ANDREA VALERIA ANDRADE IZQUIERDO

Modelo objetivo para avaliação da sobrevida dos pacientes com doença renal crônica inscritos em lista de espera para transplante renal

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Elias David Neto

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade-Izquierdo, Andrea Valeria
Modelo objetivo para avaliação da sobrevida dos pacientes com doença renal crônica inscritos em lista de espera para transplante renal / Andrea Valeria Andrade-Izquierdo. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientador: Elias David Neto.

Descritores: 1.Transplante de rim 2.Mortalidade 3.Doença renal crônica 4.Comorbidade 5.Fatores de risco 6.Sobrevida

USP/FM/DBD-371/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a minha família, de maneira especial a meu querido esposo Esteban por ser meu apoio incondicional nos momentos de alegria e tristeza vividos longe de casa.

Aos meus pais Wilson e Celia porque graças ao exemplo de perseverança que depositaram em mim desde pequena, me souberam motivar mesmo desde longe para cumprir meus sonos.

Aos meus avós, irmãos e sobrinhos porque apesar da distância estiveram presentes em todo momento.

Aos meus queridos pacientes, razão do meu ser médico, pela confiança e carinho depositados em mim ao longo desta caminhada.

AGRADECIMIENTOS

Agradeço principalmente a Deus, minha luz, guia e inspiração para cumprir todas minhas metas pessoais e profissionais.

Ao professor Elias David-Neto pela confiança depositada em mim ao me abrir as portas do Serviço de Transplante Renal para realização do quinto ano da residência, por me permitir posteriormente formar parte da equipe de assistentes de tão prestigiado hospital e por ser o mentor e orientador do presente estudo.

Ao Dr. Flávio J. de Paula e a Dra. Francine Lemos por todos seus ensinamentos tanto no manejo de pacientes como ensinamentos para vida, porque além de ser professores se tornaram amigos.

A toda equipe de assistentes do serviço de transplante renal do Hospital Das Clinicas, principalmente a Otto, Fabiana, Vivian, Maria Julia, Janaina, Noêmia e Camila e que se dispuseram a ajudar na coleta de dados e nos contatos telefônicos com os pacientes.

Ao Professor Fábio Gerab porque de forma desinteressada contribuiu na análise estatística do presente estudo.

A toda equipe de transplante renal do Hospital Das Clinicas da Universidade de São Paulo porque todos contribuíram de diferentes formas para a realização do presente estudo.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

AVC	Acidente Vascular Cerebral.
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DP	Diálise peritoneal
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença renal crônica
DRPAD	Doença renal policística autossômica dominante
ERA-EDTA	Associação Renal Europeia e a Associação Europeia de diálise e transplante
EUA	Estados Unidos da América
GNC	Glomerulonefrite crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistema
HD	Hemodiálise convencional
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
KDRI	Kidney Donor Risk Index
K-M	Kaplan-Meier
NH	Nefroesclerose hipertensiva
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PE	Prontuário electrónico
PMP	Pacientes por milhão de população
PRA	Anticorpos reativos contra painel
PTH	Hormônio paratireoide
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
Tx	Transplante renal

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS GERAIS - GRUPO 1..... 32

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PELO DESFECHO EM LISTA DE ESPERA - GRUPO 1..... 37

TABELA 3. RISCO DE MORTE EM LISTA DE ESPERA - GRUPO 1 39

TABELA 4. RISCO DE MORTE EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL E NÚMERO DE COMORBIDADES..... 48

TABELA 5. RISCO DE MORTE TRANSPLANTE RENAL VERSUS LISTA DE ESPERA..... 56

TABELA 6. RISCO DE MORTE EM LISTA DE ESPERA EM 3 ANOS 59

TABELA 7. MODELO FINAL DO ÍNDICE PARA MORTE EM LISTA DE ESPERA EM 3 ANOS 60

TABELA 8. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES GRUPO 1 VERSUS GRUPO 2 65

TABELA 9. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PELO DESFECHO EM LISTA DE ESPERA – GRUPO 2..... 68

TABELA 10. RISCO DE MORTE EM LISTA DE ESPERA – GRUPO 2..... 70

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. PONTUAÇÃO EM LISTA DE ESPERA – INCOMPATIBILIDADES HLA 15

QUADRO 2. PONTUAÇÃO EM LISTA DE ESPERA EM CASO DE EMPATE NA PONTUAÇÃO HLA.....15

QUADRO 3. CASUÍSTICA E TEMPO DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....25

QUADRO 4. FÓRMULA PARA CÁLCULO DA PROBABILIDADE DE MORTE EM LISTA DE ESPERA COM 3 ANOS.....59

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. TAXA DE PREVALÊNCIA ESTIMADA DE PACIENTES EM DIÁLISE NO BRASIL.. 1

FIGURA 2. TOTAL ESTIMADO DE PACIENTES EM TRATAMENTO DIALÍTICO POR ANO NO BRASIL 2

FIGURA 3. NÚMERO DE TRANSPLANTES REALIZADOS NO BRASIL DESDE 2006 A 2018..... 13

FIGURA 4. FLUXOGRAMA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO GRUPO 1.... 31

FIGURA 5. SOBREVIDA EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL - GRUPO 1.....35

FIGURA 6. SOBREVIDA EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL E VARIÁVEIS ESTUDADAS - GRUPO 1.....43

FIGURA 7. SOBREVIDA EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL E COMORBIDADES - GRUPO 1.....46

FIGURA 8. SOBREVIDA EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL E NÚMERO DE COMORBIDADES 47

FIGURA 9. SOBREVIDA GERAL - LISTA DE ESPERA VERSUS. TRANSPLANTE RENAL - GRUPO 1 49

FIGURA 10. SOBREVIDA DOS PACIENTES E TIPO DE TRATAMENTO RECEBIDO - GRUPO 1 50

FIGURA 11. SOBREVIDA DOS PACIENTES SEM COMORBIDADES. LISTA DE ESPERA VERSUS TRANSPLANTE RENAL. 52

FIGURA 12. RISCO DE MORTE PARA TRANSPLANTE RENAL VERSUS. LISTA DE ESPERA EM PACIENTES SEM COMORBIDADES 53

FIGURA 13. SOBREVIDA DO TRANSPLANTE RENAL VERSUS LISTA DE ESPERA PARA CADA COMORBIDADE..... 55

FIGURA 14. RISCO DE MORTE TRANSPLANTE RENAL VERSUS LISTA DE ESPERA PARA PACIENTES COM E SEM COMORBIDADES... 57

FIGURA 15. ÍNDICE PARA ÓBITO EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL EM 3 ANOS. 61

FIGURA 16. FLUXOGRAMA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO GRUPO 2. 63

FIGURA 17. SOBREVIDA EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL - GRUPO 2..... 67

FIGURA 18. SOBREVIDA EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL E VARIÁVEIS ESTUDADAS – GRUPO 2. 72

FIGURA 19. SOBREVIDA EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL E COMORBIDADES - GRUPO 2..... 74

FIGURA 20. SOBREVIDA GERAL - LISTA DE ESPERA VERSUS. TRANSPLANTE RENAL – GRUPO 2..... 75

FIGURA 21. SOBREVIDA DOS PACIENTES E TIPO DE TRATAMENTO RECEBIDO – GRUPO 2..... 76

FIGURA 22. VALIDAÇÃO DO ÍNDICE PARA OBITO EM LISTA DE ESPERA PARA TRANSPLANTE RENAL EM 3 ANOS – GRUPO 2.....78

SUMÁRIO

1 INTRODUCÃO 1

1.1 Situação atual da Doença Renal Crônica..... 1

1.2 Transplante Renal e mortalidade 4

1.3 Avaliação do candidato a transplante renal..... 8

1.4 Situação do transplante renal no Brasil..... 12

1.5 Sistema de distribuição de órgãos no Brasil 14

2 OBJETIVOS 18

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO..... 18

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS..... 18

3 METODOLOGIA..... 19

3.1 TIPO DE ESTUDO..... 19

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO..... 19

3.2.1 Critérios de inclusão 19

3.2.2 Critérios de exclusão 19

3.3 CASUÍSTICA..... 20

3.3.1 Critério de seleção..... 21

3.4 VARIÁVEIS ANALISADAS..... 22

3.5 TEMPO DE SEGUIMENTO 24

3.6 ANÁLISE DOS RESULTADOS 25

3.6.1 Benefício do transplante renal versus lista de espera para pacientes sem comorbidades 27

3.6.2 Benefício do transplante renal versus lista de espera para todos os pacientes e para cada comorbidade..... 27

3.6.3 Índice de mortalidade dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante renal..... 28

4 RESULTADOS 30

4.1 GRUPO 1 30

4.1.1 População avaliada 30

4.1.2 Desfecho no momento da avaliação final 34

4.1.3 Fatores de risco para óbito em lista de espera 35

4.1.4 Sobrevida dos pacientes em lista de espera para transplante renal 41

4.1.5 Benefício do transplante versus manutenção em lista de espera. 49

4.1.6 Índice de morte em lista de espera 58

4.2 GRUPO 2 62

4.2.1 População avaliada 62

4.2.2 Desfecho no momento da avaliação final 66

4.2.3 Fatores de risco para óbito em lista de espera 67

4.2.4 Sobrevida dos pacientes em lista de espera para transplante renal 71

4.2.5 Benefício do transplante versus manutenção em lista de espera. 75

4.2.6 Validação do Índice de morte em lista de espera 77

5 DISCUSSÃO 80

6 CONCLUSÕES 91

7 REFERENCIAS 92

Andrade-Izquierdo AV. *Modelo objetivo para avaliação da sobrevida dos pacientes com doença renal crônica inscritos em lista de espera para transplante renal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) apresentam várias comorbidades, que podem aumentar o risco de morte tanto em lista de espera como após o transplante renal. O objetivo principal do presente estudo foi determinar o impacto das comorbidades mais importantes e prevalentes nos pacientes com DRC modificando o benefício do transplante comparado à manutenção em lista de espera em curto e longo prazo. Os objetivos secundários foram: 1) comparar a sobrevida dos pacientes em lista de espera por faixa etária, comorbidades e tipo de tratamento, 2) determinar os fatores de risco para morte em lista de espera, 3) elaborar e validar um índice para avaliar o risco de morte dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante renal. **MATERIAL E MÉTODOS:** dados dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante renal no Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clinicas da Universidade de São Paulo, no período compreendido entre 01 de janeiro de 2007 até 31 de dezembro de 2016, separados em dois grupos, foram analisados retrospectivamente. Análises estatísticas convencionais foram realizadas. Regressão de COX uni e multivariada com intervalo de confiança (IC) de 95% foi realizada para determinar o risco inicial e em longo prazo de morte após a exposição ao transplante renal comparado com a manutenção em lista de espera. Esta análise foi realizada para todos os pacientes e para cada comorbidade estudada. Para a elaboração do índice de morte em lista de

espera foi utilizado regressão logística com IC de 95%. **RESULTADOS:** 1692 pacientes do grupo 1 e 1578 pacientes do grupo 2 foram estudados. Pacientes com Diabetes Mellitus (DM), doença arterial coronariana (DAC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresentam diferentes riscos de morte inicial após o transplante e tempos diferentes para igualar o risco à lista de espera, entretanto, todos acabam com risco reduzido a longo prazo após o transplante renal, evidenciando o benéfico do transplante nestas comorbidades. A sobrevida dos pacientes em lista de espera se reduz progressivamente ao longo do seguimento, pacientes com idade >60anos e com as seguintes comorbidades: DM, ICC e DAC, apresentam menor sobrevida em lista de espera nos dois grupos do estudo. O índice para morte em lista de espera foi criado e validado com a combinação de quatro variáveis clinicas: idade, ICC, DM e DAOP, mostrando-se eficaz em predizer a probabilidade de morte em 3 anos. **CONCLUSÕES:** A utilização das ferramentas aqui apresentadas poderão servir como estratégias objetivas para quantificar e esclarecer o risco individual no momento de listar um paciente e discutir sobre as melhoras opções terapêuticas no momento da oferta do órgão.

