

Priscila Ruppel Ruiz

**AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE APÓS O TRANSPLANTE
RENAL**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de São Paulo
– Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.

São Paulo

2016

Priscila Ruppel Ruiz

**AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE APÓS O TRANSPLANTE
RENAL**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de São Paulo
– Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Helio Tedesco
Silva Junior

Co-orientador: Profa. Dra. Claudia
Rosso Felipe

São Paulo

2016

Ruppel, Priscila

Avaliação da mortalidade após o transplante renal/ Priscila Ruppel. – São Paulo, 2016, ix, 65f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Nefrologia.

Título em inglês: Mortality evaluation after kidney transplant.

1. Transplante renal. 2. Mortalidade. 3. Infecção. 4. Nível socioeconômico. 5. Fatores de risco.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEFROLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina: Prof. Dr. Álvaro Nagib Attalah

Chefe da Disciplina de Nefrologia: Profa. Dra. Gianna Mastroianni Kirsztajn

Coordenadora do curso de pós-graduação: Profa. Dra. Mirian Aparecida Boim

Priscila Ruppel Ruiz

**AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE APÓS O TRANSPLANTE
RENAL**

Banca examinadora:

Dra. Claudia Rosso Felipe

Dr. Wilson Ferreira Aguiar

Dr. Edison Abdala

Dra. Hélydy Sanders Pinheiros

Dedicatória

À minha mãe e meu irmão

Marcia Cristina Ruppel e Rafael Ruppel Ruiz,

pelo apoio e carinho dedicado sempre.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Professor Dr. Hélio Tedesco Silva Júnior**, que aceitou orientar este projeto de mestrado e contribuiu com o desenho do estudo, análise estatística e elaboração do artigo científico.

À **Dra. Cláudia Rosso Felipe**, co-orientadora deste trabalho pelas sugestões durante a elaboração e conclusão do trabalho, além dos ensinamentos durante todo o projeto.

À **Erika Yumi Tamashiro** e **Liliane Lumi Hiramoto**, grandes amigas, que me incentivaram em todas as etapas desse projeto e colaboraram com a realização e conclusão do mesmo.

Aos meus amigos do setor de pesquisa clínica do Hospital do Rim, pessoas que não mediram esforços para colaborar com a realização e conclusão desse trabalho.

Sumário

Lista de Tabelas	1
Lista de Figuras	2
Lista de Siglas	3
Resumo	5
Abstract	6
1 Introdução.....	7
1.1 Transplante renal como tratamento da doença renal crônica.....	7
1.2 Mortalidade na diálise <i>versus</i> no transplante renal	8
1.3 Sobrevida do paciente e do enxerto	10
1.4 Complicações pós-transplante.....	11
1.4.1 Infecções	11
1.4.2 Cardiovascular.....	17
1.4.3 Neoplasias.....	18
1.5 Fatores de risco que influenciam a sobrevida do paciente.....	19
1.6 Parâmetros socioeconômicos e culturais	20
2 Objetivo	21
2.1 Objetivos secundários	21
3 Métodos.....	22
3.1 Desenho do estudo.....	22
3.2 População	22
3.3 Definições.....	22
3.3.1 Parâmetros socioeconômicos	22
3.3.2 Parâmetros clínicos	24
3.4 Dados clínicos	26
3.5 Análise estatística.....	26
4 Resultados.....	28
4.1 População	28
4.1.1 Disposição dos pacientes	28
4.1.2 Demografia.....	29
4.1.3 Perfil sócio econômico, cultural e educacional.....	29
4.2 Imunossupressão	30
4.3 Função renal.....	30

4.3.1	Função tardia do enxerto	30
4.3.2	Função renal evolutiva.....	30
4.4	Rejeições.....	31
4.5	Hospitalizações e visitas ao centro	31
4.6	Sobrevida dos pacientes do grupo óbito	32
4.7	Análise univariada e multivariada	32
5	Discussão	34
5.1	Limitações do estudo.....	38
6	Conclusão.....	39
7	Anexos	40
8	Referências	60

Lista de Tabelas

Tabela 1: Pareamento de pacientes desconsiderando critérios estabelecidos	40
Tabela 2: Características demográficas da população estudada	41
Tabela 3: Características sócio econômicas culturais da população estudada	42
Tabela 4: Regime imunossupressor inicial	43
Tabela 5: Função renal no período inicial do transplante	44
Tabela 6: Função renal durante o período de seguimento de 5 anos	45
Tabela 7: Incidência de rejeição aguda	46
Tabela 8: Hospitalizações e densidade de visitas durante o período de 5 anos pós transplante renal	47
Tabela 9: Causa primaria de hospitalização ou prolongamento da hospitalização segundo o CTCAE	48
Tabela 10: Agentes microbiológicos que levaram a hospitalização	49
Tabela 11: Eventos adversos concomitantes da hospitalizações conforme CTCAE	50
Tabela 12: Agentes microbiológicos dos eventos infecciosos concomitantes ..	51
Tabela 13: Distribuição dos pacientes por causas de óbito ao longo de 5 anos	52
Tabela 14: Foco infeccioso dos casos de óbitos por infecção	53
Tabela 15: Risco cumulativo para óbito	54

Lista de Figuras

Figura 1: Disposição dos pacientes.....	55
Figura 2: Causas dos eventos adversos segundo o CTCAE	56
Figura 3: Causas de hospitalizações segundo o CTCAE com incidência menor que 5%	57
Figura 4: Distribuição do óbito ao longo dos 5 anos.....	58
Figura 5: Causas de óbito durante o período de 5 anos de acompanhamento	59

Lista de Siglas

ABTO: associação brasileira de transplante de órgãos

AVC: acidente cerebrovascular

Aza: azatioprina

BKV: vírus BK

ClCr: clearance de creatinina

CMV: citomegalovírus

CsA: ciclosporina

CTCAE: *common terminology criteria for adverse events*

D+: doador com sorologia positiva

DLPT: doença linfoproliferativa pós-transplante

DM: diabetes mellitus

DNA: ácido desoxirribonucleico

EBV: Epstein-barr vírus

FTE: função tardia do enxerto

HAS: hipertensão

HbsAg: antígeno de superfície da hepatite B

HCV: vírus da hepatite C

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HLA: antígeno leucocitário humano

HSA: hemorragia subaracnóide

HTLV: vírus linfotrópico de células T humanas.

IBGE: pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: inibidor de calcineurida

IDH: índice de desenvolvimento humano

IgA: imunoglobulina A

imTor: : inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos

ISS: imunossupressão

MDRD: modificação da dieta em doentes renais

MPA: ácido micofenólico

NS-SEC: *The National Statistics Socio-economic Classification*

PIB: produto interno bruto

Pred: prednisona

R-: receptor com sorologia negativa

RAC: rejeição aguda

RACB: rejeição aguda comprovada por biópsia

RNA-HCV: ácido ribonucleico do vírus da hepatite C

TAC: tacrolimo

TCE: traumatismo crânio encefálico

Resumo

Materiais e métodos: Esse foi um estudo retrospectivo, centro único, caso-controle que avaliou 324 receptores de transplante renal primário para avaliar a incidência de óbitos por causas infecciosas nos primeiros 5 anos após o transplante. O grupo caso (N=162) foi constituído de pacientes que receberam transplante renal no Hospital do Rim entre Jan/2007 à Dez/2009 e foram à óbito nos primeiros 5 anos após o transplante, excluindo transplantes duplos, re-transplantes e pediátricos. O grupo controle (N=162) foi pareado considerando a data do transplante; idade do receptor (+/- 5 anos); idade do doador (+/- 5 anos); gênero do receptor; gênero do doador; raça do receptor; indução com timoglobulina e tipo de doador (vivo ou falecido).

Resultados: Pacientes do grupo óbito apresentaram maior tempo em diálise ($53,9 \pm 41,5$ x $36,9 \pm 31,0$ meses, $p < 0,001$), maior incidência de diabetes pré-transplante (29% x 18,5%, $p = 0,026$), menor grau de instrução (5,6% x 13,6% de ensino superior completo, $p = 0,008$), maior incidência de desemprego ($48,8\%$ x $32,7\%$, $p < 0,001$), menor taxa de profissão intermediária (4,9% x 17,9%, $p < 0,001$), maior incidência de função tardia do enxerto ($41,3\%$ x 29% , $p = 0,012$), maior creatinina sérica e menor clearance de creatinina MDRD, maior incidência de rejeição aguda, maior densidade de visitas ao centro ($1,48 \pm 1,32$ x $0,76 \pm 0,41$ visitas/mês, $p < 0,001$) e maior densidade de dias hospitalizados ($12,69 \pm 32,71$ x $2,78 \pm 16,26$ dias/mês, $p < 0,001$). Na análise multivariada, foram identificados como variáveis com impacto no risco de morte: tempo em diálise, classificação de profissão intermediária, densidade de visitas ao centro, densidade de dias hospitalizados e diálise peritoneal.

Conclusão: Pacientes que evoluem com óbito são pacientes que apresentam mais comorbidades pré-transplante, pior seguimento pós-transplante, com maior incidência de função tardia de enxerto e rejeição aguda e pior função renal, e por consequência necessitaram de mais consultas ambulatoriais e reinternações.

Palavras chaves: transplante renal, mortalidade, infecção, nível socioeconômico, fatores de risco.

Abstract

Methods: This was a retrospective, single-center, case-control study which assessed 324 primary recipients of kidney transplant to evaluate the incidence of infection related deaths in the first 5 years after kidney transplantation. Case group (N = 162) consisted of patients who received renal transplantation in Hospital do Rim between Jan/2007 to Dec/2009 and died in the first five years after transplantation, excluding multi-organ transplant recipients, re-transplants and pediatric transplants. Control group (N = 162) was matched considering the date of transplantation; recipient age (± 5 years); donor age (± 5 years); recipient gender; donor gender; recipient race; induction with thymoglobulin and type of donor (living or deceased).

Results: Patients in case group (death in 5 years) showed higher time on dialysis (53.9 ± 41.5 x 36.9 ± 31.0 months, $p < 0.001$), higher incidence of pre-transplant diabetes (29% vs. 18.5% $p = 0.026$), lower level of education (5.6% x 13.6% of university graduates, $p = 0.008$), higher incidence of unemployment (48.8% vs. 32.7%, $p < 0.001$), lower intermediate profession classification (4.9% vs. 17.9%, $p < 0.001$), higher incidence of delayed graft function (41.3% vs. 29%, $p = 0.012$) lower serum creatinine and creatinine clearance MDRD, higher incidence of acute rejection, higher density of visits to the center (1.48 ± 1.32 x 0.76 ± 0.41 visits / month, $p < 0.001$) and higher density of hospitalized days ($12.69 \pm 32, 71$ x ± 2.78 16.26 days / month, $p < 0.001$). Multivariate analysis identified as variables that impact on the risk of death: time on dialysis, intermediate profession classification, density of visits to the center, density of hospitalized days and peritoneal dialysis.

Conclusion: Patients who died are patients with more pre-transplant comorbidities, worse post-transplant follow-up, with higher incidence of delayed graft function and acute rejection and worse renal function, and therefore required more outpatient visits and readmissions.

Key words: kidney transplantation, mortality, infection, socioeconomic status, risk factors.

1 Introdução

Os maiores países transplantadores, atualmente, são Estados Unidos, China, Brasil e Índia [1]. Estados Unidos da América foi o maior transplantador renal em 2015 com 17.107 transplantes, seguido pelo Brasil com 5.635 transplantes renais. Apesar disso, no mesmo ano, 19.440 pacientes renais crônicos terminais permaneciam em lista de espera para o transplante renal no Brasil [2].

Diante da disparidade entre o número de pacientes em lista de espera para o transplante e a quantidade de transplantes realizados, é fundamental o melhor aproveitamento dos rins transplantados garantindo melhor sobrevida do paciente e do enxerto. Para isso é importante compreender os fatores de risco envolvidos na sobrevida do paciente e do enxerto.

Ao avaliar a principal causa de perda do enxerto no Hospital do Rim (São Paulo, SP), o óbito com rim funcionante representa 45% das perdas do enxerto. E a principal causa de óbito nessa população é a infecciosa [3]. Dessa forma, compreender os fatores de risco para a mortalidade no transplante é fundamental para o melhor aproveitamento dos rins transplantados, seja no tratamento após transplante renal ou na seleção dos candidatos para transplante.

1.1 Transplante renal como tratamento da doença renal crônica

A doença renal crônica é uma patologia de caráter progressivo, que inevitavelmente evolui para a doença renal em estágio final. Levantamentos epidemiológicos mundiais sugerem a existência de aproximadamente um milhão de doentes renais crônicos terminais submetidos à terapia de substituição renal (diálises) e transplante renal. Essa epidemia global pode ser explicada pelo crescimento no número de caso de diabetes mellitus e pelo aumento na expectativa de vida da população mundial. Outro fator contribuinte é o aumento de casos de hipertensão arterial que também é causa de doença renal crônica [1, 4].

O transplante renal é reconhecido como um grande avanço na medicina moderna e proporciona um aumento na qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica terminal ao redor do mundo. Tornou-se o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença renal em estágio terminal [1, 5].

O primeiro transplante renal bem-sucedido foi realizado em Boston, em 1954, entre gêmeos idênticos. Entre 1965 e 1980 a sobrevida do paciente cresceu de 70 % para 90% e sobrevida do enxerto em 12 meses cresceu de 50% a 60%. A introdução da ciclosporina nos anos 80 levou a sobrevida do enxerto em 12 meses para maior que 80%. Nos últimos 20 anos, o uso combinado de imunossuppressores, a melhora da alocação do órgão, melhor preservação do órgão extraído e implementação de profilaxias para infecções contribuíram para a melhora do programa de transplante renal, atingindo 95% de sobrevida do paciente em 12 meses [1, 6].

Com o aumento da sobrevida do paciente e do enxerto, surge uma população de pacientes transplantados renais em longo prazo. Esses pacientes apresentam comorbidades que necessitam de acompanhamento e representam um fator influente na mortalidade dos pacientes [6].

