Maranhão.

REFERÊNCIAS

- 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 cadaver transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:1923-8.
- Salerno MP, Zichichi E, Rossi E, Favi E, Gargiulo A, Spagnolletti G, et al. Evolution of causes of mortality in renal transplantation in the last 10 years. *Transplant Proc* 2010;42:1077-9.
- Fellström B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1986-91.
- Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
- Colombo Arnaldo L, Silva Vinícius P. Infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante renal. *Prática Hospitalar* 2005;42. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica/42/pgs/materia/16-42.html>
- Vicente IR, Gutiérrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive drugs and malignancies. In: Stallone G, Grinyó J, editors. *Malignancies in solid organ transplant recipients*. Barcelona: Permanyer Publications; 2008. p.15-33.
- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006). In: Andrade Jadelson (coordenação). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2ª ed. São Paulo: Omnifarma; 2009. p.227-45.
- Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3240-7.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician* 1999;59:1799-806.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's, guidelines and standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
- Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;47:53-21.
- Hosmer Jr DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis: regression modeling of time to event data*. New York: John Wiley & Sons;1998.
- Ingsathit A, Avihingsanon Y, Rattanasiri S, Premasathian N, Pongskul C, Jittikanont S, et al. Different etiologies of graft loss and death in Asian kidney transplant recipients: a report from Thai Transplant Registry. *Transplant Proc* 2010;42:4014-6.
- Harada KM, Sampaio ELM, Freitas TV, Felipe CR, Park SI, Machado PGP, et al. Fatores de risco associados à perda do enxerto e óbito após o transplante renal. *J Bras Nefrol* 2008;30:213-20.
- Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J Bras Nefrol* 2010;32:77-84.
- De Marco FVC, Higa A, Silva RG, Pestana JOM, Santos OFP. Septic shock etiology in kidney transplant recipients. *Crit Care* 2002;6. Disponível em: <http://ccforum.com/supplements/6/S1>
- 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.
- Varma PP, Hooda AK, Sinha T, Chopra GS, Karan SC, Sethi GS, et al. Renal transplantation - an experience of 500 patients. *MJAFI* 2007;63:107-11.
- Vinod PB, Sharma RK. Opportunistic infections (non-cytomegalovirus) in live related renal transplant recipients. *Indian J Urol* 2009;25:161-8.
- Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The Impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998;53:767-72.
- Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:167-75.
- Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1672-9.
- Kimura T, Ishikawa N, Fujiwara T, Sakuma Y, Nukui A, Yashi M, et al. Kidney transplantation in patients with long-term (more than 15 years) prior dialysis therapy. *Transplant Proc* 2012;44:75-6.
- Registro Brasileiro de Transplantes-RBT 2011. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; ano XVII- nº 4. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/rbt>
- Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr H, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J Bras Nefrol* 2011;33:472-84.
- Registro Brasileiro de Transplantes-RBT 2008. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; ano XIV- nº 2. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/rbt>
- Registro Brasileiro de Transplantes-RBT 2009. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; ano XV- nº 4. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/rbt>
- Meier-Kriesche H, Arndorfer JA, Kaplan B. Association of antibody induction with short-and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:769-72.
- Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:491-504.
- Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009;69:2227-43.
- Orsenigo E, Casiraghi T, Soccì C, Zuber V, Caldara R, Secchi A, et al. Impact of recipient and donor ages on patient and graft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1830-2.
- 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.
- Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellström B. Renal transplant dysfunction - importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2282-9.
- Moreso F, Ortega F, Mendiluce A. Recipient age as a determinant factor of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:iii16-20.
- Gentil MA, Pérez-Valdivia MA, Muñoz-Terol JM, Borrego J, Mazuecos A, Osuna A, et al. Are we still making progress in patient survival after kidney transplantation? Results of a regional registry. *Transplant Proc* 2009;41:2085-8.

40. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004;4:2067-74.
41. OPTN/SRTR 2008 Annual Report. Disponível em: <http://www.ustransplant.org/publications/publications.aspx?term=annualreport&t=both>
42. Ferreira GF, Marques IDB, Park CHL, Machado DJB, Lemos FBC, Paula FJ, et al. Análise de 10 anos de seguimento de transplantes renais com doador vivo não aparentado. *J Bras Nefrol* 2011;33:345-350.
43. Carvalho MFC. Transplante renal: fatores clínicos associados à piora tardia da função do enxerto - experiência de 10 anos na faculdade de medicina de Botucatu [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2000.