Descritores: Transplante de rim; Mortalidade; Doença renal crônica; Comorbidade; Fatores de risco; Sobrevida.

Andrade-Izquierdo AV. *Model for survival assessment of patients with end stage renal disease on the waitlist for kidney transplantation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

BACKGROUND: Patients with End Stage Renal Disease (ESRD) have several comorbidities, which may increase the risk of death both on the waitlist and after kidney transplantation (KTx). The main objective of the present study was to determine the impact of the most important and prevalent comorbidities on the benefit of KTx over remaining on the waitlist, in a short and long-term of follow-up. Secondary objectives were: 1) to compare waitlist survival by age, comorbidities and type of treatment, 2) to determine risk factors for death on the waitlist, 3) to develop and validate a score to predict the probability of death on the waitlist. **MATERIAL AND METHODS:** data from patients enrolled on the waitlist for KTx on the Renal Transplant Service of Hospital das Clínicas, of São Paulo University from January 1, 2007 to December 31, 2016, separated into two groups, were retrospectively analyzed. Conventional statistical analyzes were performed. Univariate and multivariate COX regression with 95% confidence interval (CI) was performed to determine the initial and long-term risk of death after time-varying exposure to KTx. Such analyses were performed for all patients and for each comorbidity group of patients. Logistic regression was used in order to develop the score for probability of death on the waitlist. **RESULTS:** 1692 patients from group 1 and 1578 patients from group 2 were studied. Patients with Diabetes Mellitus (DM), Congestive heart failure (CHF), Coronary artery disease (CAD) and Peripheral vascular disease (PVD), have different initial risk of death after transplantation and different times for equal

risk. Finally, they all ended-up with a reduced long-term risk throughout the study period, highlighting the benefit of transplantation in patients with these comorbidities. The survival on the waitlist was reduced progressively throughout the follow-up. Patients older than 60 years and with the following comorbidities: DM, CHF and CAD, had lower waitlist survival in the two study groups. The score for death on the waitlist was created and validated by combination of four clinical variables: age, CHF, DM and PVD, being effective in predict the probability of death at 3 years. **CONCLUSIONS:** The use of these results could help to quantify and clarify the individual risk of death when wait-listing a patient and were useful when counseling patients about their treatments options at the time of organ offer.

Descriptors: Kidney transplantation; Mortality; Chronic kidney disease; Comorbidity; Risk factors; Survival.

1 INTRODUCÃO

1.1 Situação atual da Doença Renal Crônica

A prevalência de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) no mundo vem aumentando progressivamente[1-5]. Em 2016, a prevalência de pacientes com DRC em diálise nos Estados Unidos da América (EUA) teve aumento de 21.000 casos por ano, o que representa um aumento de 3% desde 2015 e 86% desde 2010[2,3]. Situação similar acontece na Europa, onde os dados do último registro anual da Associação Renal Europeia e da Associação Europeia de Transplante e Diálise (ERA-EDTA) mostraram um aumento na prevalência de 801 pacientes por milhão de população (pmp) em 2015 para 823 pmp em 2016[4].

No Brasil, esta realidade não é diferente, a prevalência estimada de pacientes com DRC estádio V foi de 596 pmp em 2016, aumentando para 640 pmp em 2018 (Figura 1)[5].

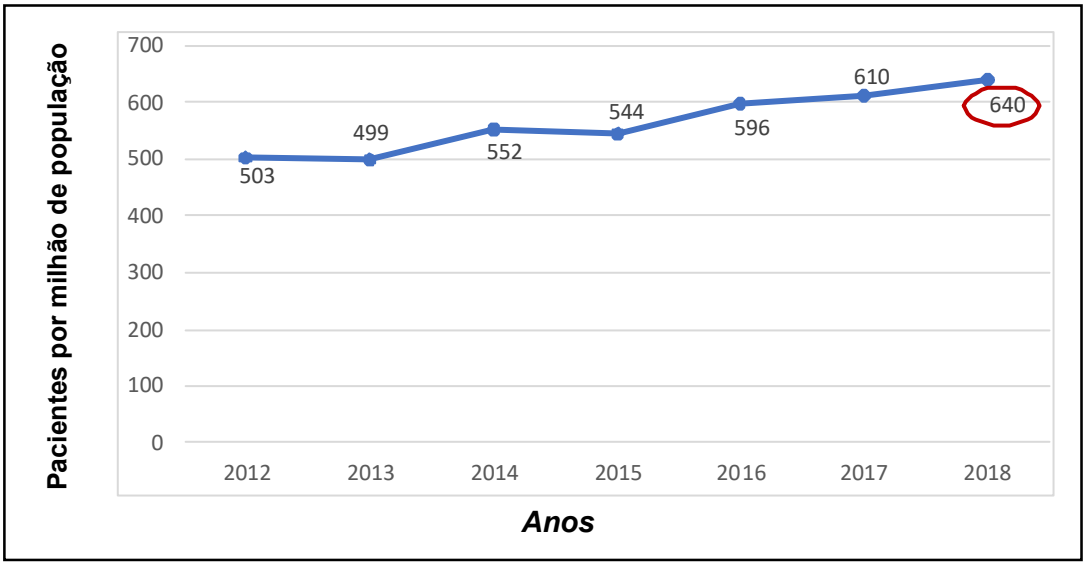


FIGURA 1. *Taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise no Brasil. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2018[5].*

Em números absolutos, a população em diálise no Brasil aumentou de 92.091 em 2010 para 112.004 em 2014 e 133.464 em 2018 mostrando um aumento ao redor de 15% nos últimos anos (Figura 2)[5].

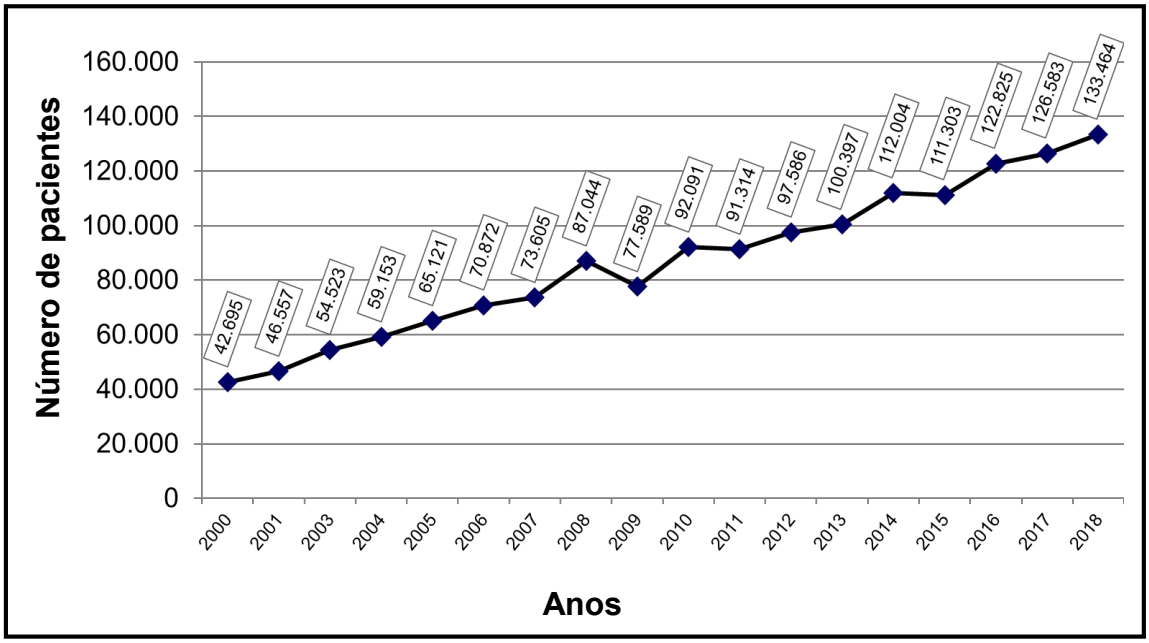


FIGURA 2. *Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano no Brasil. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2018[5].*

Este aumento progressivo de pacientes com DRC com necessidade de terapia renal substitutiva está diretamente relacionado ao aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como o Diabetes Mellitus (DM) e hipertensão arterial sistema (HAS)[9], doenças intimamente relacionadas ao aumento na expectativa de vida da população, assim como outros fatores como obesidade e sedentarismo[10].

Os dados da Organização das Nações Unidas (ONU) demonstram um crescimento populacional mundial de cerca de 50% (para 9 bilhões de habitantes) até o ano de 2050. No mesmo período, a população acima de 60 anos apresentará um aumento de 350%, principalmente nos países em desenvolvimento[11].

Conforme dados da ERA – EDTA no ano de 2016, a incidência de DRC na Europa foi de 121 pmp. Sendo que indivíduos entre 65 e 74 anos constituíram 25% da população em diálise e pacientes com idade superior a 75 anos constituíam 27%[4]. Nos EUA a população idosa em diálise, é ainda maior com presença de 33.641 pacientes entre 65 e 74 anos e 28.470 indivíduos com idade superior a 75 anos[3]. No Canadá, já em 2003, 54% dos pacientes incidentes em diálise apresentavam idade superior a 65 anos[12].

No Brasil, o número estimado de pacientes que iniciaram tratamento dialítico em 2018 foi de 42.546, correspondendo a uma incidência de 204 pmp, sendo que, atualmente, 35% dos pacientes em diálise apresentam mais de 60 anos de idade, e 12,8% destes possuem mais de 75 anos[5]. Estima-se que, nos próximos anos, este número de pacientes continue em aumento exponencial.

A escolha do tratamento para pacientes com DRC estádio V depende de diversos fatores, como a idade, doença de base, aspectos sociais, nível educacional, acesso ao sistema de saúde e disponibilidade de centros de diálise peritoneal, hemodiálise e hospitais credenciados para realização de transplantes[1].

A associação entre modalidade do tratamento e mortalidade tem sido bem estabelecida[13]. Existem evidências de melhores resultados na sobrevida dos pacientes em diálise peritoneal (DP) comparados àqueles em hemodiálise convencional (HD), principalmente entre pacientes jovens[1,14-16].

Alguns estudos têm demonstrado também que a DP é superior em termos de custo-efetividade quando comparada à HD[1], fato que justificaria um aumento desta modalidade de tratamento. Entretanto, Jain *et al*.[16], reportaram

uma redução na prevalência deste método na população dos Estados Unidos, de 20,6% para 15,3% entre os anos de 1997 e 2008. De igual forma, na Europa, foi reportado uma redução na prevalência de DP de 65,7 pmp em 2007 para 57 pmp em 2012[1].

Segundo os dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, (SNB) de 2018, 89,9% dos pacientes portadores de DRC estão em programa de hemodiálise convencional e apenas 7,7% em diálise peritoneal[5].

Finalmente quanto a transplante renal, no país somente 22% dos pacientes em diálise estão inscritos em lista de espera para transplante renal, o que representa um total de 29.545 pacientes ativos em lista de espera[5].

1.2 Transplante Renal e mortalidade

Para a maioria dos pacientes com doença renal estádio V, o transplante renal mostra benefício na sobrevida, custo-efetividade e na qualidade de vida quando comparado à diálise[17].