1.2 Mortalidade na diálise *versus* no transplante renal

Em pacientes renais crônicos terminais, o transplante renal melhora a qualidade de vida e reduz a mortalidade [7-9], quando comparado com pacientes que permaneceram em diálise (taxa de óbito de 3,8 *versus* 16,1 por 100 pacientes-ano). Ao se fazer essa declaração, deve-se levar em conta que os pacientes em diálise podem ser classificados de duas formas: pacientes em diálise inscritos para transplante e pacientes em diálise não inscritos ou inativos, seja por não terem critérios para transplantar devido comorbidades ou por não terem sido inscritos por seu médico [7].

De modo geral, pacientes em diálise que não estão na fila de transplante apresentam mais comorbidades e conseqüentemente apresentam maior risco de óbito (taxa de óbito de 9,8 por 100 pacientes-ano). Em oposição, pacientes

em diálise em fila de transplante apresentam menos comorbidades e portanto são mais saudáveis (taxa de óbito de 6,3 por 100 pacientes-ano) [7].

Para pacientes em diálise, um fator importante para mortalidade é o encaminhamento tardio ao especialista nefrologista, definido como o encaminhamento com menos de três meses antes do início da diálise. Intervenções em estágios iniciais melhoram significativamente o prognóstico dos pacientes com doença renal crônica, reduzindo, em curto e longo prazo, a taxa de mortalidade e o tempo de hospitalização. Um total de 58% dos pacientes são encaminhados tardiamente para diálise no Brasil versus 27-42% no exterior. Por consequência, a taxa de mortalidade de pacientes em diálise no Brasil é de 36,9% versus 6-29% no exterior. Outros fatores relacionados com o óbito na diálise são idade maior ou igual à 70 anos, presença de diabetes mellitus, uso de cateter no início da diálise [4, 10].

Os fatores associados à mortalidade para pacientes transplantados serão abordados no item 1.5. Sucintamente, a mortalidade dos transplantados depende de fatores do doador, fatores do transplante, fatores socioeconômicos e culturais do receptor, comorbidades do receptor e tempo em diálise antes do transplante. Portanto, compreender os desfechos em longo prazo com as diferentes variáveis é importante para maximizar a sobrevida do paciente [8, 9, 11, 12].

Apesar da maior sobrevida dos pacientes transplantados e por consequência menor risco de óbito em longo prazo, o transplante renal acarreta um risco de óbito maior, em curto prazo, que pacientes que permaneceram em diálise. Esse fato pode ser explicado pelo risco da cirurgia do transplante e as altas doses de imunossupressão utilizadas inicialmente. No momento do transplante o paciente tem um risco de óbito 2,8 vezes maior que o paciente que permanece em diálise. Esse risco decresce com o tempo de transplante e se iguala ao risco da diálise no 106º dia pós-transplante [7, 8].

1.3 Sobrevida do paciente e do enxerto

O transplante renal apresentou excelentes avanços nos desfechos clínicos dos receptores, com consequente melhora nas taxas de sobrevida tanto do paciente quanto do enxerto [1, 13]. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), em 2015 a sobrevida do paciente em um e cinco anos foi de 97% e 95% entre os transplantados com doador vivo e de 92% e 86% entre os de doador falecido, respectivamente. A sobrevida do enxerto renal em um e cinco anos foi de 94% e 87% entre os transplantes com doador vivo e de 84% e 73% entre os de doador falecido, respectivamente [14]

Entre os fatores diretamente relacionados a este progresso na sobrevida do enxerto está a elevada eficácia das novas drogas imunossupressoras que reduzem os índices de rejeição aguda e de perda do enxerto, principalmente no primeiro ano de transplante [1, 13].

Receptores de transplante renal são mais susceptíveis a desenvolver complicações no primeiro ano de transplante devido ao procedimento cirúrgico, às complicações pós-operatórias, à necessidade de cateteres nos primeiros dias pós-transplante e ao uso de imunossupressores em doses elevadas [15, 16].

As novas drogas imunossupressoras estão diretamente relacionadas ao progresso do transplante nos últimos anos. Devido sua elevada eficácia, houve redução nos índices de rejeição aguda e de perda de enxerto em curto prazo [17]. Porém, apesar da melhoria dos índices de rejeição aguda e perda do enxerto em curto prazo, não houve uma melhora de sobrevida do paciente e enxerto em longo prazo [17].

Apesar do aperfeiçoamento das terapias imunossupressoras nas últimas décadas, seu principal efeito adverso, infecção, continua sendo uma importante complicação pós-transplante, associada com aumento da mortalidade e rejeição do enxerto tardia [18]. E o óbito continua sendo a principal causa de perda do enxerto (53% nos Estados Unidos da América e 45% no Brasil) [3, 17].

A principal causa de óbito varia de acordo com a população estudada, pois tem influência das características de doador e receptor. A principal causa de óbito nos Estados Unidos da América, em pacientes com diabetes mellitus e adultos é a cardiovascular. Porém em pacientes jovens e sem diabetes mellitus a principal causa de óbito são complicações do transplante (infecções e malignidades). Considerando toda a população, a principal causa de óbito é cardiovascular (39%), seguida de infecção (21%) e malignidade (13,8%) [17].

Em países subdesenvolvidos, a principal causa de óbito após o transplante renal é a infecciosa, com incidência de 30% à 60%. Seguida por causas cardiovasculares, com incidência de 20 à 30% [19-21].

No Hospital do Rim (São Paulo, SP), Brasil, a principal causa de óbito é a infecciosa (34%), seguida pela cardiovascular (21%) e malignidade (11%) [3].

1.4 Complicações pós-transplante

1.4.1 Infecções

Infecção é um fator de risco para a mortalidade de receptores de transplante renal, que estão suscetíveis a grande variedade de patógenos como consequência da terapia imunossupressora. Apesar do melhor controle de infecções ao longo dos anos, infecções virais, bacterianas e fúngicas permanecem como causa significativa de mortalidade nessa população [19, 21, 22]. Aproximadamente 80% de todos os receptores de transplante renal apresentam alguma complicação infecciosa durante os primeiros 12 meses após o transplante [23].

Esse binômio imunossupressão-infecção frequentemente implica em uma resposta inflamatória prejudicada no hospedeiro, dificultando o diagnóstico do processo infeccioso e retardando a terapêutica adequada, além disso, algumas infecções virais podem contribuir com disfunção do enxerto e desenvolvimento de doença sistêmica e neoplasias [21, 22].

A imunossupressão está associada ao alto risco de infecção devido ao seu uso crônico, que leva à imunomodulação e consequentemente aumenta o

risco potencial de infecções oportunistas [24]. Além da terapia imunossupressora de uso crônico, os avanços da terapia de indução com timoglobulina levou ao aumento de infecções e malignidades [25].

Ademais da quantidade de imunossupressão, condições higiênico-sanitário e fatores epidemiológicos - como infecções derivadas do doador, infecções do receptor, infecções nosocomiais e infecções da comunidade - determinam o risco das infecções no transplantado [6, 23].

Estudos populacionais indicam que a incidência, morbidade, mortalidade, espectro, distribuição cronológica e os fatores de risco para determinada infecção, variam de acordo com regiões geográficas mundiais e são modificadas ao longo dos anos [23].

Apesar das infecções apresentarem uma causa importante de mortalidade e morbidade após o transplante renal, a melhora das profilaxias, métodos diagnósticos e tratamento diminuíram o efeito deletério das infecções para os desfechos do transplante [26].

A maioria dos centros transplantadores utilizam trimetoprima e sulfametoxazol como profilaxia para *Pneumocystis carinii*, que também podem prevenir infecções de patógenos de infecções urinárias, respiratórias e gastrointestinais. Além de albendazol e nistatina, utilizados como profilaxia contra verminoses e *Candida albicans*, respectivamente. Centros dos Estados Unidos da América, Europa e do Brasil utilizam profilaxias com valganciclovir para prevenir infecções pelo citomegalovírus [6].

Além das profilaxias, todos os pacientes devem ser devidamente vacinados para evitar complicações infecciosas. Vacinação é um método potencialmente eficaz para a prevenção de infecções nos transplantados. Devido à terapia imunossupressora e seu efeito no sistema imune os transplantados renais devem receber vacinas inativas. Vacinas atenuadas devem ser evitadas. Dessa forma, idealmente os pacientes devem ser vacinados enquanto em fila de espera de transplante [6, 26].

Após os primeiros seis meses de transplante o risco de infecções diminui devido à redução da exposição à terapia imunossupressora. Depois desse período, as infecções mais comuns são as contraídas na comunidade [6].

1.4.1.1 Infecções virais

Muitas infecções virais após o transplante são resultado de reativação de infecções virais latentes do receptor ou derivadas do doador. Alguns fatores que estão associados com a ativação viral pós-transplante são imunossupressão de manutenção, tratamento de rejeições, inflamação e dano tecidual. A melhor abordagem é a prevenção, uma vez que isso falhou, é necessário diagnóstico e tratamento agressivo [26].

1.4.1.1.1 Citomegalovírus (CMV)

A infecção por CMV é a infecção oportunista mais comum nos transplantados renais. Os fatores de risco incluem soro positividade do doador em receptores negativos, uso de terapia indutora, transplante pâncreas-rim, doadores com mais de 60 anos, presença de rejeição do enxerto e infecção concomitante de outras viroses. Ademais, o uso de timoglobulina está associado a um risco 2-5 vezes maior de desenvolvimento de infecção por CMV [27-29].

A infecção por CMV está associada com piora na sobrevida do enxerto e do paciente, é um fator independente para mortalidade e está associada com maior incidência de algumas comorbidades. A infecção por CMV nos primeiros 100 dias pós-transplante aumenta o risco de mortalidade cardiovascular, está associada com DLPT, estenose de artéria renal, diabetes pós-transplante e recorrência de microangiopatia trombótica [27, 29].

Devido aos efeitos da infecção por CMV, sua prevenção é de grande importância, por isso Estados Unidos da América e Europa fazem a profilaxia com antivirais, reduzindo a incidência em 60% nos pacientes de alto risco (D+/R-) [26].

1.4.1.1.2 Herpes

Infecções por herpes vírus representam aproximadamente 53% das infecções, semelhante ao da população não transplantada. O herpes vírus humano 3-varicela zoster pode causar duas apresentações de doenças: herpes zoster e infecção primária. 90% da população transplantada são soropositivas para varicela zoster vírus, portanto a soro ativação nessa população causará herpes zoster. O 10% restante é soro negativo e estão em risco de infecção primária. A incidência de herpes zoster é de 4-12%. As principais complicações da infecção pelo vírus varicela zoster é coagulação intravascular disseminada e hepatite em 50% dos casos e pneumonite em 29% dos casos [30].

1.4.1.1.3 Vírus Epstein-Baar (EBV)

A infecção por EBV, apesar de menos prevalente que a por CMV, é uma causa significativa de morbidade e mortalidade pós-transplante devido sua associação com o desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). Aproximadamente 62-79% dos DLPTs estão associados com EBV. A infecção primária por EBV ocorre, normalmente nos 3-6 meses pós-transplante. Não existe uma terapia para prevenir DLPT por EBV, porém a prevenção de CMV pode prevenir contra EBV por limitar a imunomodulação da infecção com CMV [31].

1.4.1.1.4 Vírus BK (BKV)

A infecção por BKV está associada com nefropatia por BKV e cistose hemorrágica por BKV. A maioria dos casos (30%) acontece nos primeiros três meses pós-transplante. A nefropatia por BKV afeta até 10% dos receptores renais e está associada com taxa de perda do enxerto de 10-80%, devido a redução da imunossupressão [32].

1.4.1.1.5 Hepatites

Meta-análise de 6 estudos mostrou que HBsAg positivo está associado com um risco 2,49 vezes maior de óbito pós-transplante. A hepatite B configura um impacto negativo nos desfechos do transplante, e está atribuído ao aumento de complicações hepáticas como hepatite crônica, cirrose, hepatite fibrótica colestática, hepatite e carcinoma hepatocelular [33].

A infecção por hepatite C (HCV) é uma importante causa de morbidade e mortalidade em receptores de transplante renal. HCV é diagnosticada nos doentes renais crônicas em diálise, porém pode ser observada depois do transplante [26]. Pacientes infectados com HCV tem pior sobrevida e risco aumentado de complicações independente de quando o vírus foi adquirido [34].

Novas terapias de tratamento para hepatite C com sofosbuvir associado com ledipasvir ou daclatasvir mostraram eficácia e segurança para o tratamento de hepatite C em pacientes transplantados renais. Ambos os tratamentos levaram a 100% de RNA-HCV indetectável [35].

1.4.1.1.6 Vírus imunodeficiência humana (HIV)

A infecção por HIV foi considerada um fator de contra-indicação para o transplante no passado, porém dados recentes sugerem que pacientes com HIV possuem sobrevida similar de receptores com mais de 65 anos. As principais complicações nessa população pós-transplante são aumento na taxa de rejeição, risco cardiovasculares maiores, co-infecções de hepatite e principalmente, dificuldades na manipulação dos imunossupressores devido suas interações com as drogas antirretrovirais. Novas opções terapêuticas antirretrovirais reduzem a interação com as drogas imunossupressoras e melhoram o resultado pós-transplante [36, 37].

1.4.1.1.7 Infecções respiratórias

Vários vírus podem causar doenças respiratórias na população transplantada renal, como adenovírus, vírus sincicial respiratório, influenza, parainfluenza, vírus metapneumo humano, rinovírus, coronarivírus. Esses vírus podem causar bronquite, pneumonites e pneumonia [38].

1.4.1.2 Infecções bacterianas

Infecções do trato urinário são as infecções bacterianas que mais comumente levam à hospitalização pós-transplante, seguida por pneumonia, infecções pós-operatórias e septicemia. Fatores de risco para infecções do trato urinário são: gênero feminino, transplante de doador falecido, transplante pâncreas-rim, sonda vesical de demora prolongada, uso de stent uretero-vesical e tratamento recente de episódios de rejeição [39].

1.4.1.2.1 Tuberculose

A incidência de infecção por *mycobacterium tuberculosis* nos Estados Unidos da América, Europa e Índia é de 0,5-1%, 0,7-5% e 5-15%, respectivamente. A taxa de mortalidade dessa infecção é de 23%, 6,1% e 30% nessas populações [40-42]. A incidência de tuberculose entre os indivíduos transplantados pode ser até 37 vezes maior que na população geral e é principalmente determinada pelo risco epidemiológico de cada país [40, 41, 43].

A apresentação clínica da tuberculose no transplantado renal difere da população comum, com 33,3% das infecções envolvendo doenças disseminadas ou extra pulmonar, comparado com 15% em pacientes não transplantados [40, 41]. A incidência de tuberculose na população transplantada renal do centro do Hospital do Rim é de 2,6%, sendo que 38% dos casos de tuberculose foram a óbito e 12% perderam o enxerto [44].

1.4.1.3 Infecções fúngicas

O transplante renal está associado com as menores taxas de infecções fúngicas de todos os transplantes sólidos. Como as outras infecções, a infecção fúngica depende da exposição do receptor de transplante renal e o estado imunocomprometido do paciente [45].

Os tecidos mais acometidos por infecções fúngicas no paciente transplantado renal são pulmonares e urogenitais. Os fatores de risco para essas infecções em transplantados renais são uso de altas doses de corticóides, episódios múltiplos ou recentes de rejeição, hiperglicemia, função insatisfatória do enxerto, leucopenia e idade avançada [45-47].

1.4.2 Cardiovascular

Pacientes transplantados renais apresentam menor risco de eventos cardiovasculares quando comparados a pacientes em diálise, porém apresentam risco maior quando comparado com a população geral. O risco anual de óbito por doenças cardiovasculares é de 3,3-5% em receptores de transplante renal, que é 50 vezes mais alto que da população nos Estados Unidos da América, e representa a principal causa de óbito (50-60%) nos pacientes transplantados nos Estados Unidos e Austrália [6, 11]. E sua incidência é ainda maior no período inicial do transplante renal [48].

A alta taxa de óbito por causa cardiovascular nos pacientes transplantados renais se dá, em parte, pelo grande número de pacientes diabéticos (25%). Esses pacientes possuem risco maior de doenças cardiovascular comparados com pacientes transplantados renais sem diabetes [49, 50].

A principal causa de óbito para pacientes diabéticos é a cardiovascular, porém para pacientes não diabéticos a principal é infecção e malignidades [51].

Apesar do risco cardiovascular de pacientes transplantados não diabéticos ser inferior ao risco de pacientes transplantados diabéticos, esse risco é maior que os da população em geral. Portanto, além da diabetes, o

óbito por causa cardiovascular tem como fator de risco hipertensão (que afeta até 80% dos pacientes transplantados), dislipidemia (ocorre em 60-80% dos pacientes transplantados), função renal insatisfatória, diálise anterior ao transplante, episódios de rejeição e proteinúria [52, 53].

1.4.3 Neoplasias

Pacientes receptores de transplante sólido apresentam risco duas vezes maior de desenvolver malignidades quando comparados com a população geral [6]. Mais especificamente, transplantados sólidos apresentam aumento de 2x vezes, quando comparados com a população geral, no risco de câncer de mama, colón, próstata, pulmão, ovário, estômago, pâncreas e esôfago; 3 vezes no câncer de testículo e bexiga; 5 vezes no melanoma, leucemia, câncer hepatobiliar, cervical e vulvovaginal; 15 vezes no carcinoma de células renais; e 20 vezes no câncer de pele não melanoma, linfoma não Hodgkins e sarcoma de Kaposi [54].

Os fatores que levam ao desenvolvimento de malignidades nos transplantados renais são vigilância imunológica para células tumorais comprometida, dano no DNA, mecanismo de reparo de DNA comprometido, exposição a vírus oncogênicos, suprarregulação de citocinas que promovem crescimento de células tumorais, estímulo crônico de antígenos do órgão transplantado, infecções e tipo e duração da exposição à imunossupressão [54, 55].

O grau de imunossupressão afeta o risco pós-transplante de desenvolvimento de malignidades. Essa afirmação é sustentada pelo fato de a incidência de malignidades em transplantes de coração e pulmão ser maior e esses pacientes precisarem de mais imunossupressão, quando comparado com receptores de transplante renal. Além disso, o desenvolvimento de DLPT é maior no primeiro ano após o transplante. E episódios de rejeição tratada aumentam o risco de desenvolvimento de malignidade provavelmente devido ao aumento da exposição à imunossupressão [55, 56].

1.5 Fatores de risco que influenciam a sobrevida do paciente

Um fator clínico responsável por influenciar a sobrevida do paciente é a idade do receptor no transplante renal. O risco de óbito aumenta com a idade: pacientes com menos de 50 anos apresentam risco de óbito de 5,8%, de 50 – 59 anos o risco é 14,2%, 60-69 anos apresentam risco de 22%, 70 – 79 anos risco é de 31,9% e paciente com mais de 80 anos apresentam risco de óbito de 45,5%. Esse risco de óbito aumenta ainda mais com as comorbidades como hipertensão, dislipidemia e diabetes pós-transplante [57].

Pacientes que vivem em áreas de menor valor socioeconômico apresentam maior risco de óbito [57]. Pacientes com menor renda apresentaram um risco adicional de 36,2% para perda do enxerto [58]. No passado, avaliar o impacto de fatores socioeconômicos no desfecho do transplante era difícil, por isso era utilizada a raça como fator preditivo do estado socioeconômico do paciente. Nesse cenário, os pacientes negros, com piores características socioeconômicas, apresentavam menor sobrevida do enxerto [59]. No Brasil, as variáveis socioeconômicas sempre exerceram influência nos desfechos relacionados à saúde [12].

Um estudo com a população do Hospital do Rim identificou as variáveis relacionadas com o desfecho de óbito nos primeiros 6 meses pós-transplante. As variáveis do doador associadas ao óbito foram idade e etiologia do óbito. As variáveis do receptor associadas com o desfecho foram gênero, compatibilidade HLA, alteração no eletrocardiograma e peso no momento do transplante. Em relação às variáveis de aspectos socioeconômicos relacionadas com a sobrevida do paciente nos primeiros 6 meses pós-transplante, foram identificadas auxílio financeiro, renda mensal do paciente, filhos e suporte familiar [12].

Das dez variáveis que exerceram uma significativa influência nos desfechos do transplante, 4 eram socioeconômicas, demonstrando a importância dessas variáveis na nossa população [12].

Rejeição aguda tem sido um fator prognóstico negativo para sobrevida em longo prazo do enxerto. Acreditava-se que a redução da incidência de

rejeição aguda no início do transplante aumentaria a sobrevida em longo prazo do enxerto. Porém novas terapias imunossupressoras diminuíram a incidência de rejeição aguda em curto prazo e não alteraram a sobrevida do enxerto em longo prazo. Uma explicação parcial para isso é que cada episódio de rejeição é específico. Episódios de rejeição que não levaram à disfunção do enxerto, não influenciam a sobrevida do enxerto em longo prazo. Já casos de rejeição aguda em que a função renal não voltou ao valor basal ou que não respondeu ao tratamento, tiveram pior sobrevida do enxerto [60].

1.6 Parâmetros socioeconômicos e culturais

Os fatores socioeconômicos são considerados fatores de risco para os desfechos de perda do enxerto e de mortalidade após o transplante renal. Um desses fatores é o IDH, medida comparativa usada para classificar regiões a partir de dados de expectativa de vida ao nascer, educação e produto interno bruto (PIB) per capita [1, 61]. O IDH pode ser utilizado como indicador na saúde. Há uma taxa reduzida de transplantes em países com IDH baixo e médio, e taxas elevadas de transplante entre as nações mais ricas, com IDH alto. O Brasil é uma exceção, tem desempenho bom em termos de números de transplantes contra o seu IDH, especialmente por ser um país com grande ou enorme população [1].

Além do IDH, outras características específicas de cada receptor podem ser utilizadas como fator socioeconômico e avaliadas como possíveis fatores de risco para perda do enxerto e óbito que influenciam a sobrevida do enxerto e do paciente após o transplante renal. São elas renda mensal do paciente, presença de suporte familiar e auxílio financeiro [12].

2 Objetivo

O objetivo desse trabalho é avaliar a incidência de óbito por causas infecciosas nos primeiros 5 anos após o transplante renal.

2.1 Objetivos secundários

- avaliar a incidência de outras causas de óbitos;
- identificar possíveis fatores de risco relacionados a óbito;
- avaliar a incidência de hospitalizações nessa população;
- avaliar os diferentes órgãos alvos e patógenos infecciosos relacionados às hospitalizações;
- avaliar a função renal dessa população até 5 anos após o transplante renal.

3 Métodos

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de centro único, retrospectivo, caso-controle de uma coorte de 324 receptores de transplante renal realizados entre 01/2007 e 12/2009 no Hospital do Rim (São Paulo – SP, Brasil). O grupo caso é constituído por 162 pacientes que foram à óbito nos primeiros 5 anos após o transplante renal e o grupo controle é constituído por 162 pacientes pareados que não foram a óbito nos primeiros 5 anos após o transplante renal.

3.2 População

No período de 01/2007 à 12/2009 foram realizados 2305 transplantes no Hospital do Rim (São Paulo – SP, Brasil), considerando apenas receptores adultos de transplante renal *de novo* foram 2039 pacientes. Dos 2039 pacientes 162 foram à óbito nos primeiros 5 anos pós-transplante. Esses 162 pacientes constituem o grupo óbito do presente estudo (grupo caso).

O grupo controle foi pareado com base na data do transplante; idade do receptor (+/- 5 anos); idade do doador (+/- 5 anos); gênero do receptor; gênero do doador; raça do receptor; uso de indução com timoglobulina e tipo de doador (vivo ou falecido).

3.3 Definições

3.3.1 Parâmetros socioeconômicos

3.3.1.1 Índice de desenvolvimento humano (IDH)

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é uma medida comparativa usada para classificar regiões pelo seu grau de "desenvolvimento humano". A estatística é composta a partir de dados de expectativa de vida ao nascer, educação e produto interno bruto (PIB) per capita (como um indicador do padrão de vida) recolhidos em nível nacional pelo Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística (IBGE) e, gerando uma medida nacional, estadual e municipal [61].

Nesse projeto, através do endereço do paciente foi possível verificar seu IDH municipal, pelo site de consulta ao IDH do Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil (<http://www.atlasbrasil.org.br/>).

3.3.1.2 Classificação da profissão

Para padronizar a classificação da profissão dos pacientes, foi utilizado como base o *The National Statistics Socio-economic Classification* (NS-SEC), que é a classificação social primária no Reino Unido. A versão completa do NS-SEC tem 17 categorias, e são agrupadas em três categorias principais. Apenas a versão de três categorias pretende representar qualquer forma de hierarquia. As três categorias são: ocupações superiores, ocupações intermediárias e ocupações inferiores [62].

As ocupações superiores são aquelas que envolvem cargos de elevado grau hierárquico, de gerência e gestão de outros funcionários. As ocupações intermediárias envolvem cargos de menor grau hierárquico, sem responsabilidade sobre outros funcionários. Ocupações inferiores envolvem cargos que implicam trabalhos manuais ou rotineiros [62].

Além das três categorias profissionais há também a classe de pessoas que nunca trabalharam ou estão desempregadas [62].

Portanto, a profissão de cada paciente no momento do transplante foi categorizada em uma das três classes, e caso o paciente nunca trabalhou ou estava desempregado, no momento do transplante, ele foi categorizado como tal.

3.3.1.3 Distância ao centro

A distância ao centro foi calculada através do endereço do paciente no momento do transplante e o endereço do Hospital do Rim (São Paulo, SP), usando o *Google Maps*TM (maps.google.com).

3.3.1.4 Densidade de visitas ao centro e de dias hospitalizados

As consultas ambulatoriais dos pacientes foram contadas ao longo do acompanhamento do paciente. Para melhor compará-las entre o grupo óbito e o grupo controle foi calculada a densidade de visitas ao centro, devido ao diferente tempo de acompanhamento dos pacientes.

O cálculo foi realizado por paciente dividindo o número de visitas ao centro pelo tempo de acompanhamento, em meses.

A densidade de dias hospitalizados também foi calculada para melhor comparar o tempo de hospitalizações entre grupos de pacientes com tempos de acompanhamento diferentes.

O cálculo foi realizado por paciente dividindo a quantidade de dias hospitalizados pelo tempo de acompanhamento, em meses, do paciente.

3.3.2 Parâmetros clínicos

3.3.2.1 Função tardia do enxerto (FTE)

Pacientes com função tardia do enxerto foram considerados como aqueles que necessitaram de hemodiálise na primeira semana pós-transplante, com exceção de diálises por hipercalemia.

A duração da diálise foi definida como o tempo entra a primeira sessão e a última diálise realizada devido a FTE.

3.3.2.2 Rejeição aguda comprovada por biópsia (RACB)

Nesse trabalho foram consideradas rejeições agudas comprovadas por biópsia, os casos de disfunção do enxerto com alterações histológicas classificadas segundo os critérios de Banff a partir do grau borderline. Englobando rejeições borderline, IA, IIA, IB, IIB e III. Esses dados foram fornecidos pelo patologista local e retirados do prontuário dos pacientes.

3.3.2.3 Rejeição clínica

As rejeições clínicas são caracterizadas por rejeições tratadas com metilprednisolona por pelo menos 2 dias sem a realização de biópsia prévia ou com biópsia sem nenhum achado ou com material insuficiente.

3.3.2.4 Hospitalização e prolongamento da hospitalização

As hospitalizações foram capturadas com base nos eventos adversos que justificaram a internação do paciente, de forma que em uma única hospitalização o paciente possa ter diversos eventos adversos. Foram capturados eventos adversos da causa primária de hospitalização, assim como eventos concomitantes a uma hospitalização que poderiam ou não levar a hospitalização se ocorressem isoladamente.

Os casos de admissões para o transplante não foram contabilizados como hospitalizações. Salvo os casos em que houve prolongamento da hospitalização inicial devido a uma complicação pós-transplante. Essas foram consideradas como um diagnóstico e são analisadas separadamente.