Existe um risco aumentado de morte precoce no período pós-transplante renal (nos primeiros 6 meses) quando comparado aos pacientes que permaneceram em lista de espera[8,17]. Este risco pode estar associado a fatores relacionados à cirurgia, imunossupressão, qualidade do órgão recebido, idade e fatores de risco do receptor[18].

Ao contrário da maior mortalidade no período inicial do transplante, a sobrevida dos pacientes transplantados em longo prazo é maior comparada à dos pacientes em diálise que esperam em lista para transplante, mesmo nos subgrupos de receptores idosos e diabéticos[19,20].

Por outro lado, a mortalidade dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante renal é de 6,3 por 100/pacientes/ano, menor quando comparado aos pacientes em diálise que não estão inscritos e que apresentam uma mortalidade de 16,1 por 100/pacientes/ano[21].

O aumento da incidência de pacientes em diálise, maiores taxas de sobrevida e a discrepância entre o número de candidatos a transplante e doadores, tem proporcionado um crescimento no número de transplantes com doadores de critério expandido. Em 2002 este fato alterou as políticas de alocação nos EUA, sendo necessário, a partir deste ano, que os candidatos a transplante consistissem ou não receber um órgão de doador de critério expandido[22].

Neste contexto alguns estudos foram desenvolvidos. Em 2005, Merion e*t al.*[8], avaliaram a mortalidade de pacientes transplantados com doadores de critério expandido comparados àqueles classificados como “tratamento padrão”, considerados neste grupo pacientes em diálise ou pacientes transplantados com doador padrão. O estudo mostrou que o risco de morte dos pacientes transplantados com doador de critério expandido foi 5,2 vezes superior nas primeiras semanas após o transplante, porém este risco se reduz progressivamente igualando-se ao grupo de tratamento padrão em 33 semanas e apresentando menor risco após este período.

Pacientes com DM, Nefroesclerose hipertensiva e os receptores com idade superior a 60 anos, embora de maior risco, também apresentaram menor risco de morte em longo prazo, comparados àqueles em “tratamento padrão”.

Pacientes com doença renal estádio V geralmente apresentam comorbidades, como DM, HAS e doenças cardiovasculares[23]. Estas comorbidades podem aumentar o risco de morte tanto em lista de espera quanto após o transplante renal[24].

Vários pesquisadores avaliaram a sobrevida de pacientes com comorbidades em diálise, em lista de espera e após o transplante renal[25,26], ou em populações específicas, como diabéticos e idosos. No entanto, a combinação de comorbidades do paciente no momento da inscrição em lista de espera, modificando o benefício do transplante, em curto e em longo prazo, não está bem elucidada. Esta ausência de informação é maior em países da América Latina[27].

O benefício do transplante na população jovem em diálise tem sido bem estabelecido, no entanto, com o aumento da prevalência da população idosa em diálise, é evidente a necessidade de avaliar a indicação do transplante neste grupo, pois, além da idade, a presença de comorbidades podem comprometer o real benefício do transplante.

Gill *et al.*[7], avaliaram o risco de mortalidade precoce e o tempo transcorrido para se obter igual risco de morte em receptores com idade superior a 65 anos classificados conforme o risco cardiovascular e o tipo de doador, comparados a pacientes com similar risco cardiovascular que permaneceram em lista para transplante renal. Os resultados mostraram que

existe um risco aumentado de óbito nos primeiros dias após o transplante, e que o tempo para igualar o risco de morte está relacionado ao tipo de doador e ao risco cardiovascular dos pacientes avaliados.

O transplante renal com doador vivo demonstrou uma redução imediata do risco de morte comparado aos pacientes em lista de espera nos três grupos estudados. No entanto, o transplante com doador padrão apresentou menor risco após os 90 dias nos três grupos. O risco de morte com doador de critério expandido para pacientes com alto risco cardiovascular permaneceu elevado até o sétimo mês após o transplante renal. Estes dados sugerem que o transplante com doador vivo em pacientes com idade superior a 65 anos e elevado risco cardiovascular poderia ser uma estratégia para melhorar a sobrevida destes pacientes.

Outro estudo publicado por Sorensen *et al.*[28], demonstrou que, pacientes com idade superior a 65 anos e maior número de comorbidades, avaliados pelo índice de Comorbidades de Charlson no momento da inscrição em lista, tem menor possibilidade de serem transplantados, porém, quando transplantados, o risco de morte em longo prazo é menor comparado aos pacientes com a mesma idade e comorbidades que permaneceram em lista de espera. Outros três estudos também evidenciaram resultados favoráveis em longo prazo para o transplante em receptores idosos[19,29,30].

Em contrapartida, Kauffman *et al.*[31] demonstraram que os pacientes com idade superior a 60 anos e presença de comorbidades como DM, doença arterial coronariana (DAC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam maior mortalidade em 365 dias após o transplante quando

comparados aos pacientes com similares comorbidades que aguardaram em lista de espera, evidenciando falta do benefício do transplante no primeiro ano para pacientes com estas três comorbidades.

A maioria dos pacientes em tratamento dialítico, crê que o transplante não irá resolver somente a doença renal, mas também outros agravos à saúde que posam apresentar. Esta situação acontece porque os pacientes, em geral, desconhecem o risco de morte após o transplante, assim como o verdadeiro impacto de suas comorbidades no desfecho do transplante. Desta forma, sua "autonomia" para decidir sobre esta terapêutica acaba sendo comprometida[32].

Diante destes dados, é indiscutível a necessidade de avaliar minuciosamente os candidatos a transplante renal em nosso meio, visando o potencial benefício deste tipo de tratamento, principalmente em indivíduos idosos e com múltiplas comorbidades.

1.3 Avaliação do candidato a transplante renal

Existem várias diretrizes sobre a avaliação para pacientes com DRC candidatos a transplante renal[33-38], em relação ao momento adequado para inscrição em lista de espera, triagem infecciosa e neoplásica, avaliação cardiovascular e das comorbidades, investigação da doença de base e doenças hereditárias, assim como, avaliação de patologias urológicas que possam interferir no desfecho do transplante.

Em 2005, a *Canadian Society of Transplantation* publicou diretrizes para avaliação dos candidatos a transplante renal, recomendando que, os pacientes com previsão de início de diálise nos próximos 12 meses, devessem ser

encaminhados para avaliação pelo centro transplantador, visto que, o transplante renal preemptivo seria o tratamento ideal para pacientes com DRC. Estas diretrizes contemplam tanto avaliações clínicas como psicossociais, enfatizando questões como a má adesão, uso de drogas ilícitas e presença de doenças psiquiátricas não controladas como contraindicações absolutas ao transplante[12].

A idade, o histórico de DM e antecedente de DAC ou doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) são fatores conhecidos que podem aumentar a mortalidade por causa cardiovascular após o transplante[34] e que devem ser investigados ativamente nestes pacientes. Por outro lado, de 37 a 53 % dos pacientes com DRC assintomáticos tem pelo menos 1 artéria coronária com estenose de 50% ou mais[23,39,40]. Este fato justifica a realização de investigação invasiva para reduzir os eventos adversos cardiovasculares que possam interferir no desfecho pós-transplante. Em pacientes com idade superior a 50 anos e antecedente de DAC, assim como em pacientes diabéticos é recomendada a realização de cateterismo cardíaco e, quando necessária, revascularização miocárdica, na avaliação prévia ao transplante[34,41-43].

A principal dificuldade na avaliação dos candidatos a transplante renal ocorre em indivíduos com idade superior a 60 anos, fato que tem levantado uma série de questionamentos na comunidade transplantadora sobre o real benefício do transplante nesta população.

Algumas diretrizes consideram que os pacientes com expectativa de vida menor do que 5 anos não deveriam ser considerados candidatos para o transplante[38]. Outros estudos afirmam que pacientes com idade avançada associado a comorbidades como DM e doenças cardiovasculares são menos

susceptíveis a serem inscritos em lista para transplante devido aos menores benefícios em relação a sobrevida esperada neste grupo de pacientes[44]. Em diversos países não existe limite de idade na avaliação para transplante renal, a exemplo do Reino Unido, onde os pacientes são avaliados baseados em critérios como índice de massa corporal, fatores de risco cardiovasculares e fatores sorológicos, independentemente da idade[45].

Nos EUA, 46% dos pacientes maiores de 65 anos candidatos a transplante, nunca foram transplantados, pois morreram em lista ou foram retirados devido à condição clínica desfavorável para transplante[46].

A indicação do transplante não pode ser baseada somente na idade e sim, na avaliação de vários fatores, principalmente a presença de comorbidades e fatores importantes como índice de fragilidade[47]. Estudos recentes têm demonstrado que a combinação destes dois fatores seria uma estratégia adequada para avaliar este grupo de indivíduos[48].

Os pacientes em diálise têm elevados índices de fragilidade, e a prevalência aumenta com a idade. De acordo com um estudo realizado por Johansen *et al.*[49], 44% dos pacientes em diálise com idade inferior a 40 anos apresentaram os critérios de fragilidade, em comparação a 78% dos pacientes com 70 anos ou mais. O índice de fragilidade é um fator preditor significativo de hospitalização e mortalidade em pacientes em diálise[50], e foi associado também ao aumento da função retardada do enxerto, re-hospitalização precoce e morte após o transplante renal em receptores de todas as idades[51].

Vários estudos foram desenvolvidos com o objetivo de predizer a sobrevida dos pacientes candidatos a transplante e propor condutas clínicas

para otimizar a avaliação destes pacientes[52-56]. No entanto, além de desenvolver melhores critérios na avaliação das condições clínicas como um todo, se faz necessário individualizar determinados grupos de maior risco, como indivíduos diabéticos e idosos.

Além dos fatores relacionados ao receptor, fatores importantes relacionados ao doador como a disponibilidade de órgãos de doador falecido e a sobrevida do enxerto também devem ser considerados.

Em 2009, Rao *et al* [57] publicaram o estudo *The Kidney Donor Risk Index* (KDRI), um modelo que calcula o risco de perda do enxerto para transplantes com doadores falecidos incluindo 14 fatores relacionados ao doador e ao transplante, permitindo classificar os rins de doadores falecidos em cinco quintis. Desta forma, o KDRI mais alto (1,45) apresenta uma sobrevida do enxerto em 5 anos de 63% comparado com 82% e 79% nos dois quintis KDRI mais baixos (0,49 - 0,79, e 0,79 - 0,96 respectivamente). Atualmente este índice consiste em uma ferramenta adicional útil para equipe médica e pacientes no momento da tomada de decisão sobre a qualidade do órgão ofertado.

Outros conceitos importantes a serem analisados são as percepções da comunidade sobre a necessidade da doação, a adequação da infraestrutura nos centros transplantadores e estrutura econômica na prestação de cuidados à saúde com o intuito de beneficiar à maioria da população[35].

Neste contexto, em estudo desenvolvido no Canadá, considerou que alguns princípios são pertinentes na avaliação dos pacientes a serem inscritos em lista para transplante renal: a autonomia, a não maleficência e o

utilitarismo[32]. Considera-se a autonomia como a exclusão dos pacientes que optam por não serem submetidos a um transplante; a não maleficência, como a exclusão de pacientes nos quais a cirurgia e/ou a imunossupressão podem causar maior dano do que benefício, e o utilitarismo como a exclusão de pacientes que não se beneficiariam com o transplante, dando preferência àqueles que são susceptíveis a este benefício estendendo, deste modo, o benefício à sociedade.

Finalmente, a decisão de inscrever pacientes em lista de espera para transplante renal deve envolver estes múltiplos fatores clínicos e psicossociais complexos tanto do doador como do receptor, que devem ser individualizados para cada paciente e avaliados pela equipe multidisciplinar do centro transplantador[58].

1.4 Situação do transplante renal no Brasil

O número de transplantes renais no Brasil, apresentou um aumento progressivo até 2014, porém, após este ano, houve uma redução no número de transplantes realizados no país, seguido a uma estabilização entre 2017 e 2018, conforme mostrado na figura 3[6].

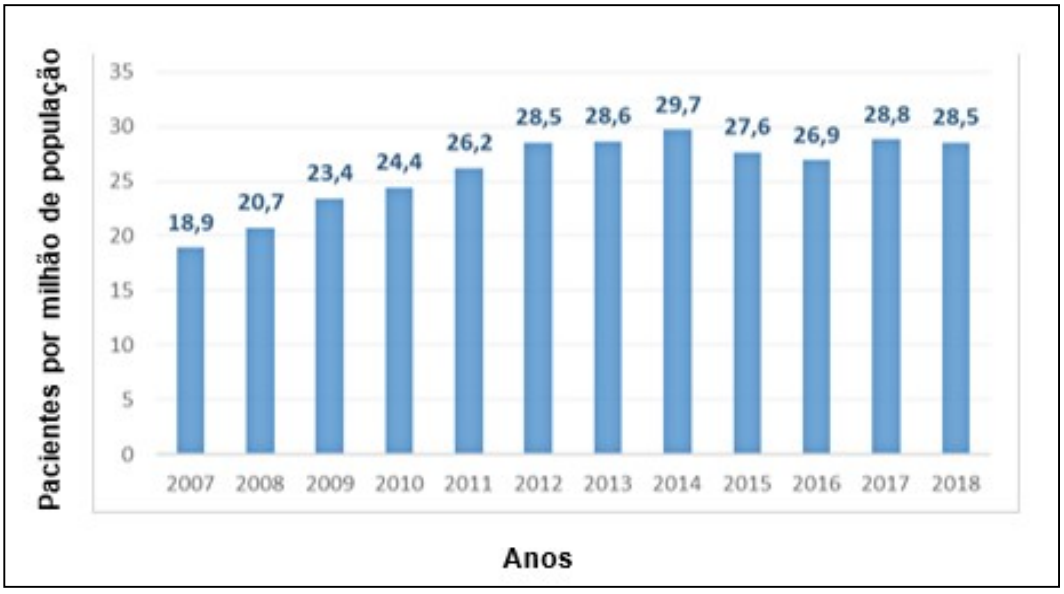


FIGURA 3. *Número de transplantes realizados no Brasil desde 2006 a 2018.* Asociação Brasileira de Transplante de Orgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, 2019[6].

Em números absolutos, no último ano foram realizados 5.929 transplantes no país, sendo 80% destes com doador falecido. Somente no estado de São Paulo foram realizados 2.095 transplantes no último ano, correspondendo a 35,33% dos transplantes realizados no país[6].

Apesar do elevado número de transplantes, a necessidade estimada de transplantes no país no último ano foi de 12.460, mais do que o dobro do número de transplantes realizados neste mesmo ano[6].

No Serviço de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram realizados 188, 194 e 189 transplantes renais nos anos de 2016, 2017 e 2018, respectivamente. Dos transplantes realizados neste período, 39 (21%), 50 (26%) e 43 (23%) pacientes, respectivamente, apresentavam idade superior a 60 anos.

No último levantamento realizado em 2015 em nosso centro, a taxa de mortalidade precoce, definida como ocorrência de óbito em período inferior a 3

meses pós–transplante, foi de 3,5%, sendo mais frequente em pacientes diabéticos, com longo tempo em lista para transplante, (média de 52 meses), receptores de rim de doador falecido, pacientes submetidos a internação prolongada, definida como superior a 7 dias após o transplante e indivíduos que receberam outro órgão sólido além do rim transplantado[59].

Até o momento, todos os estudos publicados, são recomendações baseadas em índices internacionais com populações muito diferentes da brasileira. No Brasil, apesar do alto número de transplantes realizados, não existe nenhuma publicação sobre o verdadeiro benefício do transplante em nossa população, assim como não existe um índice ou análise objetiva que otimize a toma de decisões em relação ao tratamento mais adequado para pacientes com DRC.

1.5 Sistema de distribuição de órgãos no Brasil

Atualmente o sistema de distribuição de órgãos no Brasil é baseada na Lei Federal nº. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante, e a Portaria nº. 2.600, de 21 de outubro de 2009 publicada no Diário Oficial da União que dispõe a respeito da distribuição de órgãos na lista de espera para transplante renal: *"A seleção dos potenciais receptores para fins de transplante de rim será processada mediante identidade no sistema ABO e por exame de histocompatibilidade, avaliadas as incompatibilidades no sistema HLA entre doador e receptor"*[60,61].

De forma que, são atribuídas diferentes pontuações dependendo do número de incompatibilidades no sistema HLA apresentados entre o doador e o receptor (Quadro 1).

Lócus	Número de Incompatibilidades	Pontos atribuídos
Lócus DR	0	10
	1	5
	2	0
Lócus B	0	4
	1	2
	2	0
Lócus A	0	1
	1	0,5
	2	0

QUADRO 1. Pontuação em lista de espera – incompatibilidades HLA. *Ministério da Saúde. Portaria No. 2.600, de 21 de outubro de 2009*[61].

Caso ocorra empate na pontuação HLA entre 2 ou mais potencias receptores, estes serão reclassificados de acordo com os critérios do tempo de espera para o transplante e data do início da diálise. Para os potenciais receptores que não realizam diálise, será considerada a data da inscrição na Central de Transplantes. Nestes casos se procederá conforme mostrado no quadro abaixo[61].

Variáveis	Critério	Pontos atribuídos
Tempo de espera	Até o primeiro ano	1
	Primero ano completo de espera	1
	Cada ano subsequente de espera	0,5 (até 5 pontos)
Hipersensibilizados	Painel = ou >80%	4
	Painel entre 50 - 79%	2
Outros	Receptor < 18 anos	4
	Diabetes tipo 1 e tipo 2	3
	Nefrectomia prévia por doação	10

QUADRO 2. Pontuação em lista de espera em caso de empate na pontuação HLA. *Ministério da Saúde. Portaria No. 2.600, de 21 de outubro de 2009*[61].

. O artigo 57 da Portaria No. 2.600, afirma que, ocorrendo a existência de um ou mais potenciais receptores com zero incompatibilidades para o mesmo doador, será considerada apenas a compatibilidade no sistema ABO e terá prioridade o receptor que estiver priorizado ou inscrito para transplante duplo.

É considerado critério de urgência a iminência de impossibilidade técnica total e permanente para obtenção de acesso para a realização de qualquer das modalidades de diálise[61].

A Resolução SS–114, de 29 de setembro de 2014, dispõe sobre a estrutura organizacional e operacional do Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo, que mantém as mesmas pontuações dependendo do número de incompatibilidades no sistema HLA apresentada pela regulamentação nacional (Quadro 1 e 2), com a diferença que o antecedente de nefrectomia prévia para doação intervivos no Estado de São Paulo é critério de priorização[62].

Desta forma, o sistema nacional de transplante estabelece que todos os pacientes que aguardam o transplante renal tenham a mesma possibilidade de receber um transplante de órgão, independentemente da idade e comorbidades[63].

O sistema de distribuição de órgãos vigente no país, ao levar em consideração unicamente as compatibilidades HLA e não caraterísticas como a idade do receptor versus idade do doador ou a presença de comorbidades, está infringindo como os critérios de não maleficência e utilitarismo. Mesmo a autonomia pode ser questionada uma vez que, em geral a decisão do receptor em submeter-se ao transplante não leva em consideração suas reais

probabilidades de sobrevida, simplesmente porque estas são desconhecidas pelos médicos e pacientes.

Por todo o exposto acima, é importante avaliar as variáveis dos nossos pacientes que se apresentam para realização de transplante renal e determinar o impacto das comorbidades mais importantes na modificação do benefício na sobrevida do transplante versus a manutenção em lista de espera em curto e longo prazo de acompanhamento.

De igual forma a elaboração de um índice prognóstico local é fundamental para ajudar o centro transplantador na avaliação do candidato a transplante e auxiliar sua indicação individual, assim como aprimorar o destino dos órgãos oferecidos e obter maior benefício para a sociedade.

Os resultados apresentados neste estudo são baseados em dados da população do Serviço de Transplante Renal do HC-FMUSP, porém certamente refletem a realidade nacional e permitem demonstrar a necessidade de adotar novos critérios na distribuição de órgãos no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar o impacto das comorbidades mais importantes e prevalentes nos pacientes com DRC modificando o benefício do transplante comparado à manutenção em lista de espera em curto e longo prazo.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar a sobrevida dos pacientes em lista de espera por faixa etária, comorbidades e tipo de tratamento: manutenção em lista de espera, transplante com doador vivo ou transplante com doador falecido.
- Determinar os fatores de risco para mortalidade em lista de espera para transplante renal.
- Elaborar e validar um índice para avaliar o risco de morte dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante renal.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo retrospectivo observacional que analisou os dados de prontuário eletrônico (PE) dos pacientes que apresentaram anuência para inscrição em lista de espera para transplante renal no Serviço de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período entre 01 de janeiro de 2007 até 31 de dezembro de 2016.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo pacientes inscritos em lista de espera para transplante renal:

- Idade ≥ 18 anos;
- Ambos os gêneros.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo pacientes:

- Inscritos para transplante duplo (rim simultâneo a outro órgão).
- Inscritos para retransplante renal.

- Pacientes com transplante prévio de outro órgão.
- Pacientes com perda de seguimento e/ou que não foram localizados.

3.3 CASUÍSTICA

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1: pacientes que receberam anuência para inscrição em lista de espera para transplante renal no período compreendido entre 01 de janeiro 2007 até 31 de dezembro 2012. Neste grupo foram realizadas todas as análises estatísticas para cumprir os objetivos do estudo e, posteriormente, estes dados foram utilizados para elaboração do índice de mortalidade dos pacientes inscritos em lista de espera.

Grupo 2: pacientes que receberam anuência para inscrição em lista de espera para transplante renal no período compreendido entre 01 de janeiro 2013 até 31 de dezembro 2016. Neste grupo de pacientes foi realizada a validação do índice de mortalidade dos pacientes inscritos em lista de espera.

Com o intuito de garantir a veracidade das informações foi realizada uma revisão minuciosa dos dados clínicos de cada paciente no PE, assim como, dos resultados dos exames laboratoriais e radiológicos realizados.

3.3.1 Critério de seleção

O critério de seleção dos pacientes foi o evento *"anuência para transplante renal"*, conforme consta no PE do serviço, incluído por um médico nefrologista da equipe.

Em nosso centro, a avaliação dos receptores para transplante renal é realizada em algumas etapas, explicadas a seguir:

1. Os pacientes candidatos a transplante renal são encaminhados pelas clínicas de diálise para uma primeira consulta, que consiste em: anamnese, exame físico, avaliação de exames laboratoriais (bioquímicos e imunológicos) e de imagem, com o intuito de identificar as principais comorbidades e fatores de risco que poderiam interferir no transplante. Neste momento é realizada avaliação minuciosa do risco cardiovascular, a presença de neoplasias e resultados de sorologias. Ao final da avaliação, se o paciente for considerado de baixo risco e os exames não demonstrarem contraindicação, o médico dará anuência incluindo o evento *"Anuência para transplante renal"* e o paciente será encaminhado para inscrição na lista para transplante da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Caso contrário, serão solicitados exames complementares específicos, assim como avaliações por outros especialistas e equipe multidisciplinar como psicologia e serviço social.
2. Nas consultas consecutivas, o médico avaliará os resultados dos demais exames realizados, as avaliações multiprofissionais, assim como o risco-benefício do transplante e, se julgar em condições adequadas, procederá à inscrição do paciente em lista para transplante renal,

incluindo o evento *"Anuência para transplante renal"* no PE. Os casos considerados de alto risco são discutidos em reunião geral com toda equipe.