Cada diagnóstico foi classificado de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.0, para padronizar a nomenclatura dos eventos e classificá-los por sistemas.

3.3.2.5 Óbito

A causa do óbito foi obtida através do prontuário do paciente e atestado de óbito quando disponível. Cada causa de óbito foi classificada de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.0, para padronizar a nomenclatura dos eventos e classificá-los por sistemas.

3.3.2.6 Perda do enxerto

A perda do enxerto foi considerada quando o paciente suspendeu a imunossupressão e retornou a diálise, de acordo com a prática local.

3.3.2.7 Perda de seguimento

A perda de seguimento foi considerada quando o paciente foi transferido para outro centro/cidade ou quando o paciente recusou-se vir em consultas por mais de 6 meses, de acordo com a prática local.

3.4 Dados clínicos

Os dados foram coletados retrospectivamente a partir de prontuários e incluíram características demográficas, socioeconômicas, do transplante, episódios de rejeição aguda, número de consultas ambulatoriais, imunossupressão inicial, eventos adversos que levaram a hospitalização e prolongamento da hospitalização, perda do enxerto, perda do seguimento e óbito.

3.5 Análise estatística

Os resultados foram analisados utilizando-se o programa SPSS Statistics 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). O teste Kolmogorov-Smirnov foi realizado para verificar a normalidade das variáveis numéricas. Para as variáveis anormais identificadas foram realizados o teste não paramétrico U de Mann-Whitney.

Para as variáveis quantitativas com distribuição normal, foi calculada a média e desvio padrão e aplicado o teste t student para avaliar diferença estatística ($p < 0,05$). Para as variáveis anormais as diferenças foram identificadas utilizando o teste não paramétrico U Mann-Whitney. Quanto às variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências e teste qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ foram relatados como estatisticamente significativo.

Uma análise de riscos univariada foi realizada aplicando a regressão de Cox, com intervalo de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram relatados como estatisticamente significativo e utilizado na análise multivariada, aplicando a regressão de Cox, com intervalo de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram relatados como estatisticamente significativo.

4 Resultados

4.1 População

4.1.1 Disposição dos pacientes

Dos 2305 receptores de transplantes renais do Hospital do Rim (São Paulo, SP), que transplantaram entre Jan/2007 e Dez/2009, foram excluídos os transplantes duplos e re-transplantes (N=266), sobrando 2039 receptores de primeiro transplante renal. Desses, 162 foram à óbito nos primeiros 5 anos pós-transplante e constituem o grupo óbito do presente projeto. Esses pacientes foram pareados para formar o grupo controle.

Dos 162 casos, 144 foram pareados seguindo os critérios estabelecidos para o pareamento. Porém para 18 casos não foram encontrados pareamento seguindo todos os critérios estabelecidos. Para obter um grupo controle com mesmo número de pacientes do grupo caso, optamos por aceitar 18 casos que não apresentaram pareamento completo.

Dessa forma, 4 pacientes foram pareados considerando data de transplante anterior à 2007; 3 pacientes foram pareados com data de transplante posterior a 2009; 3 pacientes foram pareados sem considerar o gênero do doador; 3 pacientes foram pareados sem considerar a idade do doador no intervalo de ± 5 ; 1 paciente foi pareado com data de transplante posterior a 2009 e sem considerar o gênero do doador; 1 paciente foi pareado sem considerar o gênero do doador e sem considerar a idade do doador no intervalo de ± 5 anos; 1 paciente foi pareado com data de transplante maior que 2009 e sem considerar indução com timoglobulina e tipo de doador; 1 paciente foi pareado sem considerar gênero de doador e raça do receptor e 1 paciente foi pareado sem considerar gênero do doador e indução com timoglobulina e tipo de doador (Tabela 1).

Dos 162 casos controles, 137 pacientes completaram 5 anos de acompanhamento e 25 casos alcançaram desfecho de perda do enxerto ou perda de seguimento antes dos primeiros 5 anos pós-transplante (Figura 1).

4.1.2 Demografia

A idade média da população do grupo óbito foi de $50,3 \pm 12,2$ anos, sendo 59,3% do gênero masculino. No grupo controle a idade média foi de $49,8 \pm 12,6$ anos, sendo 63% do gênero masculino. 68,5% dos receptores receberam rim de doador falecido, no grupo óbito e 67,3% no grupo controle. Em ambos os grupos a principal causa da doença renal crônica foi indeterminada, com incidência de 46,3% no grupo óbito e 48,8% no grupo controle (Tabela 2).

A terapia renal substitutiva mais prevalente em ambos os grupos foi a hemodiálise (90,1% no grupo óbito x 86,4% no grupo controle). Sendo que o tempo em diálise foi maior no grupo óbito ($53,9 \pm 41,5$ x $36,9 \pm 31,0$ meses, $p < 0,001$) (Tabela 2).

Um número maior de pacientes apresentava diabetes pré-transplante no grupo óbito quando comparado com o grupo controle (29% x 18,5%, $p = 0,026$). E 3 pacientes do grupo óbito tiveram contato prévio com tuberculose versus zero no grupo controle (1,9% x 0%, $p = 0,082$) (Tabela 2).

4.1.3 Perfil sócio econômico, cultural e educacional

O estado civil predominante dessa população é casado, 64,2% no grupo óbito e no controle. É uma população predominantemente católica, 67,3% no grupo óbito e 59,3% no grupo controle. Em relação ao grau de instrução, o grupo óbito apresentou menor grau de instrução que o grupo controle, 5,6% x 13,6% de ensino superior completo ($p = 0,008$). O grupo óbito apresentou pior classificação de profissão, apresentando maior taxa de desemprego (48,8% x 32,7%, $p < 0,001$) e menor taxa de profissão intermediária (4,9% x 17,9%, $p < 0,001$) (Tabela 3).

A maioria de ambas as populações mora em municípios de IDH 2010 muito alto (42% x 44,4%, $p = 0,373$) e alto (54,3% x 53,7%, $p = 3,73$). Porém, o grupo controle mora mais longe do Hospital do Rim (São Paulo, SP) que o grupo óbito ($94,03 \pm 191,87$ x $144,92 \pm 342,93$ Km, $p = 0,011$) (Tabela 3).

4.2 Imunossupressão

A imunossupressão inicial mais utilizada em ambos os grupos foi a combinação de tacrolimo, prednisona e micofenolato (48,1% x 42%). O segundo esquema imunossupressor mais utilizado foi a combinação de tacrolimo, prednisona e azatioprina (33,3% x 34,6%). Ambos os esquemas imunossupressores representam a imunossupressão de 81,4% do grupo óbito e 76,6% do grupo controle e o restante de ambos os grupos estão divididos em outros 12 esquemas imunossupressores diferentes além de alguns casos em que a imunossupressão não foi iniciada (Tabela 4).

4.3 Função renal

4.3.1 Função tardia do enxerto

O grupo óbito apresentou maior incidência de função tardia do enxerto quando comparado com o grupo controle (41,3% x 29%, $p=0,012$). Porém o tempo médio em diálise foi menor no grupo óbito em comparação com o grupo controle, sem diferença estatística ($9,9 \pm 5,53$ x $11,0 \pm 7,6$ dias, $p=0,698$) (Tabela 5).

4.3.2 Função renal evolutiva

Durante os 5 anos de acompanhamento o grupo óbito apresentou maior creatinina sérica e menor clearance de creatinina MDRD em relação ao grupo controle.

Houve diferença no valor da creatinina nas visitas de M3 ($3,61 \pm 16,42$ x $1,49 \pm 0,57$ mg/dL, $p=0,008$), de M6 ($2,74 \pm 10,97$ x $1,47 \pm 0,71$ mg/dL, $p=0,032$), de M36 ($1,77 \pm 1,06$ x $1,38 \pm 0,62$ mg/dL, $p=0,001$) e na visita de M48 ($1,94 \pm 1,13$ x $1,43 \pm 0,71$ mg/dL, $p=0,006$) (Tabela 6).

4.4 Rejeições

A incidência de rejeição aguda no grupo óbito foi maior em relação ao grupo controle quando analisado o primeiro episódio de rejeição comprovado por biópsia (24,7% x 18,5%, $p=0,112$), rejeições tratadas (38,3% x 29%, $p=0,078$) e casos de recorrências (78 casos x 66 casos) (Tabela 7).

4.5 Hospitalizações e visitas ao centro

Os pacientes do grupo óbito apresentaram maior densidade de visitas ao centro ($1,48 \pm 1,32$ x $0,76 \pm 0,41$ visitas/mês, $p<0,001$) e maior densidade de dias hospitalizados ($12,69 \pm 32,71$ x $2,78 \pm 16,26$ dias/mês, $p<0,001$) (Tabela 8).

Além dos pacientes do grupo óbito terem maior densidade de hospitalização, o grupo óbito apresentou maior incidência de pacientes que hospitalizaram (85,8% x 66%, $p<0,001$) e maior média de hospitalização por paciente ($2,74 \pm 2,69$ x $1,83 \pm 2,05$, $p=0,058$) (Tabela 8).

O grupo óbito apresentou 446 hospitalizações e o grupo controle 294. A principal causa de hospitalizações, segundo o CTCAE, em ambos os grupos foi infecções e infestações (60,5% x 54,1%, $p<0,030$). Seguido por hospitalizações devido distúrbios renais e urinários (15,9% x 22,1%, $p<0,030$) (Tabela 9).

Das 270 hospitalizações devido infecções do grupo óbito, 157 (58,1%) tiveram agente infeccioso identificado. Já no grupo controle, das 159 hospitalizações devido infecções, 112 (70,4%) tiveram agente infeccioso identificado. O agente infeccioso que mais levou a hospitalização foi o citomegalovírus (23,6% x 22,3%, $p=0,097$), seguido de escherichia coli (17,2% x 16,1%, $p=0,097$) e klebsiella (14,0% x 15,2, $p=0,097$) (Tabela 9 e Tabela 10).

Quando considerado todos os eventos concomitantes diagnosticados durante a hospitalização, o grupo óbito apresentou 704 eventos versus 408 do grupo controle, os mais prevalentes são infecções e infestações (67,5% x 57,8%, $p<0,001$) e distúrbios renais e urinários (11,6% x 19,4%, $p<0,001$) (Tabela 11; Figura 2; Figura 3).

Dos 704 eventos do grupo óbito, 475 foram eventos infecciosos e desses, 238 (50,1%) tiveram agente infeccioso identificado. E no grupo controle, dos 408 eventos, 236 foram eventos infecciosos e desses, 165 (69,9%) tiveram agente infeccioso identificados. O agente infeccioso mais prevalente foi o citomegalovírus (20,6% x 23,0%, $p=0,132$, seguido de *klebsiella* (17,6% x 13,3%, $p=0,132$) e *escherichia coli* (14,7% x 13,9, $p=0,132$). (Tabela 11Tabela 12).

4.6 Sobrevida dos pacientes do grupo óbito

A maioria dos óbitos ocorreu com rim funcionante (82,5%) e durante o primeiro ano pós-transplante (43,8%) (Figura 4).

Ao avaliar as causas do óbito, de acordo com o CTCAE, a principal causa de óbito ao longo dos anos foi a infecciosa (51,9%), seguida pela cardíaca (15,4%) (Tabela 13). A incidência de cada causa de óbito, segundo classificação do CTCAE, pode ser observada na Figura 5.

Dentre os óbitos por causa infecciosa 40,5% foram devido a mais de um foco infeccioso. O foco infeccioso isolado que mais levou ao óbito foi o pulmonar, representando 38,1% do foco dos óbitos por causa infecciosa (Tabela 14).

Na população estudada, nos primeiros 5 anos após o transplante renal, o grupo óbito apresentou mais perda do enxerto do que o grupo controle (17,3% x 5,6%). A principal causa da perda do enxerto segundo o CTCAE foi renal (6,8% x 2,5%), seguido por infecção (4,3% x 1,2%), técnica (3,1% x 1,2%) e ausência de função primária do enxerto (3,1% x 0,7%).

4.7 Análise univariada e multivariada

Análise univariada, identificou como variáveis independentes com impacto no risco de morte: tipo de tratamento para a doença renal crônica (pré-empetivo, hemodiálise, peritoneal); tempo em diálise; receptor com diabetes pré-transplante; grau de instrução (analfabeto, primário, secundário, superior);

classificação da profissão (desempregado, intermediária, manual/rotina); função tardia do enxerto; densidade de visitas ao centro; densidade de dias hospitalizados e hospitalização (Tabela 15)

Porém na análise multivariada, foram identificados como variáveis com impacto no risco de morte: tempo em diálise, classificação de profissão intermediária, densidade de visitas ao centro, densidade de dias hospitalizados, classificação de profissão e diálise peritoenal. (Tabela 15)

Análise multivariada do tempo em diálise identificou que cada mês em diálise (hemodiálise ou peritoneal) adiciona um risco de óbito de 0,7% (1,007 (1,003 – 1,010), $p=0,001$) (Tabela 15).

No que se refere à classificação de profissão, pacientes com profissão de classificação intermediária apresentam risco de óbito 64,4% menor que pacientes desempregados (0,356 (0,170 – 0,747), $p=0,006$) (Tabela 15).

Referente à densidade de visitas ao centro, cada aumento em 1 unidade de visita/mês de acompanhamento acarretou em um aumento de 94,2% no risco de óbito (1,942 (1,733 – 2,177), $p<0,001$) (Tabela 15).

Em consideração à densidade dias hospitalizados, cada aumento em 1 dia hospitalizado/mês de acompanhamento acarretou em um aumento de 2,8% no risco de óbito (1,028 (1,022 – 1,033), $p<0,001$) (Tabela 15).

5 Discussão

Na população estuda, o tempo em diálise antes do transplante renal foi identificado como fator de risco para óbito, confirmando dados já descritos previamente por Rabbat et al. descreveram, em um coorte de 722 pacientes transplantados renais, como um dos fatores associados ao óbito o tempo em diálise, que influencia no aparecimento de comorbidades, como risco aumentado de infecções, doenças cardiovasculares e má nutrição, com necessidade de reposição de sais e minerais. Portanto, quanto maior o tempo em diálise previa ao transplante, maior o risco de óbito após o transplante, devido ao aumento de comorbidades do paciente [63, 64].