Desta forma, todos os pacientes que apresentarem o evento *"Anuência para transplante renal"* nos períodos acima mencionados, foram considerados aptos para realização do transplante e, portanto, incluídos no estudo, independentemente se os mesmos foram submetidos a transplante renal ou removidos da lista após a inscrição. Os pacientes que transplantaram em outros serviços, porém receberam anuência previamente em nosso centro nas datas mencionadas, também foram incluídos no estudo.

3.4 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram analisadas as seguintes variáveis:

Variáveis do receptor: idade, gênero, raça, índice de massa corporal (IMC), escolaridade, diagnóstico da doença de base, tipo de diálise, data de início da diálise, painel por anticorpos reativos contra painel (PRA), antecedente de tabagismo, presença das seguintes comorbidades: Diabetes Mellitus, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doença arterial obstrutiva periférica e acidente vascular cerebral.

Variáveis do transplante: data do transplante, tipo de doador e priorização.

Dados laboratoriais: sorologia e reação em cadeia da polimerase (PCR) para Hepatite B e Hepatite C, albumina, fósforo, Hormônio paratireoide, (PTH) e Vitamina D do receptor.

Para determinar os valores de normalidade destes exames foram utilizados os valores alvos preconizados pelo KDIGO[64,65] para pacientes com DRC.

As comorbidades analisadas foram assim definidas:

- **Insuficiência cardíaca congestiva (ICC):** ecocardiograma transtorácico com fração de ejeção de ventrículo esquerdo <45% ou ecocardiograma transtorácico com disfunção diastólica moderada ou severa.
- **Diabetes Mellitus (DM):** diagnóstico de DM tipo 1 ou DM tipo 2, independente do tratamento utilizado.
- **Doença arterial coronariana (DAC):** histórico de infarto agudo de miocárdio, revascularização miocárdica ou pacientes sintomáticos com lesão coronária >70% em uma ou mais artérias coronarianas.
- **Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP):** história de amputação causada por obstrução arterial ou sintomas de claudicação intermitente com estenose arterial >50% no doppler arterial de membros inferiores.
- **Acidente vascular cerebral (AVC):** história de acidente vascular cerebral isquêmico, hemorrágico e/ou ataque isquêmico transitório.
- **Hipertensão arterial sistêmica (HAS):** história de hipertensão arterial sistêmica primária ou secundária.

- **Hepatite B ou C:** sorologia positiva, confirmada por PCR para Hepatite B ou C.
- **Tabagismo:** histórico de tabagismo independentemente se ativo ou não no momento da avaliação.
- **Vasculopatia:** presencia de doença arterial coronariana, doença arterial obstrutiva periférica e/ou acidente vascular cerebral.

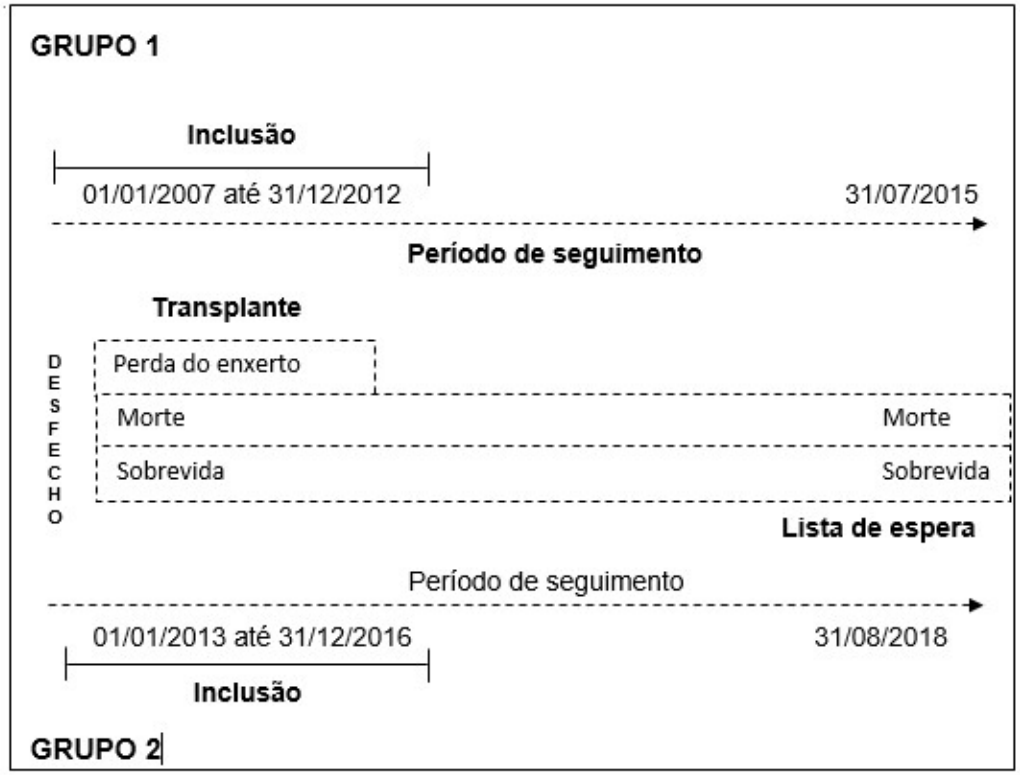
Devido à grande prevalência de pacientes com hipertensão arterial sistêmica, esta comorbidade foi incluída no grupo de pacientes sem comorbidades.

3.5 TEMPO DE SEGUIMENTO

Os pacientes do grupo 1 foram acompanhados até o dia 31/07/2015, os pacientes do grupo 2 foram acompanhados até 31/08/2018. Nos casos de pacientes que não tiveram nenhum retorno ambulatorial até a data acima mencionada para cada grupo, foi realizada uma pesquisa no site da secretaria de saúde do Estado de São Paulo, para verificar a data da última coleta do soro. Em caso de ausência desta informação, realizou-se contato telefônico com cada paciente, familiar e, em alguns casos, com a clínica de diálise com o intuito de verificar a situação clínica atual classificando-os em: paciente vivo, óbito ou transplante renal em outro centro.

Para determinar a sobrevida dos pacientes em lista de espera foi analisado o tempo transcorrido desde a inscrição em lista de espera, até a data do óbito, até a data do transplante ou até a data final de seguimento nos pacientes que permaneceram vivos em diálise.

Para determinar a sobrevida dos pacientes que transplantaram, foi analisado o tempo transcorrido desde a data do transplante, até a data de retorno a terapia renal substitutiva no caso dos pacientes com disfunção primaria do enxerto, assim como no caso dos pacientes que perderam o enxerto ao longo do seguimento. No caso dos pacientes que morreram após o transplante, foi considerada a data do óbito e nos pacientes que sobreviveram com enxerto funcionante, foi considerada a data final de seguimento (Quadro 3).



QUADRO 3. Casuística e tempo de seguimento dos pacientes incluídos no estudo.

3.6 ANÁLISE DOS RESULTADOS

A análise dos resultados foi realizada nos programas estatísticos SPSS software versão 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), SigmaPlot software versão 11.0 (Systat Software, Inc, San Jose, CA, USA) e R Studio software

versão 1.1.463. Um valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

Para determinar a distribuição das variáveis foi utilizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis continuas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IQ) devido a distribuição não normal dos dados.

Para identificar a relação entre óbito em lista de espera e as variáveis estudadas foi utilizado o teste de Qui-Quadrado para variáveis categóricas e o Teste de Kruskal-Wallis para as variáveis continuas.

Para determinar os fatores de risco para morte em lista de espera foram utilizados modelos de Regressão de COX univariado e multivariado, com Intervalo de confiança (IC) de 95%. Nas variáveis que não atenderam o pré-requisito de proporcionalidade dos riscos, foi realizada uma análise COX tempo dependente co-variando pelo período temporal de inversão dos riscos (detectado pelo gráfico de Kaplan-Meier). Variáveis com $p<0,1$ na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. O método de Backward-Wald foi utilizado para selecionar as variáveis que permaneceram significativas.

Nas tabelas serão apresentados os Hazard Ratio (HR) com seus respectivos IC de 95% e o valor do *p*.

3.6.1 Benefício do transplante renal versus lista de espera para pacientes sem comorbidades

Para comparar a sobrevida dos pacientes sem comorbidades que transplantaram e daqueles sem comorbidades que permaneceram em lista de espera, foi utilizada a curva de Kaplan-Meier (K-M) com o teste de Log RanK.

Devido ao grande número de pacientes sem comorbidades (incluídos pacientes com HAS), quatro intervalos de tempo foram definidos para determinar o risco de morte após o transplante (0-20; 21-45; 46-75 e >75 dias).

Regressão de COX com o evento transplante renal como uma co-variável de tempo foi utilizada; incluindo cada período de tempo como variável indicadora. Assim o HR para cada período, representa o risco de morte durante este período de tempo após o transplante renal versus permanecer em lista de espera.

As variáveis incluídas como co-variáveis para o modelo de regressão de COX foram: idade, raça, gênero do receptor e o tempo em diálise.

Para os outros grupos, essa estratificação no período de tempo não pode ser realizada devido ao menor número de pacientes em cada grupo.

3.6.2 Benefício do transplante renal versus lista de espera para todos os pacientes e para cada comorbidade

Algumas análises específicas foram realizadas. Em primeiro lugar, a sobrevivência foi analisada utilizando curvas de Kaplan-Meier para todos os pacientes e para cada comorbidade. Em segundo lugar, o tempo para igualar o risco de morte, foi determinado usando curvas de risco acumulativas. Desta

forma o tempo para igual risco foi evidenciado quando as curvas de risco acumulativas entre lista de espera e o transplante apresentavam a mesma derivada[66]. Finalmente, foi utilizado a modelo de regressão de COX multivariado para determinar o HR inicial e o HR a longo prazo com IC de 95%. Tais análises foram realizadas para todos os pacientes e para cada grupo de comorbidades.

As variáveis incluídas, como co-variáveis para estes modelos de regressão de COX, foram: idade do receptor, tempo de diálise e presença de outras comorbidades.

3.6.3 Índice de mortalidade dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante renal

Para a elaboração do índice de mortalidade dos pacientes em lista de espera, incluímos os pacientes com 3 anos ou mais de seguimento tanto no grupo 1 quanto no grupo 2 (incluindo os pacientes que morreram em lista de espera antes dos 3 anos). Com os pacientes do grupo 1, foi realizada análise por regressão logística multivariada para determinar os fatores que aumentam o risco de morte em lista de espera em 3 anos. Na análise multivariada foram incluídos a idade e as comorbidades analisadas, as outras variáveis não foram incluídas devido ao número de dados incompletos.

Para a elaboração do modelo final calculamos as probabilidades de morte em 3 anos usando a regressão logística acima mencionada, agrupamos os pacientes em quatro grupos baseado na distribuição pelo nível de

probabilidade de morte, assim: <15%, 16 - 25%, 26 - 40% e >40% e finalmente atribuímos um valor do índice para cada nível de probabilidade.

Finalmente foi realizada curva de sobrevida de Kaplan-Meier para determinar a sobrevida dos pacientes distribuídos por cada índice.

Para realizar a validação do índice nos pacientes do grupo 2. Cada paciente foi classificado conforme o perfil clinico apresentado e distribuídos pelos índices de 1 ao 4, seguindo a distribuição dos pacientes do grupo 1. Uma vez estabelecido o índice de cada paciente, foi realizado análise de sobrevida por curva de Kaplan-Meier.

4 RESULTADOS

4.1 GRUPO 1

4.1.1 População avaliada

Foram localizados 1.949 pacientes incluídos em lista de espera para transplante renal no período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012.

Mil setecentos trinta e um pacientes foram considerados elegíveis para o estudo, sendo excluídos posteriormente 18 pacientes que perderam o seguimento e não foram localizados e 21 pacientes com falta de dados necessários para análise.

Desta forma, 1.692 pacientes foram incluídos na primeira análise do estudo, conforme apresentado na Figura 4.

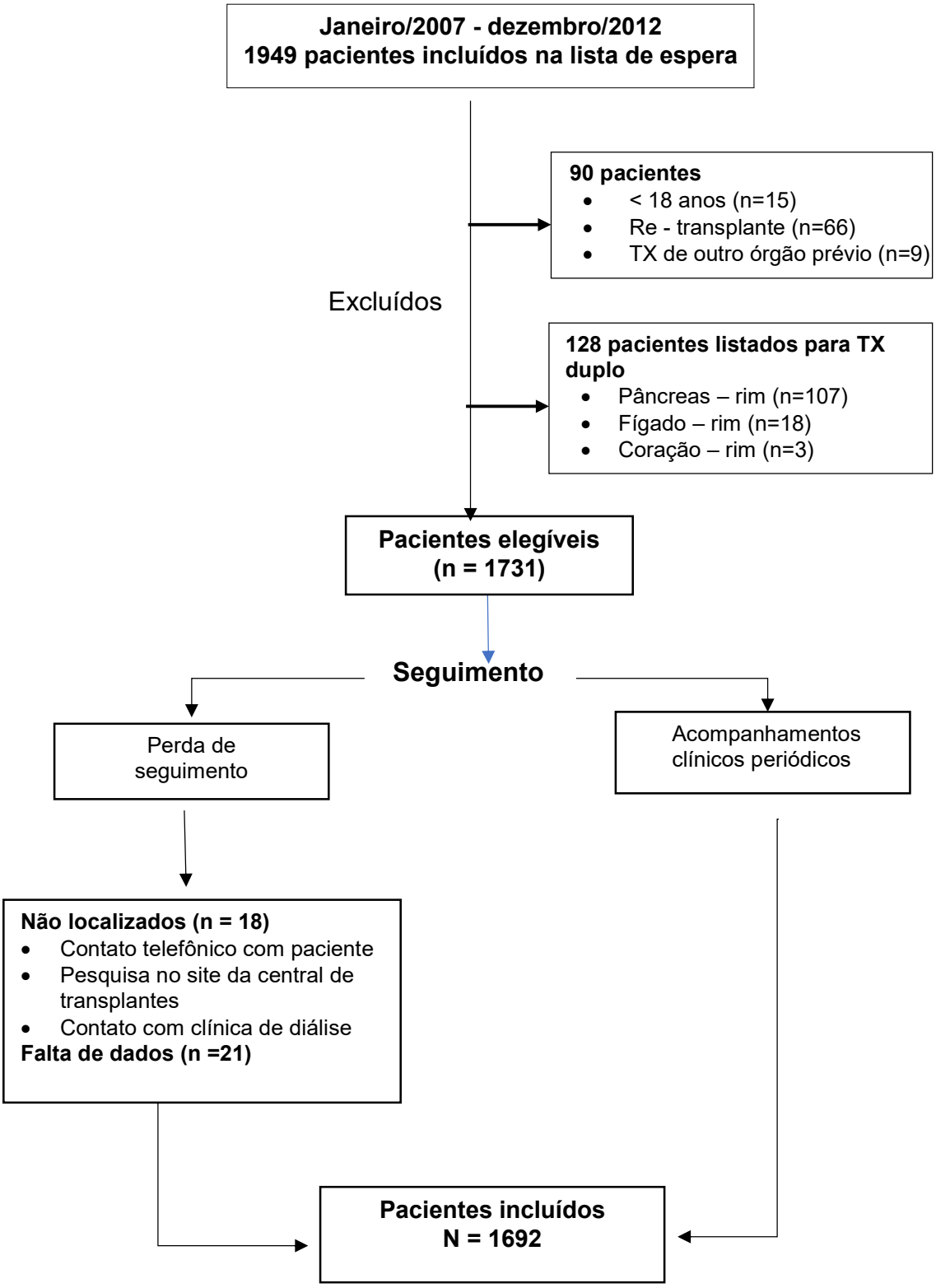


Figura 4. Fluxograma dos pacientes incluídos no Grupo 1. *Critérios de inclusão e exclusão.*

A tabela 1 mostra os dados descritivos dos pacientes incluídos no grupo 1.

Tabela 1. Características gerais - Grupo 1

Variável	Sem dados N (%)	N total= 1692 N (%)
Idade, (anos)	0	50 (40-58)
Gênero		
Masculino	0	873 (52)
Feminino	0	819 (48)
Raça[1]		
Branco	0	1159 (69)
Não Branco	0	495 (29)
Amarelo	0	38(2)
Escolaridade	162 (9,6)	
Não alfabetizado		64 (4)
Fundamental		847 (55)
Médio e Superior		619 (41)
IMC, (Kg/m^2)	274 (16,2)	24,55 (21,73-28,28)
Comorbidades		
HAS	0	1504 (89)
Vasculopatia	5 (0,3)	468 (28)
Diabetes Mellitus	1 (0,1)	462 (27)
Doença arterial coronariana	2 (0,1)	340 (20)
ICC	2 (0,1)	160 (10)
DAOP	3 (0,2)	154 (9)
Acidente vascular cerebral	0	96 (6)
Hepatite C	72(4)	50 (3)
Hepatite B	182 (11)	15 (1)
Sem comorbidades[2]		1003 (59)
Tabagismo	60 (4)	
Não fumante		906 (56)
Fumante		726 (44)
Doença de base	384 (23)	
Nefropatia diabética		394 (30)
Glomerulonefrite crônica		355 (27)
Nefroesclerose hipertensiva		305 (23)
DRPA		102 (8)
Outros		152 (12)
Tipo de diálise	0	
Hemodiálise		1556 (92)
Diálise peritoneal		101 (6)
Sem diálise		35 (2)
Priorização	0	98 (6)
Tempo em diálise, (anos)		4,2 (2,61-6,26)

Continua

Continuação

Variável	Sem dados N (%)	N total= 1692 N (%)
Exames laboratoriais[3]		
Fósforo, (mg/dl)	32 (2)	5,1 (4,2-6,0)
Albumina, (g/dl)	221 (13)	4,5 (4,1-4,7)
Vitamina D, (ng/ml)	587 (35)	22 (14-29)
PTH, (pg/ml)	421 (25)	299 (134-616)
Tempo de espera em lista, (anos)		2,9 (0,6-2,6)
Painel (PRA)	78 (4,6)	
0%		1185 (73,4)
1 - 30%		150 (9,3)
>30%		279 (17,3)
Transplante	0	
Sem transplante		924 (55)
Doador falecido		624 (37)
Doador vivo		144 (8)
Óbito	0	
Não		1195 (71)
Sim		497 (29)

Variáveis continuas estão expressas como mediana (intervalo interquartil) e variáveis categóricas como número (porcentagem). Analise descritiva foi utilizada. [1]Autodefinição do paciente. [2]Pacientes sem comorbidades, exceto hipertensão arterial sistêmica. [3]Exames laboratoriais no momento da inclusão em lista de espera. IMC: Índice de massa corporal, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva. DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante, PTH: Hormônio paratireoide, PRA: Anticorpos reativos contra painel.

A mediana de idade dos pacientes analisados foi de 50 anos, sem diferença entre o gênero e com predominância da raça branca (69%). Quanto a escolaridade, 55% apresentava ensino fundamental e 4% não eram alfabetizados.

As principais comorbidades apresentadas foram hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus e doença arterial coronariana, sendo que 28% dos pacientes apresentavam alguma vasculopatia no momento da anuência, dentre elas: doença arterial obstrutiva periférica, doença arterial coronariana e/ou acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico. Entretanto, 59% dos pacientes não apresentavam nenhuma comorbidade no momento da anuência.

A principal etiologia da DRC foi Nefropatia diabética, seguida de Glomerulonefrite crônica e Nefroesclerose hipertensiva, com 30%, 27% e 23%, respectivamente.

Mil quinhentos cinquenta e seis pacientes (92%) estavam em hemodiálise e 35 pacientes (2%) receberam anuência para transplante renal antes de iniciarem diálise.

Noventa e oito pacientes (6%) tiveram anuência com prioridade para transplante por ausência total de acesso para diálise.

A mediana do tempo em diálise foi de 4,2 anos (IQ=2,61-6,26) e a mediana do tempo de espera em lista foi 2,9 anos (IQ=0,6-2,6).

A maioria dos pacientes, 83% não eram sensibilizados no momento da anuência e 17% dos pacientes inscritos tinham painel > 30%.

Quanto aos exames laboratoriais, a maioria dos pacientes tinham níveis de albumina, fósforo e PTH dentro do alvo preconizado pelo KDIGO[64,65], porém 464 pacientes (42%) apresentavam deficiência de vitamina D.

4.1.2 Desfecho no momento da avaliação final

A mediana do tempo de seguimento foi 3,9 anos (IQ=2,9-5,5). Sendo que todos os pacientes tiveram no mínimo 2 anos e 6 meses de seguimento após a inclusão em lista de espera para transplante renal.

Dos 1692 pacientes, 768 (45%) foram transplantados, 566 (34%) permaneceram em lista de espera e 358 (21%) morreram em lista para transplante renal.

A figura 5 mostra a sobrevida dos pacientes que tiveram anuência para transplante renal, censurados no momento do transplante.

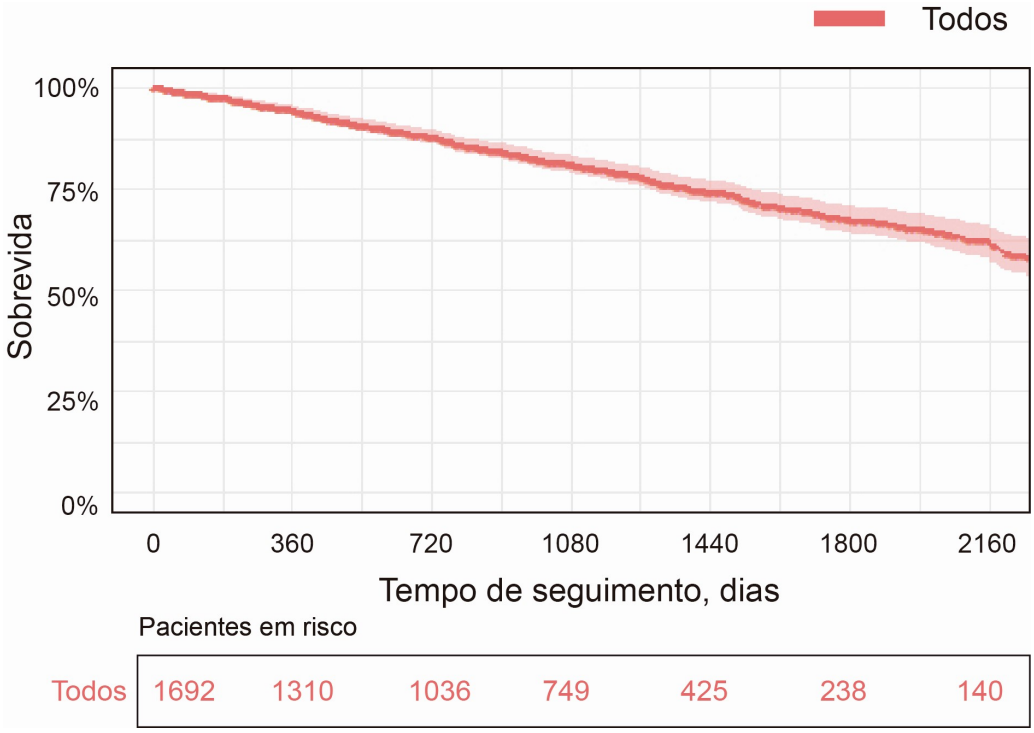


Figura 5. Sobrevida em lista de espera para transplante renal – Grupo 1. *Os dados foram censurados na data do transplante nos pacientes que transplantaram.*

A sobrevida dos pacientes com DRC inscritos em lista de espera para transplante renal em 1 ano foi de 95%, com 3 anos se reduz para 81% e em 6 anos para 59%. As mortes acontecem de forma constante ao longo de todo o seguimento, consequentemente os fatores de risco identificados devem ser constantes em todo o período de observação.