Outro fator amplamente estudado que influencia no risco de óbito de pacientes transplantados é a presença de diabetes no receptor. Apesar de receptor com diabetes não ter sido identificado como fator de risco para óbito na análise multivariada, a incidência de receptores com diabetes no grupo óbito foi superior à do grupo controle. Esse achado condiz com a literatura que relaciona a presença de diabetes no receptor com aumento de risco para doenças cardiovasculares e consequente aumento no risco de óbito após transplante, principalmente de causa cardiovascular [17, 65].

Com relação aos fatores socioeconômicos, o grupo óbito apresentou pior grau de instrução e classificação da profissão quando comparado com o grupo controle. E, somente a classificação da profissão foi identificada como fator de risco para óbito na análise multivariada. Pode-se extrapolar, que de forma geral, pacientes com menor grau de instrução e pior classificação de profissão apresentam menor renda.

A menor renda foi identificada como fator relacionada a pior sobrevida do enxerto e do paciente nos Estados Unidos da América. Porém, nos Estados Unidos da América os imunossupressores após o transplante são disponibilizados pelo Medicare, que oferece imunossupressão gratuita até o terceiro ano após o transplante. Após o terceiro ano de transplantes, os pacientes são responsáveis pelo acesso ao imunossupressor de tal forma que a sobrevida em um ano dos Estados Unidos da América é semelhante a sobrevida da Europa, porém a sobrevida em 5 e 10 anos é melhor na Europa.

Isso se deve a limitação ao acesso a saúde, limitação de acesso a medicação e consequente aderência ao tratamento. De forma que a política de acesso à saúde interfere no desfecho do transplante [58, 66].

Porém, no Brasil, o acesso à saúde é universal e gratuito. De forma que independente do grau de instrução, profissão e renda do paciente transplantado, o paciente tem acesso às consultas ambulatoriais, hospitalização e tratamento imunossupressor em todo o momento após o transplante. Portanto, a maior incidência de óbito na população com menor grau de instrução e classificação de profissão, indica um fator de risco para óbito após o transplante renal, comprovado por Woodward et al., que evidenciou que mesmo nos 3 primeiros anos após o transplante, momento que o Medicare garante o acesso a imunossupressão nos Estados Unidos da América, pacientes com menor renda apresentam menor sobrevida do paciente e do enxerto [58].

Na prática, intuitivamente, a baixa renda não pode ser atribuída apenas como falta de recursos para imunossupressão. Pacientes com menor renda possuem outras dificuldades como menos recursos para transporte para comparecer a consultas e procurar pronto atendimento, compra de medicamentos concomitantes não distribuídos pelo ministério da saúde, alimentação balanceada, acesso à atividade física e menor instrução para melhor compreender a sua condição de saúde.

Além da análise socioeconômica individual de cada paciente, a análise do IDH do município do paciente foi analisada, para identificar se um fator ambiental está associado ao óbito após o transplante, porém não houve diferença entre os grupos óbito e controle.

O IDH já foi utilizado para relacionar a taxa de transplante de países. Há uma taxa reduzida de transplantes em países com IDH baixo e médio, e uma ampla difusão das taxas de transplante até mesmo entre as nações mais ricas. O Brasil é uma exceção, tem desempenho bom em termos de números de transplantes contra o seu IDH, especialmente por ser um país com grande ou enorme população [1]. Reforçando a idéia da grande disparidade encontrada no Brasil, justificando que apesar dos municípios analisados nesse trabalho

apresentarem IDH alto, isso não representa a realidade vivenciada. Já que em um mesmo município a disparidade é grande, influenciando no IDH da região. Dessa forma, no presente trabalho o IDH deve ser analisado com a ressalva que o Estado de São Paulo é um dos mais desenvolvidos do país, porém com áreas de muita pobreza, não registrados pelo IDH.

Em relação às características pós-transplante, pacientes do grupo óbito apresentaram pior função renal e maior incidência de rejeição, quando comparados com o grupo controle. Apesar desse achado, esses fatores não foram identificados como fator de risco para óbito na análise multivariada, dado confirmado em análise dos Estados Unidos da América, com 2600 pacientes transplantados, cuja incidência de rejeição aguda e pior função renal não foram fator de risco que influenciaram a sobrevida do paciente. Em um estudo da Espanha, com 846 pacientes, a incidência de rejeição aguda e pior função renal não foram fator de risco para óbito. Porém em ambos os estudos, a pior função renal e incidência de rejeição foi maior em pacientes que evoluíram com perda do enxerto [67, 68].

A função tardia do enxerto foi identificada como fator independente de risco para óbito na análise univariada. Dado consistente com a literatura que evidenciou pior sobrevida do enxerto em 3, 5 e 10 anos após o transplante renal em pacientes com função tardia do enxerto [69]. Sàinz et al identificaram em análise multivariada um risco de óbito de 1,27 em pacientes com função tardia do enxerto. A função tardia do enxerto é um fator preditor independente para a perda do enxerto. Além disso, a duração da função tardia do enxerto e a qualidade da função do enxerto após o transplante estão fortemente relacionadas com a sobrevida do paciente [69-71].

Pacientes do grupo óbito apresentam maior incidência de hospitalização e maior densidade de hospitalização do que pacientes do grupo controle. Sendo que a principal causa de hospitalização é devida complicações infecciosas. Pacientes transplantados renais hospitalizam 6 vezes mais do que a população geral, sendo as principais causas infecção e endócrinas. Não há evidências de que pacientes transplantados renais com maior incidência de hospitalização possuem risco aumentado para óbito, porém em casos de

doenças cardiovascular e infecciosas na população geral, pacientes com mais hospitalização e maior tempo de hospitalização possuem maior incidência de óbito [72-76].

Na população estudada, pacientes do grupo óbito além de possuírem maior densidade de dias hospitalizados, possuíam maior número de visitas ao centro. Ambas variáveis são fatores de risco para óbito pela análise multivariada. Porém a hipótese mais provável é que pacientes que evoluem com óbito são pacientes que apresentam mais comorbidades pré-transplante, pior seguimento pós-transplante, com maior incidência de função tardia de enxerto e rejeição aguda e pior função renal, e por consequência necessitaram de mais consultas ambulatoriais e hospitalizam mais.

Ao analisar as causas de óbito na população estudada, a principal causa de óbito nos primeiros 5 anos após o transplante renal é a infecciosa. A causa cardiovascular é a segunda causa mais prevalente de óbito na população estudada. Porém a maioria desses casos (68%) está no primeiro ano pós-transplante, caracterizando um óbito cardiovascular precoce, relacionado com a condição de alto risco cardiovascular do paciente no pré-transplante [48].

Nos Estados Unidos da América, Austrália e Europa a principal causa de óbito é cardiovascular, seguida de infecção e malignidade [17]. Em países subdesenvolvidos, a principal causa de óbito após o transplante renal é a infecciosa, seguida por causas cardiovasculares [19, 21]. Estudo prévio no Hospital do Rim (São Paulo, SP), identificou como a principal causa de óbito a infecciosa, seguida pela cardiovascular e malignidade [3].

Esses dados são semelhantes ao encontrados no estudo, onde 51,9% dos óbitos são por causa infecciosa, 15,4% por causa cardiovascular, 8,6% por causa indeterminada, 8,6% por causa de sistema nervoso e 6,2% por malignidade. A baixa incidência de causa de óbito por malignidade pode ser explicada pelo tempo de seguimento do presente estudo, de apenas 5 anos. Os óbitos por malignidade, de maneira geral são mais tardios após o transplante renal.

5.1 Limitações do estudo

As limitações do presente estudo são: estudo retrospectivo observacional; qualidade de registro em prontuário varia entre pacientes; seleção dos casos controles não é por escore de propensão.

6 Conclusão

A principal causa de óbito ao longo dos 5 primeiros anos após o transplante renal é a infecciosa. No primeiro ano após o transplante a segunda principal causa de óbito é a cardiovascular, devido aos riscos cardiovasculares presentes no pré-transplante.

Os fatores de risco para óbito, identificados na população estudada, foram:

- Entre as características demográficas:
 - tempo em diálise anterior ao transplante;
 - diálise peritoneal em relação ao tratamento preemptivo;
- Entre as características do transplante:
 - densidade de visitas ao centro;
 - densidade de dias hospitalizados;
- Entre as características sócio econômicas:
 - classificação de profissão intermediária em relação ao desempregado.

Pacientes do grupo óbito hospitalizam mais e possuem mais eventos adversos quando comparados com os do grupo controle. A principal causa dos eventos que levaram a re-hospitalização foi a infecciosa seguida por distúrbios renais e urinários. Os agentes infecciosos mais comuns identificados nesses eventos que causaram re-hospitalizações foram citomegalovírus, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.

A função renal do grupo óbito foi pior em comparação ao grupo controle, apresentando maior incidência de função tardia do enxerto, pior função renal em todas as visitas analisadas e maior incidência de rejeição aguda.

7 Anexos

Tabela 1: Pareamento de pacientes desconsiderando critérios estabelecidos

Critérios de pareamento desconsiderados	Número de casos
Data de transplante anterior a 2007	7
Anterior a 2007	4
Posterior a 2009	3
Gênero do doador	3
Idade do doador	3
Transplante posterior a 2009 + gênero doador	1
Gênero do doador + idade doador	1
Data de transplante maior que 2009 + indução com timoglobulina + tipo de doador	1
Gênero do doador + raça do receptor	1
Gênero do doador + indução com timoglobulina + tipo de doador	1
TOTAL	18

Tabela 2: Características demográficas da população estudada

	Grupo 1 : óbito (N=162)	Grupo 2: controle (N=162)	p
Priorizado, N (%)	29 (17,9)	25 (15,4)	0,551
Participante de pesquisa clínica, N (%)	30 (18,5)	31 (19,1)	0,887
Idade do receptor, Média ± DP	50,3 ± 12,2	49,8 ± 12,6	0,971
Receptor masculino, N (%)	96 (59,3)	102 (63)	0,494
Receptor com história de hipertensão, N (%)	94 (58,4)	90 (55,6)	0,608
Tipo de diálise, N (%)			0,019
Preemptivo	2 (1,2)	12 (7,4)	
Hemodiálise	146 (90,1)	140 (86,4)	
Peritoneal	14 (8,7)	10 (6,2)	
Tempo em diálise, Média ± DP	53,9 ± 41,5	36,9 ± 31,0	<0,001
Causa da doença renal crônica, N (%)			0,418
Indeterminada	75 (46,3)	79 (48,8)	
Glomerulonefrites	11 (6,8)	17 (10,5)	
Hipertensão	14 (8,6)	11 (6,8)	
Diabetes	32 (19,8)	24 (14,8)	
Rins policísticos	13 (8)	18 (11,1)	
DM+HAS	11 (6,8)	5 (3,1)	
Lupus	4 (2,5)	4 (2,5)	
Tumor renal	1 (0,6)	0 (0)	
Bexiga neurogenica	0 (0)	2 (1,2)	
Gota	0 (0)	1 (0,6)	
Nefropatia por IgA	1 (0,6)	1 (0,6)	
Receptor com história de diabetes, N (%)	47 (29)	30 (18,5)	0,026
Contato prévio com tuberculose, N (%)	3 (1,9)	0 (0)	0,082
Tipo de doador, N (%)			0,054
HLAI	4 (2,5)	13 (8)	
HLAII	26 (16)	28 (17,3)	
Não relacionado	21 (12,9)	12 (7,4)	
Falecido	111 (68,5)	109 (67,3)	
Doador com critério expandido	35 (21,6)	35 (21,6)	
Tempo de isquemia fria, Média ± DP	25,4 ± 6,42	24,9 ± 5,76	0,163
Creatinina final doador, Média ± DP	1,61 ± 1,10	1,78 ± 1,40	0,113
Idade doador, Média ± DP	46,5 ± 12,7	46,0 ± 12,9	0,763
Etnia Doador, N (%)			0,089
Desconhecida	2 (1,2)	2 (1,2)	
Amarelo	2 (1,2)	1 (0,6)	
Branco	105 (64,8)	114 (70,4)	
Negro	17 (10,2)	6 (3,7)	
Pardo	36 (21,6)	39 (24,1)	
Doador Masculino, N (%)	79 (48,7)	87 (53,7)	0,405
Doador com hipertensão, N (%)	43 (26,5)	47 (29)	0,62
Causa do óbito do doador, N (%)	N= 111	N= 109	0,449
AVC	47 (42,3)	47 (43,1)	
HSA	22 (19,8)	18 (16,5)	
Trauma	30 (27,0)	35 (32,1)	
Anoxia	6 (5,4)	5 (4,5)	
Meningite	4 (3,6)	0 (0)	
Tumor Cerebral	2 (1,8)	4 (3,6)	
Doador com histórico de diabetes, N (%)	4 (2,5)	9 (5,6)	0,157
Doador com infecção, N (%)	27 (16,7)	30 (18,5)	0,662
Terapia de indução, N (%)	107 (66)	99 (59,3)	0,135

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão; IgA: imunoglobulina A; HLA: antígeno leucocitário humano; AVC: acidente cerebrovascular; HSA: hemorragia subaracnóide.