4.1.3 Fatores de risco para óbito em lista de espera

As variáveis que influenciaram no óbito em lista de espera, são apresentadas na tabela 2.

Foram identificadas algumas variáveis relacionadas a óbito em lista de espera para transplante renal. Assim, quanto maior a idade no momento da anuência, maior é a probabilidade de óbito em lista. O nível de escolaridade também apresentou associação significativa com óbito em lista de espera pois, pacientes não alfabetizados e com ensino fundamental, evoluíram a óbito com maior frequência quando comparados a pacientes com ensino médio e superior. Não houve diferença entre a raça e gênero.

A presença de Diabetes Mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial obstrutiva periférica, doença arterial coronariana e Hepatite B ou C foram associadas significativamente com óbito em lista de espera para transplante, assim como, o índice de massa corporal maior e antecedente de tabagismo.

A hipoalbuminemia e a deficiência de vitamina D mostraram associação com óbito em lista de espera.

Quando analisada a etiologia da doença renal, a Nefropatia diabética foi a etiologia mais associada à mortalidade em lista de espera. Por outro lado, o tipo de diálise, tempo de tratamento e o painel não tiveram associação com óbito em lista de espera.

Tabela 2. Características dos pacientes pelo desfecho em lista de espera – Grupo 1

Características	Óbito em lista de espera		*p*
	Sim (n=358)	**Não (n=1334)**	
Idade, (anos)	55 (48-63)	49 (38-57)	*<0,001*
Género, (masculino)	196 (55)	677 (51)	*0,18*
Raça, (branca)[1]	249 (70)	910 (68)	*0,37*
Escolaridade			
Não alfabetizado, n (%)	21 (7)	43 (4)	*<0,001*
Fundamental, n (%)	203 (63)	644 (53)	
Médio e Superior, n (%)	98 (30)	521 (43)	
IMC, (Kg/m^2)	25 (22-29)	24 (22-28)	*0,004*
Fumantes	175 (51)	551 (43)	*0,005*
Sem comorbidades[2]	145 (41)	858 (64)	*<0,001*
Comorbidades			
HAS	320 (89)	1184 (89)	*0,76*
Diabetes Mellitus	146 (41)	316 (24)	*<0,001*
DAC	108 (30)	232 (17)	*<0,001*
ICC	59 (17)	101 (8)	*0,001*
DAOP	60 (17)	94 (7)	*<0,001*
AVC	27 (8)	69 (5)	*0,09*
Hepatite B ou C, n (%)	20 (6)	41 (3)	0,02
Doença de base			
Nefropatia diabética	135 (48)	259 (25)	*<0,001*
GNC	40 (14)	315 (31)	
NH	58 (21)	247 (24)	
Hemodiálise, n (%)	326 (91)	1230 (92)	*0,44*
Tempo em diálise, (anos)	4,0 (2,6-6,1)	4,2 (2,6-6,3)	*0,47*
Painel, (PRA)			
Painel 0%	246 (76,6)	939 (72,6)	0,10
Painel 1 -30%	20 (6,2)	130 (10,1)	
Painel >30%	55 (17,3)	224 (17,3)	
Exames laboratoriais[3]			
Fósforo, (mg/dl)	5,2 (4,1-6,1)	5,1 (4,2-6,0)	*0,77*
Albumina, (g/dl)	4,4 (4,0-4,7)	4,5 (4,2-4,8)	0,01
Vitamina D, (g/dl)	19,3 (13-25)	22,0 (15-30)	*0,002*
PTH, (pg/ml)	310 (121-593)	297 (134-622)	*0,72*

Variáveis continuas estão expressas como mediana (intervalo interquartil) e variáveis categóricas como número (porcentagem). Chi – quadrado com teste de Pearson para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis teste para variáveis continuas. [1]Autodefinição do paciente. [2]Pacientes sem comorbidades, exceto hipertensão arterial sistêmica. [3]Exames laboratoriais no momento da inclusão em lista de espera. IMC: Índice de massa corporal, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, DAC: Doença arterial coronariana, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, AVC: Acidente vascular cerebral, GNC: Glomerulonefrite crônica, NH: Nefroesclerose hipertensiva, PRA: Anticorpos reativos contra painel, PTH: Hormônio paratireoide.

Posteriormente para estabelecer os fatores de risco para óbito em lista de espera para transplante renal, foi realizada análise univariada e multivariada por regressão de COX simples e por COX tempo dependente nos casos necessários. A tabela 3 mostra o resultado desta análise.

Tabela. 3 – Risco de morte em lista de espera – Grupo 1

	Análise univariada		Análise multivariada	
Características	***HR (IC 95%)***	***p***	***HR (IC 95%)***	***p***
Idade, (Por cada 5 anos)[1]	1,24 (1,18-1,30)	< 0,001	1,24 (1,18-1,30)	< 0,001
IMC, (Kg/m^2)[2]	1,03 (1,01-1,06)	0,005		
Escolaridade, Médio e Superior (ref)				
Não alfabetizado	2,24 (1,40-3,60)	0,001	1,57 (0,94-2,60)	0,08
Fundamental	1,38 (1,08-1,75)	0,010	1,32 (1,02-1,69)	0,03
Tabagismo, não fumante (ref)				
Fumante	1,31 (1,06-1,62)	0,01		
Comorbidades				
HAS	1,07 (0,76-1,50)	0,70		
Diabetes Mellitus	2,09 (1,68-2,57)	< 0,001	1,40 (1,09-1,80)	0,009
DAOP	2,12 (1,61-2,80)	< 0,001		
ICC	1,90 (1,44-2,52)	< 0,001	1,71 (1,25-2,33)	0,001
DAC	1,67 (1,34-2,10)	< 0,001		
AVC	1,59 (1,07-2,36)	0,02		
Hepatite B ou C	1,82 (1,16-2,86)	0,009	1,89 (1,16-3,09)	0,01
Doença de base, DRPAD, *(ref)*				
Nefropatia diabetica	2,87 (1,68-4,89)	< 0,001		
GNC	0,88 (0,49-1,59)	0,67		
Nefroesclerose hipertensiva	1,29 (0,73-2,28)	0,38		
Painel (PRA), *0-30% (ref)*				
Painel >30%	0,93 (0,69-1,24)	0,61		
Exames laboratoriais[3]				
Fosforo, (mg/dl)[2]	1,01 (0,94-1,08)	0,76		
Albumina, (g/dl)[2]	0,79 (0,64-0,97)	0,03		
Vitamina D, (ng/ml)[2]	0,98 (0,96-0,99)	0,003		
PTH, (pg/ml)[2]	0,90 (0,80-1,01)	0,20		

Foi utilizado regressão de COX univariada e multivariada com intervalo de confiança de 95% para óbito em lista de espera.[1]O risco de morte aumenta para cada cinco anos acima da mediana (50 anos). [2]O HR varia por cada ponto acima da mediana. [3]Exames laboratoriais no momento da inclusão em lista de espera. HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confiança, IMC: índice de massa corporal, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, DAC: Doença arterial coronariana, AVC: Acidente vascular cerebral, DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante, GNC: Glomerulonefrite crônica, PRA: Anticorpos reativos contra painel, PTH: Hormônio paratireoide.

Várias variáveis aumentaram o risco de morte em lista de espera. Assim, para cada 5 anos acima da mediana de idade do paciente, o risco de morte aumenta em 24% (HR=1,24).

O baixo nível de escolaridade, aumenta significativamente o risco de morte em lista de espera. Em pacientes não alfabetizados e com ensino fundamental o risco de morte aumentou em 2,24 e 1,38 vezes, respectivamente. Pacientes com antecedente de tabagismo tiveram risco aumentado de morte em 31% quando comparado com os pacientes não fumantes.

Insuficiência cardíaca congestiva, Diabetes Mellitus, doença arterial obstrutiva periferia, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e a presença de Hepatite B ou C foram as comorbidades que aumentaram o risco de morte com Hazard Ratio (HR) variando entre 1,59 e 2,12, sendo que; dentre estas, a presença de Diabetes Mellitus e doença arterial obstrutiva periferia foram as doenças que apresentaram maior risco com HR de 2,09 e 2,12 respectivamente. O aumento da vitamina D, assim com níveis séricos de albumina mais elevados, forma fatores protetores para morte em lista de espera.

Finalmente, quando a doença de base é Nefropatia diabética, o risco de óbito aumenta em 2,87 vezes.

Na análise multivariada por regressão de COX as variáveis que permaneceram significativas foram a idade, escolaridade, antecedente de Diabetes Mellitus, Insuficiência cardíaca congestiva e Hepatites B ou C.

4.1.4 Sobrevida dos pacientes em lista de espera para transplante renal

Foi realizada análise de sobrevida dos pacientes em lista de espera para transplante renal em cada uma das variáveis estudadas. Todos estes dados foram censurados na data do transplante (Figura 6).

A sobrevida dos pacientes em lista de espera varia significativamente conforme a idade (p<0,001), assim, os pacientes com idade entre 18 e 39 anos, apresentaram a melhor sobrevida, sendo de 87% em 4 anos e de 84% em 5 anos. Após este período a sobrevida dos pacientes jovens se mantém estável (Figura 6A).

A sobrevida dos pacientes com idade entre 40 e 59 anos se reduz progressivamente ao longo de todo o seguimento. Em 4 anos a sobrevida deste grupo foi de 74% e em 5 anos se reduz para 68%.

Finalmente, em 4 anos, a sobrevida dos pacientes maiores de 60 anos foi de 62% e em 5 anos a sobrevida reduz para 49%. A mortalidade deste grupo também foi constante ao longo de todo o seguimento.

A Figura 6B mostra a sobrevida dos pacientes em lista de espera, distribuídos pelo nível de escolaridade, mostrando uma redução significativa na sobrevida com níveis menores de escolaridade (p<0,001). Sendo que, em 4 anos a sobrevida dos pacientes com ensino médio e superior foi de 80%, em tanto que a sobrevida dos pacientes não alfabetizados foi de 61%.

Quanto à doença de base, existe uma clara redução na sobrevida dos pacientes com Nefropatia Diabética, conforme mostrado na figura 6C. Entanto

que, os pacientes que apresentaram melhor sobrevida foram os pacientes com doença renal policística autossômica do adulto (DRPAD) e Glomerulonefrite crônica (GNC) (p<0,001).

Em 4 anos de seguimento, a sobrevida dos pacientes com Nefropatia diabética foi de 60%, entretanto que, a sobrevida dos pacientes com DRPAD foi de 83%, e em 5 anos a sobrevida reduziu-se para 47% e 76% respectivamente.