Tabela 3: Características sócio econômicas culturais da população estudada

	Grupo 1 : óbito (N=162)	Grupo 2: controle (N=162)	<i>p</i>
Estado civil, N (%)			0,966
Casado	104 (64,2)	104 (64,2)	
Concubinato	3 (1,9)	5 (3,1)	
Desquitado	2 (1,2)	3 (1,9)	
Divorciado	6 (3,7)	7 (4,3)	
Solteiro	37 (22,8)	33 (20,4)	
Viuvos	8 (4,9)	9 (5,6)	
Outros	2 (1,2)	1 (0,6)	
Religião, N (%)			0,255
Adventista	1 (0,6)	0 (0)	
Batista	0 (0)	2 (1,2)	
Catolico	109 (67,3)	96 (59,3)	
Espirita	5 (3,1)	3 (1,9)	
Evangelico	27 (16,7)	33 (20,4)	
Protestante	0 (0)	3 (1,9)	
Testemunha de Jeová	3 (1,9)	1 (0,6)	
Ateu	6 (3,7)	9 (5,6)	
Outros	11 (6,8)	15 (9,3)	
Grau de instrução, N (%)			0,008
Analfabeto	7 (4,3)	3 (1,9)	
Primário incompleto	22 (13,6)	19 (11,7)	
Primário	80 (49,4)	61 (37,7)	
Secundário incompleto	2 (1,2)	11 (6,8)	
Secundário	40 (24,7)	39 (24,1)	
Superior Incompleto	2 (1,2)	6 (3,7)	
Superior	9 (5,6)	22 (13,6)	
Mestrado	0 (0)	1 (0,6)	
Classificação da profissão, N (%)			<0,001
Intermediária	8 (4,9)	31 (19,1)	
Rotina/ Manual	75 (46,3)	80 (49,4)	
Desempregado	79 (48,8)	51 (31,5)	
IDH 2010, N (%)			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 do centro (Km), Média ± DP	93,98 ± 191,87	144,92 ± 342,93	0,011
IDHM 2010, Média ± DP	0,78 ± 0,03	0,78 ± 0,03	0,974
IDH Educação, Média ± DP	0,72 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,844
IDH Longvidade, Média ± DP	0,85 ± 0,01	0,85 ± 0,02	0,96
IDH Renda, Média ± DP	0,78 ± 0,06	0,78 ± 0,06	0,629
IDH 1991, Média ± DP	0,57 ± 0,06	0,57 ± 0,06	0,923

IDH: índice de desenvolvimento humano.

Tabela 4: Regime imunossupressor inicial

Esquema ISS inicial, N (%)	Grupo 1 : óbito (N= 162)	Grupo 2: controle (N=162)
IC/ pred/ MPA	85 (52,4)	74 (45,7)
tac/pred/ mpa	78 (48,1)	68 (42)
csa/ pred/ mpa	7 (4,3)	6 (3,7)
IC/ pred/ AZA	57 (35,2)	69 (42,6)
tac/ pred/aza	54 (33,3)	56 (34,6)
csa/pred/aza	3 (1,9)	13 (8)
IC/pred/imTor	7 (4,3)	7 (4,3)
tac/ pred/ imTor	2 (1,2)	3 (1,8)
csa/pred/imTor	5 (3,1)	4 (2,5)
pred/ mpa	2 (1,2)	3 (1,9)
AEB*/ pred/ imTor	3 (1,9)	3 (1,9)
Tofacitinibe*/pred/ imTor	3 (1,9)	3 (1,9)
imTor/ pred/ mpa	0 (0)	2 (1,2)
belatacept/ mpa	0 (0)	1 (0,6)
ISS não iniciada	5 (3,1)	0 (0)

*medicamento utilizado em estudo clínico; não aprovado para uso em transplante renal
 ISS: imunossupressão; IC: inibidor de calcineurina; Pred: prednisona; MPA: ácido micofenólico; Tac: tacrolimo; Csa: ciclosporina; Aza: azatioprina; imTor: inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos.

Tabela 5: Função renal no período inicial do transplante

	Grupo 1 : óbito (N=162)	Grupo 2: controle (N=162)	<i>p</i>
FTE, N (%)	67 (41,3)	47 (29)	0,012
Duração da FTE (dias), Média $\pm$ DP	9,9 $\pm$ 5,5	11,0 $\pm$ 7,6	0,698
Número de sessões de diálise, Média $\pm$ DP	4,0 $\pm$ 2,4	4,5 $\pm$ 3,4	0,766

FTE: função tardia do enxerto.

Tabela 6: Função renal durante o período de seguimento de 5 anos

Função Renal, Média ± DP	Grupo 1 : óbito	Grupo 2: controle	p
Visita D1	N=161	N=162	
Creatinina (mg/dL)	6,90 ± 3,04	6,83 ± 3,29	0,352
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	12,31 ± 11,60	13,26 ± 12,09	0,307
Visita M3	N=118	N=157	
Creatinina (mg/dL)	3,61 ± 16,42	1,49 ± 0,57	0,008
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	50,75 ± 25,07	56,76 ± 20,71	0,137
Visita M6	N=102	N=154	
Creatinina (mg/dL)	2,74 ± 10,97	1,47 ± 0,71	0,032
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	50,87 ± 21,6	58,35 ± 20,84	0,839
Visita M12	N=91	N=148	
Creatinina (mg/dL)	1,52 ± 0,58	1,40 ± 0,91	0,833
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	55,78 ± 25,29	61,44 ± 20,36	0,1
Visita M24	N=67	N=148	
Creatinina (mg/dL)	1,70 ± 1,01	1,38 ± 0,55	0,11
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	49,92 ± 21,94	59,80 ± 20,52	0,669
Visita M36	N=43	N=141	
Creatinina (mg/dL)	1,77 ± 1,06	1,38 ± 0,62	0,001
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	50,25 ± 23,48	60,19 ± 20,33	0,162
Visita M48	N=20	N= 137	
Creatinina (mg/dL)	1,94 ± 1,13	1,43 ± 0,71	0,006
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	45,95 ± 23,79	58,49 ± 20,21	0,368
Visita M60	N=0	N=137	
Creatinina (mg/dL)	-	1,49 ± 0,89	-
CICr MDRD (mL/min/1,73 m ²)	-	58,05 ± 21,32	-

CICr: clearance de creatinina; MDRD:modificação da dieta em doentes renais.

Tabela 7: Incidência de rejeição aguda

Rejeição, N (%)	Grupo 1 : óbito N=162	Grupo 2: controle N=162	p
1º episódio de RAC comprovada por biópsia	40 (24,7)	30 (18,5)	0,112
RAC IA	12 (7,4)	8 (4,9)	
RAC IIA	13 (8,0)	11 (6,8)	
RAC IB	10 (6,2)	10 (6,2)	
RAC IIB	3 (1,9)	1 (0,6)	
RAC III	2 (1,2)	0 (0,0)	
RAC clínicas	22 (13,6)	17 (10,5)	0,078
RAC tratadas	62 (38,3)	47 (29,0)	
RAC Total (incluindo recorrências)	78	66	
2 episódios	12 (7,4)	10 (6,2)	
3 episódios	2 (1,2)	3 (1,8)	
4 episódios	0 (0)	1 (0,6)	
RAC: rejeição aguda.			

Tabela 8: Hospitalizações e densidade de visitas durante o período de 5 anos pós transplante renal

	Grupo 1 : Óbito N=162	Grupo 2: Controle N=162	<i>p</i>
Número de pacientes que hospitalizaram, N(%)	139 (85,8)	107 (66)	<0,001
Total de hospitalizações e prolongamento de 1ª internação, N	446	294	
Número de hospitalizações, Média ± DP	2,74 ± 2,69	1,83 ± 2,05	0,058
Densidade de visitas ao centro*, Média ± DP	1,48 ± 1,32	0,76 ± 0,41	<0,001
Densidade de dias hospitalizados**, Média ± DP	12,69 ± 32,71	2,78 ± 16,26	<0,001

* Número de visitas/ meses de acompanhamento - N/mês

** Dias hospitalizados/ meses de acompanhamento - Dias/ mês

Tabela 9: Causa primaria de hospitalização ou prolongamento da hospitalização segundo o CTCAE

	Grupo 1 : Óbito	Grupo 2: Controle	p
Causa da hospitalização, N (%)	446	294	0,03
Distúrbios de sangue e linfa	0 (0)	1 (0,3)	
Distúrbios cardíacos	14 (3,1)	12 (4,1)	
Distúrbios endócrinos	6 (1,3)	3 (1,0)	
Distúrbios gastrointestinais	9 (2,0)	8 (2,7)	
Distúrbios gerais	2 (0,4)	4 (1,4)	
Infecções e infestações	270 (60,5)	159 (54,1)	
Ferimento, envenenamento e complicações de procedimentos	16 (3,6)	17 (5,8)	
Investigação	1 (0,2)	1 (0,3)	
Distúrbios de metabolismo e nutricionais	5 (1,1)	7 (2,4)	
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conectivo	2 (0,4)	0 (0)	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas	24 (5,4)	2 (0,7)	
Distúrbios do sistema nervoso	7 (1,6)	2 (0,7)	
Distúrbios renais e urinários	71 (15,9)	65 (22,1)	
Distúrbios respiratórios e torácicos	5 (1,1)	3 (1,0)	
Distúrbios vasculares	12 (2,7)	9 (3,1)	
Distúrbios do sistema reprodutor	1 (0,2)	0 (0)	
Distúrbios hepatobiliares	1 (0,2)	0 (0)	
Distúrbios psiquiátricos	0 (0)	1 (0,3)	

Tabela 10: Agentes microbiológicos que levaram a hospitalização

	Grupo óbito N=157	Grupo controle N=112	p 0,097
<i>Acinetobacter</i>	1 (0,6)	1 (0,9)	
<i>Bunkodelio cepacia</i>	1 (0,6)	0 (0)	
<i>Candida albicans</i>	5 (3,2)	0 (0)	
<i>Chagas</i>	0 (0)	1 (0,9)	
<i>Citomegalovirus</i>	37 (23,6)	25 (22,3)	
<i>Criptococose</i>	6 (3,8)	0 (0)	
<i>Escherichia coli</i>	27 (17,2)	18 (16,1)	
<i>Enterocobacter</i>	4 (2,5)	10 (8,9)	
<i>Enterococo</i>	5 (3,2)	2 (1,8)	
<i>Estrongiloidose</i>	1 (0,6)	0 (0)	
<i>Helicobacter pylori</i>	0 (0)	2 (1,8)	
<i>Herpes</i>	9 (5,7)	9 (8,0)	
<i>Histoplasmose</i>	0 (0)	1 (0,9)	
<i>Htlv</i>	1 (0,6)	0 (0)	
<i>Klebsiella</i>	22 (14,0)	17 (15,2)	
<i>Leveduras</i>	2 (1,3)	1 (0,9)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7 (4,5)	1 (0,9)	
<i>Pseudomonas</i>	5 (3,2)	5 (4,5)	
<i>Paracoccidiosisomicose</i>	2 (1,3)	0 (0)	
<i>Pneumocistis</i>	1 (0,6)	0 (0)	
<i>Poliomavirus</i>	1 (0,6)	3 (2,7)	
<i>Proteus</i>	1 (0,6)	5 (4,5)	
<i>Providencia ssp</i>	1 (0,6)	0 (0)	
<i>Staphylococo</i>	10 (6,4)	7 (6,3)	
<i>Serratia</i>	1 (0,6)	2 (1,8)	
<i>Spotoths schinckui</i>	1(0,6)	0 (0)	
<i>Streptococos vereders</i>	1 (0,6)	0 (0)	
<i>Toxoplasmose</i>	3 (1,9)	0 (0)	
<i>Varicela</i>	2 (1,3)	2 (1,8)	

HTLV: vírus linfotrópico de células T humanas

Tabela 11: Eventos adversos concomitantes da hospitalizações conforme CTCAE

	Grupo 1 : Óbito	Grupo 2: Controle	<i>p</i>
Causa dos eventos, N (%)	704	408	<0,001
Distúrbios de sangue e linfa	0 (0)	1 (0,2)	
Distúrbios cardíacos	22 (3,1)	12 (2,9)	
Distúrbios endócrinos	6 (0,9)	4 (1)	
Distúrbios gastrointestinais	17 (2,4)	10 (2,5)	
Distúrbios gerais	2 (0,3)	5 (1,2)	
Infecções e infestações	475 (67,5)	236 (57,8)	
Ferimento, envenenamento e complicações de procedimentos	21 (3)	26 (6,4)	
Investigação	2 (0,3)	1 (0,2)	
Distúrbios de metabolismo e nutricionais	6 (0,9)	10 (2,5)	
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conectivo	3 (0,4)	1 (0,2)	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas	26 (3,7)	3 (0,7)	
Distúrbios do sistema nervoso	15 (2,1)	2 (0,5)	
Distúrbios renais e urinários	82 (11,6)	79 (19,4)	
Distúrbios respiratórios e torácicos	7 (1)	4 (1)	
Distúrbios vasculares	17 (2,4)	13 (3,2)	
Distúrbios do sistema reprodutor	1 (0,1)	0 (0)	
Distúrbios hepatobiliares	2 (0,3)	0 (0)	
Distúrbios psiquiátricos	0 (0)	1 (0,2)	

Tabela 12: Agentes microbiológicos dos eventos infecciosos concomitantes

	Grupo óbito N= 238	Grupo controle N= 165	p 0,132
<i>Acinetobacter</i>	1 (0,4)	4 (2,4)	
<i>Aspergilose</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Bacilos aureus</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Bunkodelio cepacia</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Candida albicans</i>	11 (4,6)	3 (1,8)	
<i>Chagas</i>	0 (0)	1 (0,6)	
<i>Citomegalovirus</i>	49 (20,6)	38 (23)	
<i>Criptococose</i>	9 (3,8)	1 (0,6)	
<i>Escherichia coli</i>	35 (14,7)	23 (13,9)	
<i>Enterocobacter</i>	8 (3,4)	12 (7,3)	
<i>Enterococo</i>	7 (2,9)	4 (2,4)	
<i>Estrongiloidose</i>	4 (1,7)	0 (0)	
<i>Helicobacter pylori</i>	1 (0,4)	2 (1,2)	
<i>Influenza A</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Herpes</i>	15 (6,3)	14 (8,5)	
<i>Histoplasmose</i>	0 (0)	1 (0,6)	
<i>Htlv</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Klebsiella</i>	42 (17,6)	22 (13,3)	
<i>Leveduras</i>	4 (1,7)	4 (2,4)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	9 (3,8)	2 (1,2)	
<i>Pseudomonas</i>	8 (3,4)	10 (6,1)	
<i>Paracoccidiosisomicose</i>	2 (0,8)	0 (0)	
<i>Pneumocistis</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Poliomavirus</i>	1 (0,4)	3 (1,8)	
<i>Proteus</i>	2 (0,8)	5 (3,0)	
<i>Providencia ssp</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Staphylococo</i>	14 (5,9)	10 (6,1)	
<i>Serratia</i>	1 (0,4)	3 (1,8)	
<i>Spotoths schinckui</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Stenotrophoma</i>	0 (0)	1 (0,6)	
<i>Streptococos vereders</i>	1 (0,4)	0 (0)	
<i>Toxoplasmose</i>	3 (1,3)	0 (0)	
<i>Varicela</i>	3 (1,3)	2 (1,2)	

HTLV: vírus linfotrópico de células T humanas.

Tabela 13: Distribuição dos pacientes por causas de óbito ao longo de 5 anos

	Óbito no 1º ano N=71	Óbito no 2º ano N= 24	Óbito no 3º ano N= 24	Óbito no 4º ano N= 23	Óbito no 5º ano N= 20	Total óbito N= 162
Causa, N (%)						
Infecção	37 (52,1)	9 (37,5)	16 (66,7)	10 (43,5)	12 (60)	84 (51,9)
Cardíaca	17 (23,9)	2 (8,3)	1 (4,2)	3 (13)	2 (10)	25 (15,4)
Malignidade	1 (1,4)	3 (12,5)	1 (4,2)	4 (17,4)	1 (5)	10 (6,2)
Psiquiátrico	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	2 (1,2)
Indeterminada	3 (4,2)	3 (12,5)	3 (12,5)	2(8,7)	3 (15)	14 (8,6)
Sistema Nervoso	5 (7)	4 (16,7)	2 (8,3)	1 (4,3)	2 (10)	14 (8,6)
Vascular	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	2 (1,2)
Gástrico	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
Metbólico	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
Injuria, envenenamento, complicação pós procedimento	6 (8,5)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,3)	0 (0)	9 (5,6)

Tabela 14: Foco infeccioso dos casos de óbitos por infecção

	Óbito infeccioso no 1º ano N=37	Óbito infeccioso no 2º ano N= 9	Óbito infeccioso no 3º ano N= 16	Óbito infeccioso no 4º ano N= 10	Óbito infeccioso no 5º ano N= 12	Total óbito infeccioso N= 84
Foco infeccioso, N (%)						
Mais de um foco	17 (45,9)	4 (44,4)	5 (31,3)	4 (40)	4 (33,3)	34 (40,5)
Pulmão	13 (35,1)	4 (44,4)	6 (37,5)	3 (30)	6 (50)	32 (38,1)
Trato gastrointestinal	5 (13,5)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	2 (16,7)	9 (10,7)
Sangue	1 (2,7)	0 (0)	1 (6,3)	2 (20)	0 (0)	4 (4,8)
Trato urinário	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(10)	0 (0)	1 (1,2)
Meningite	1 (2,7)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)
Indeterminada	0 (0)	1 (2,7)	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)

Tabela 15: Risco cumulativo para óbito

Variáveis	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	Hazard Ratio (95% CI)	p	Hazard Ratio (95% CI)	p
Tratamento doença renal crônica				
Referência : pré empetivo				
Hemodiálise	4,598 (1,139 - 18,563)	0,032	2,931 (0,712 - 12,072)	0,136
Peritoneal	6,004 (1,364 - 26,431)	0,018	5,714 (1,279 - 25,531)	0,022
Tempo em diálise	1,008 (1,004 - 1,011)	<0,001	1,007 (1,003 - 1,010)	0,001
Receptor com história de diabetes	1,463 (1,039 - 2,060)	0,029	1,200 (0,836 - 1,723)	0,322
Tipo de doador				
Referência: vivo				
Falecido padrão	1,074 (0,721 - 1,601)	0,724		
Falecido expandido	0,941 (0,609 - 1,455)	0,784		
Idade doador	1,002 (0,990 - 1,015)	0,706		
Idade receptor	1,000 (0,988 - 1,013)	0,943		
Causa óbito do daodor				
Referência: AVC				
HSA	1,032 (0,618 - 1,725)	0,903		
TCE	0,832 (0,527 - 1,313)	0,430		
Outras (anoxia, meningite, tumor cerebral)	1,153 (0,612 - 2,170)	0,660		
Grau de instrução				
Referência: Superior				
Primário	2,610 (1,403 - 4,855)	0,002	1,153 (0,564 - 2,357)	0,696
Secundário	2,171 (1,117 - 4,217)	0,022	1,123 (0,537 - 2,339)	0,757
Classificação profissão				
Referência: desempregado				
Intermediária	0,234 (0,113 - 0,485)	<0,001	0,356 (0,170 - 0,747)	0,006
Manual/rotina	0,734 (0,535 - 1,009)	0,057	0,801 (0,576 - 1,112)	0,185
Distancia ao centro	1,000 (0,999 - 1,000)	0,321		
Função tardia do enxerto	1,402 (1,024 - 1,919)	0,035	0,954 (0,673 - 1,352)	0,791
Densidade de visitas ao centro	1,895 (1,690 - 2,126)	<0,001	1,942 (1,733 - 2,177)	<0,001
Densidade de dias hospitalizados	1,022 (1,017 - 1,028)	<0,001	1,028 (1,022 - 1,033)	<0,001
Hospitalização	1,983 (1,274 - 3,086)	0,002	1,220 (0,759 - 1,960)	0,411
Rejeição tratada	1,291 (0,939 - 1,776)	0,116		
RACB	1,302 (0,911 - 1,863)	0,148		

AVC: acidente cerebrovascular; HSA: hemorragia subaracnóide; TCE: traumatismo crânio encefálico; RACB: rejeição aguda comprovada por biópsia.

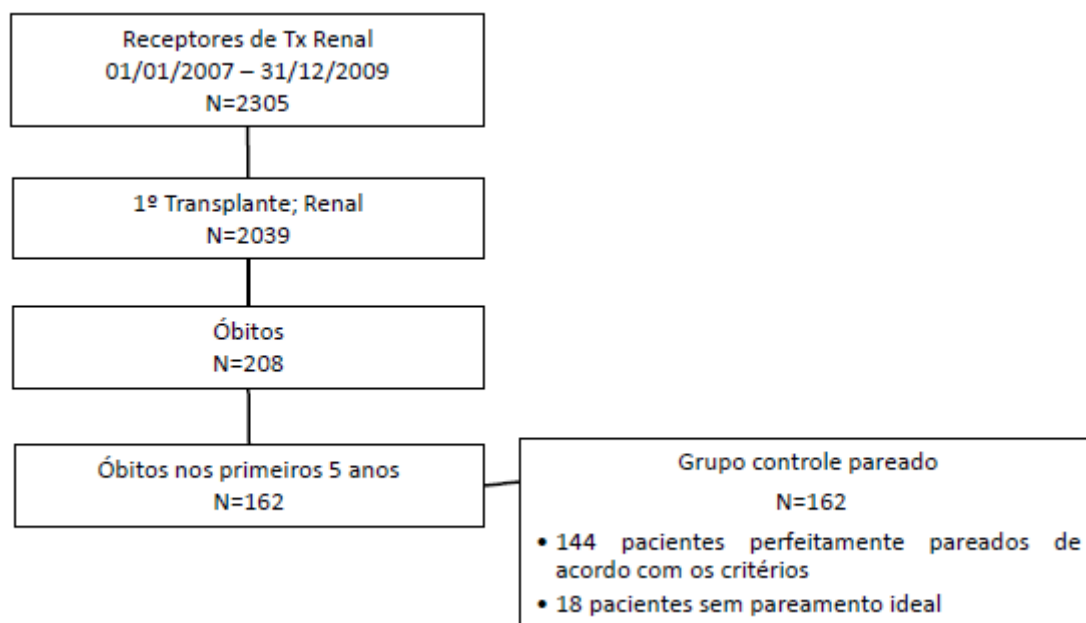
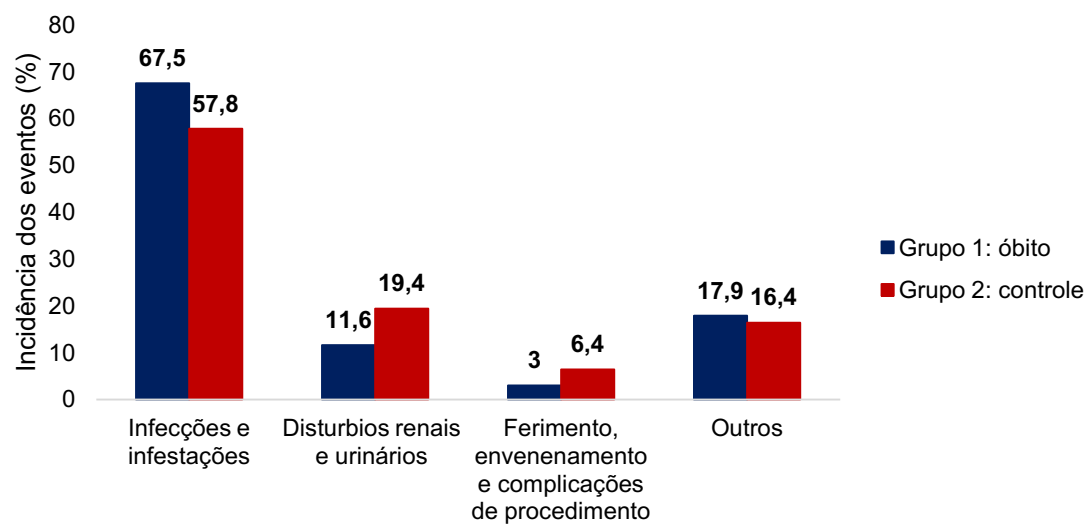
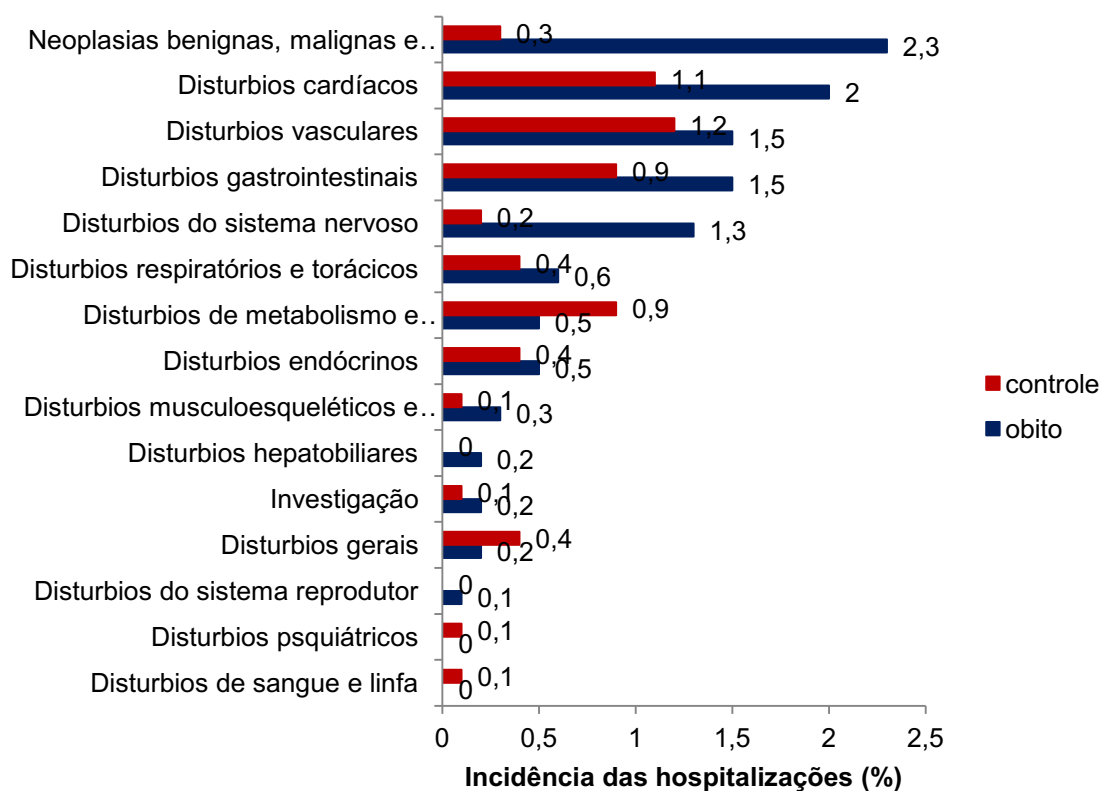
Figura 1: Disposição dos pacientes

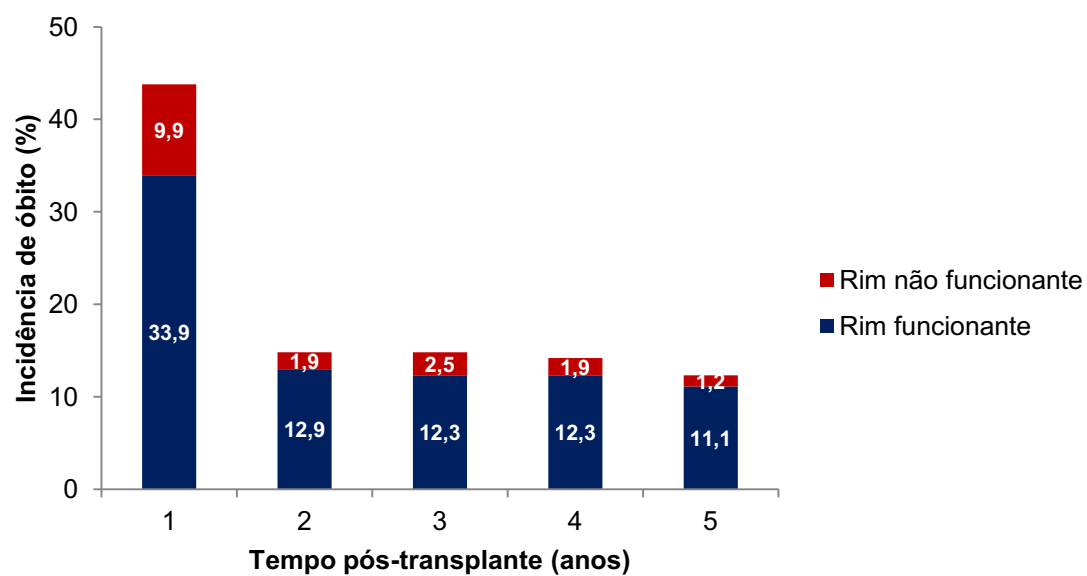
Figura 2: Causas dos eventos adversos segundo o CTCAE

Legenda: Incidência dos eventos adversos em ambos os grupos conforme classificação de eventos do CTCAE.

Figura 3: Causas de hospitalizações segundo o CTCAE com incidência menor que 5%

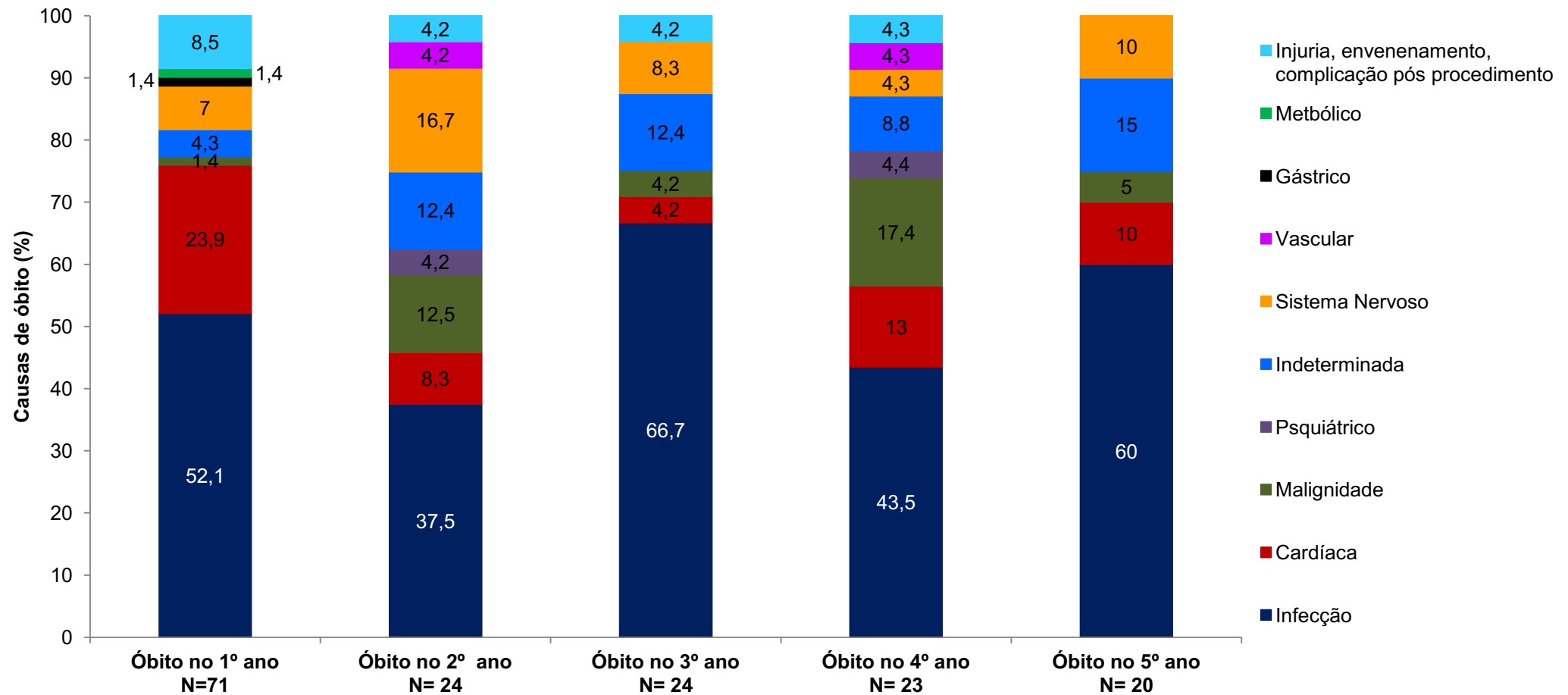


Legenda: Incidência dos eventos em ambos os grupos conforme classificação do CTCAE correspondente à classificação outros da figura 2.

Figura 4: Distribuição do óbito ao longo dos 5 anos

Legenda: Incidência dos óbitos com rim funcionante e nãofuncionante ao longo dos 5 primeiros anos após o transplante.

Figura 5: Causas de óbito durante o período de 5 anos de acompanhamento



Legenda: Incidência das causas do óbito, segundo classificação do CTCAE, ao longo dos 5 anos primeiros anos após o transplante.

8 Referências

1. Garcia, G.G., P. Harden, and J. Chapman, *The global role of kidney transplantation*. J Bras Nefrol, 2012. **34**(1): p. 1-7.
2. *Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2008-2015)*. 2015: ABTO - Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos.
3. Ferreira, F., et al., *The influence of demographics and environment on specific causes of kidney allograft loss*. 2016: submitted.
4. Bastos, M.G. and G.M. Kirsztajn, *Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis*. J Bras Nefrol, 2011. **33**(1): p. 93-108.
5. Horvat, L.D., et al., *Global trends in the rates of living kidney donation*. Kidney Int, 2009. **75**(10): p. 1088-98.
6. Schaefer, H.M., *Long-term management of the kidney transplant recipient*. Blood Purif, 2012. **33**(1-3): p. 205-11.
7. Wolfe, R.A., 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**(23): p. 1725-30.
8. Gill, J.S., et al., *The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation*. Kidney Int, 2005. **68**(5): p. 2345-51.
9. Schold, J.D., et al., *Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(10): p. 1773-80.
10. Diegoli, H., et al., *Late nephrologist referral and mortality association in dialytic patients*. J Bras Nefrol, 2015. **37**(1): p. 32-7.
11. Ma, M.K., et al., *Mortality among Younger and Older Recipients of Kidney Transplants from Expanded Criteria Donors Compared with Standard Criteria Donors*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(1): p. 128-36.
12. Gusukuma, L.W., H.T. Silva, and J.O. Pestana, *Risk assessment score in pre-kidney transplantation: methodology and the socioeconomic characteristics importance*. J Bras Nefrol, 2014. **36**(3): p. 339-51.

13. Chand, S., A.J. McKnight, and R. Borrows, *Genetic polymorphisms and kidney transplant outcomes*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014. **23**(6): p. 605-10.
14. *Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado*. 2015.
15. Fishman, J.A. and R.H. Rubin, *Infection in organ-transplant recipients*. N Engl J Med, 1998. **338**(24): p. 1741-51.
16. Fishman, J.A. and A.I.D.C.o. Practice, *Introduction: infection in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S3-6.
17. El-Zoghby, Z.M., et al., *Identifying specific causes of kidney allograft loss*. Am J Transplant, 2009. **9**(3): p. 527-35.
18. Maraha, B., et al., *Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up*. Clin Microbiol Infect, 2001. **7**(11): p. 619-25.
19. Linares, L., et al., *Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients*. Transplant Proc, 2007. **39**(7): p. 2225-7.
20. Harada, K.M., et al., *Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation*. Transplant Proc, 2009. **41**(9): p. 3667-70.
21. Oliveira, M.I., A.M. Santos, and N. Salgado Filho, *Survival analysis and associated factors to mortality of renal transplant recipients in a University Hospital in Maranhão*. J Bras Nefrol, 2012. **34**(3): p. 216-25.
22. Fishman, J.A., *Infection in solid-organ transplant recipients*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2601-14.
23. Sousa, S.R., et al., *[Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]*. J Bras Nefrol, 2010. **32**(1): p. 75-82.
24. Issa, N. and W.E. Braun, *Immunosuppression for Renal Transplant Patients and Common Medical Problems in Renal Transplantation*. 2010: Cleveland Clinic, Center for Continuing Education.
25. Malvezzi, P., T. Jouve, and L. Rostaing, *Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage*. J Nephropathol, 2015. **4**(4): p. 110-5.
26. Karuthu, S. and E.A. Blumberg, *Common infections in kidney transplant recipients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(12): p. 2058-70.

27. Brennan, D.C., *Cytomegalovirus in renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(4): p. 848-55.
28. De Keyzer, K., et al., *Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update*. Am J Kidney Dis, 2011. **58**(1): p. 118-26.
29. San Juan, R., et al., *Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(7): p. 875-82.
30. Cukuranovic, J., et al., *Viral infection in renal transplant recipients*. ScientificWorldJournal, 2012. **2012**: p. 820621.
31. Group, K.D.I.G.O.K.T.W., *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 3**: p. S1-155.
32. Dadhania, D., et al., *Epidemiology of BK virus in renal allograft recipients: independent risk factors for BK virus replication*. Transplantation, 2008. **86**(4): p. 521-8.
33. Yap, D.Y. and T.M. Chan, *Evolution of hepatitis B management in kidney transplantation*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(2): p. 468-74.
34. Morales, J.M., et al., *Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience*. NDT Plus, 2010. **3**(Suppl_2): p. ii41-ii46.
35. Fernandez, M., et al., *Efficacy and Safety of Direct Antiviral Agents (DAA)-Based Therapies for Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Kidney Transplant (KT) Recipients*. 2016: [abstract]. Am J Transplant. .
36. Stock, P.G., et al., *Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients*. N Engl J Med, 2010. **363**(21): p. 2004-14.
37. Blumberg, E.A., P. Stock, and A.I.D.C.o. Practice, *Solid organ transplantation in the HIV-infected patient*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S131-5.
38. Green, M., *Introduction: Infections in solid organ transplantation*. Am J Transplant, 2013. **13 Suppl 4**: p. 3-8.
39. Lorenz, E.C. and F.G. Cosio, *The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients*. Kidney Int, 2010. **78**(8): p. 719-21.

40. Singh, N. and D.L. Paterson, *Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(5): p. 1266-77.
41. Canet, E., et al., *Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(11): p. 3773-8.
42. Klote, M.M., L.Y. Agodoa, and K. Abbott, *Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000*. Am J Transplant, 2004. **4**(9): p. 1523-8.
43. Reis-Santos, B., et al., *Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis*. J Bras Nefrol, 2013. **35**(3): p. 206-13.
44. Viana, L., et al., *Tuberculosis in Kidney Transplant – 10 Years Experience [abstract]*. 2013: Am J Transplant.
45. Patel, R. and C.V. Paya, *Infections in solid-organ transplant recipients*. Clin Microbiol Rev, 1997. **10**(1): p. 86-124.
46. Singh, N., *Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst controversy*. Clin Infect Dis, 2000. **31**(2): p. 545-53.
47. Abbott, K.C., et al., *Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States*. Transpl Infect Dis, 2001. **3**(4): p. 203-11.
48. Lentine, K.L., D.C. Brennan, and M.A. Schnitzler, *Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(2): p. 496-506.
49. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease*. Am J Transplant, 2004. **4**(10): p. 1662-8.
50. Lentine, K.L., et al., *De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(4): p. 720-33.
51. Lentine, K.L., et al., *Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(4): p. 1090-101.

52. Ojo, A.O., *Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention*. Transplantation, 2006. **82**(5): p. 603-11.
53. Yeo, F.E., et al., *Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy*. Adv Chronic Kidney Dis, 2004. **11**(2): p. 116-33.
54. Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients*. JAMA, 2011. **306**(17): p. 1891-901.
55. Morath, C., et al., *Malignancy in renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(6): p. 1582-8.
56. Kapoor, A., *Malignancy in kidney transplant recipients*. Drugs, 2008. **68 Suppl 1**: p. 11-9.
57. Karim, A., et al., *Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England*. Transplantation, 2014. **97**(8): p. 832-8.
58. Woodward, R.S., et al., *Income-related disparities in kidney transplant graft failures are eliminated by Medicare's immunosuppression coverage*. Am J Transplant, 2008. **8**(12): p. 2636-46.
59. Taber, D.J., et al., *Quantifying the Race Stratified Impact of Socioeconomics on Graft Outcomes in Kidney Transplant Recipients*. Transplantation, 2016. **100**(7): p. 1550-7.
60. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era*. Am J Transplant, 2004. **4**(3): p. 378-83.
61. Canning, D., *Progress in Health around the World*, in *Human Development Research Paper*. 2010: United Nations Development Programme. p. 61.
62. (ONS), T.O.f.N.S., *Standard Occupational Classification 2010*, in *The National Statistics Socio-economic Classification:(Rebased on the SOC2010); User Manual*. Crown copyright 2010. p. 79.
63. McIntyre, C.W. and S.J. Rosansky, *Starting dialysis is dangerous: how do we balance the risk?* Kidney Int, 2012. **82**(4): p. 382-7.
64. Rabbat, C.G., et al., *Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(5): p. 917-22.

65. Cosio, F.G., et al., *Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes*. Am J Transplant, 2008. **8**(3): p. 593-9.
66. Gondos, A., et al., *Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes*. Transplantation, 2013. **95**(2): p. 267-74.
67. Morales, J.M., 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 Suppl 4**: p. iv39-46.
68. Moreso, F., 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**(9): p. 907-13.
69. Ounissi, M., et al., *Risk factors and consequences of delayed graft function*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013. **24**(2): p. 243-6.
70. Sáinz, M.M., et al., *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**(6): p. 2655-8.
71. Shoskes, D.A. and P.F. Halloran, *Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance*. J Urol, 1996. **155**(6): p. 1831-40.
72. Moghani Lankarani, M., M.H. Noorbala, and S. Assari, *Causes of re-hospitalization in different post kidney transplantation periods*. Ann Transplant, 2009. **14**(4): p. 14-9.
73. Jiang, Y., et al., *Long-term follow-up of kidney transplant recipients: comparison of hospitalization rates to the general population*. Transplant Res, 2013. **2**(1): p. 15.
74. Bae, H.J., et al., *In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke*. Stroke, 2005. **36**(11): p. 2441-5.
75. Shahar, E., et al., *Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality*. J Card Fail, 2004. **10**(5): p. 374-9.
76. Holter, J.C., et al., *Risk Factors for Long-Term Mortality after Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia: A 5-Year Prospective Follow-Up Study*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0148741.