A Figura 6D mostra a sobrevida dos pacientes distribuídos pelo antecedente de tabagismo. A sobrevida dos pacientes que nunca fumaram foi de 76% em 4 anos e de 71% em 5 anos. Entretanto, a sobrevida dos pacientes que fumaram foi de 72% em 4 anos e reduziu-se para 63% em 5 anos (p=0,01).

Em quanto ao painel, não existe diferencia estatisticamente significativa entre os pacientes que tiveram painel entre 0-30% e os pacientes com painel>30% (p=0.29) (Figura 6E).

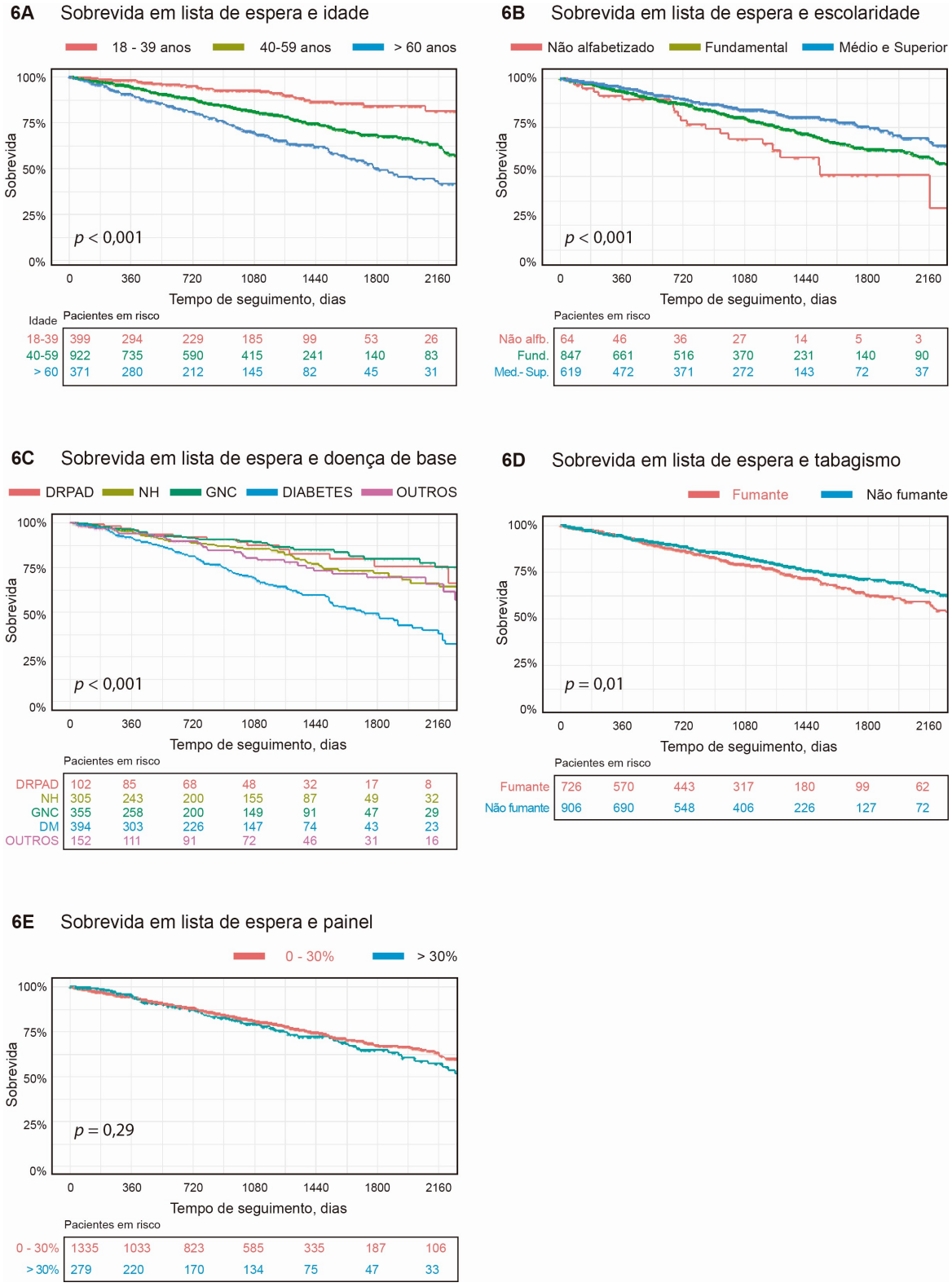


FIGURA 6. Sobrevida em lista de espera para transplante renal e variáveis estudadas – Grupo 1. *Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante, NH: Nefroesclerose hipertensiva, GNC: Glomerulonefrite crônica, DM: Diabetes Mellitus.*

Quando analisamos a sobrevida dos pacientes e as comorbidades apresentadas no momento da anuência, evidenciamos uma redução significativa na sobrevida dos pacientes que tiveram as comorbidades de alto risco identificadas anteriormente (DM, DAC, DAOP, AVC e ICC) (Figura 7).

A Figura 7A mostra a sobrevida dos pacientes com e sem Diabetes Mellitus no momento da inscrição em lista de espera. Em 4 anos a sobrevida dos pacientes diabéticos foi de 63% e reduziu-se para 52% com 5 anos de seguimento. Em tanto que a sobrevida dos pacientes não diabéticos foi significativamente superior, 79% com 4 anos e 73% com 5 anos de seguimento (p<0,001).

Quando analisada a sobrevida dos pacientes com e sem insuficiência cardíaca congestiva (Figura 7B). Evidenciamos que a sobrevida destes dois grupos é similar até o primeiro ano de seguimento. Após esse período, os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva apresentaram sobrevida menor, sendo 56% em 4 anos e 52% em 5 anos. A sobrevida dos pacientes sem insuficiência cardíaca congestiva foi de 76% em 4 anos e 69% em 5 anos (p<0,001).

Outra comorbidade que mostrou impacto significativo na sobrevida dos pacientes em lista de espera, foi a presença de doença arterial coronariana, conforme mostrado na Figura 7C. Os pacientes com diagnostico de doença arterial coronariana tiveram menor sobrevida sendo de 65% em 4 anos, reduzindo-se a 55% em 5 anos. Em tanto que os pacientes sem esta comorbidade apresentaram sobrevida de 77% em 4 anos e 70% em 5 anos de

seguimento. Esta diferencia foi significativa após o segundo ano de seguimento (p<0,001).

Quanto analisado o diagnóstico de doença arterial obstrutiva periférica no momento da anuência, a sobrevida em 4 anos foi de 57% e em 5 anos a sobrevida deste grupo de pacientes reduziu-se para 45%; em tanto que os pacientes sem DAOP apresentaram uma sobrevida significativamente superior, 76% em 4 anos e 70% em 5 anos. A sobrevida foi diferente entre estes dois grupos, após 1 ano de seguimento (p<0,001) (Figura 7D).

Outra comorbidade que reduz significativamente a sobrevida dos pacientes com DRC em lista para transplante renal foi o antecedente de acidente vascular cerebral, conforme se mostra na figura 7E.

Em 4 anos, a sobrevida dos pacientes sem AVC foi de 75%, reduzindo-se para 68% em 5 anos. Comparado com os pacientes com AVC, onde a sobrevida foi de 68% em 4 anos e 54% em 5 anos de seguimento. Esta diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos após o primeiro ano de seguimento (p=0,02).

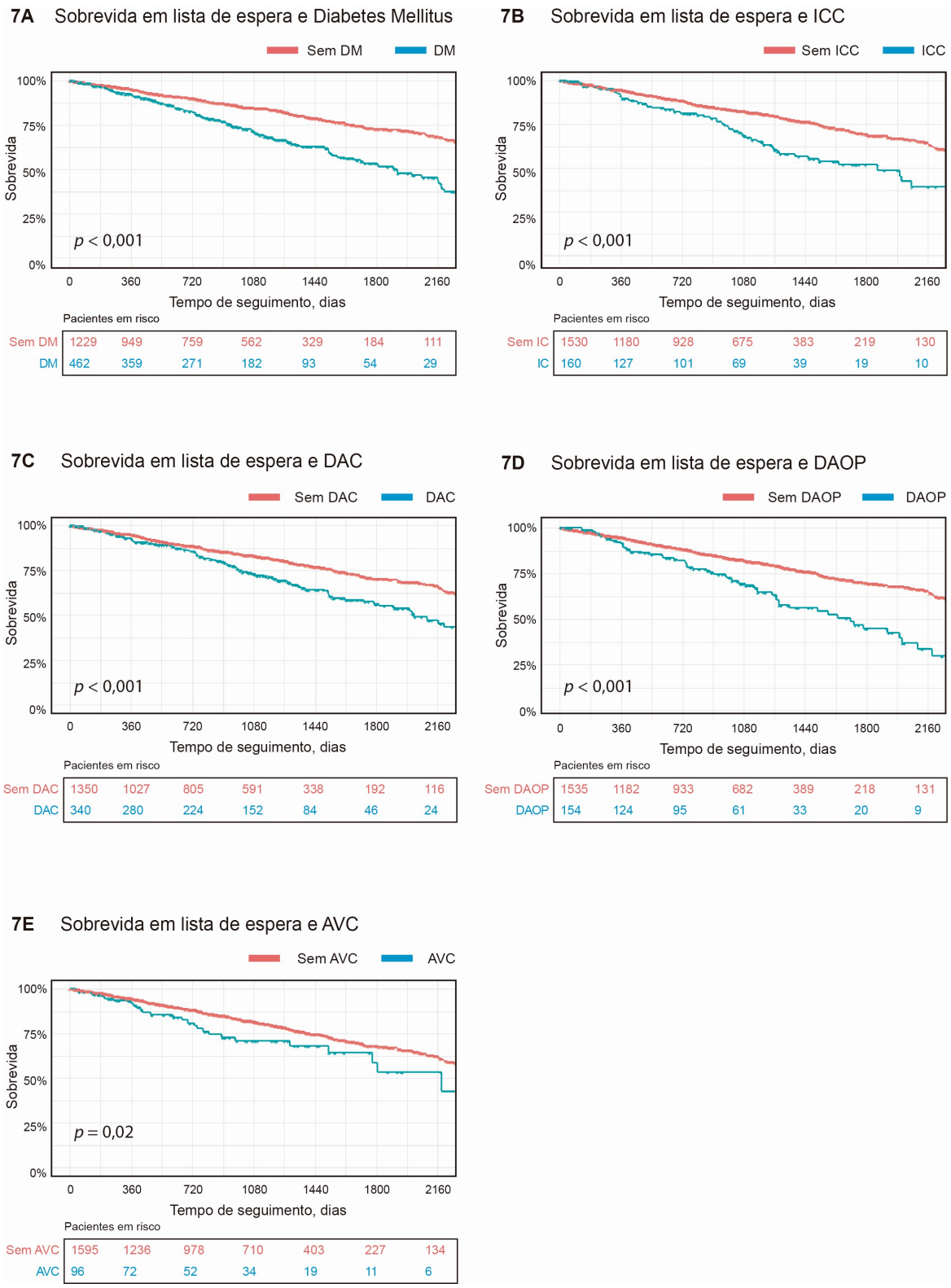


FIGURA 7. Sobrevida em lista de espera para transplante renal e comorbidades – Grupo 1. *Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. IC: Insuficiência cardíaca, DAC: Doença arterial coronariana, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, AVC: Acidente vascular cerebral*

Conforme apresentado, foram identificadas 5 comorbidades que reduzem significativamente a sobrevida dos pacientes em lista de espera para transplante renal. A figura 8 mostra a sobrevida dos pacientes conforme o número de comorbidades apresentadas.

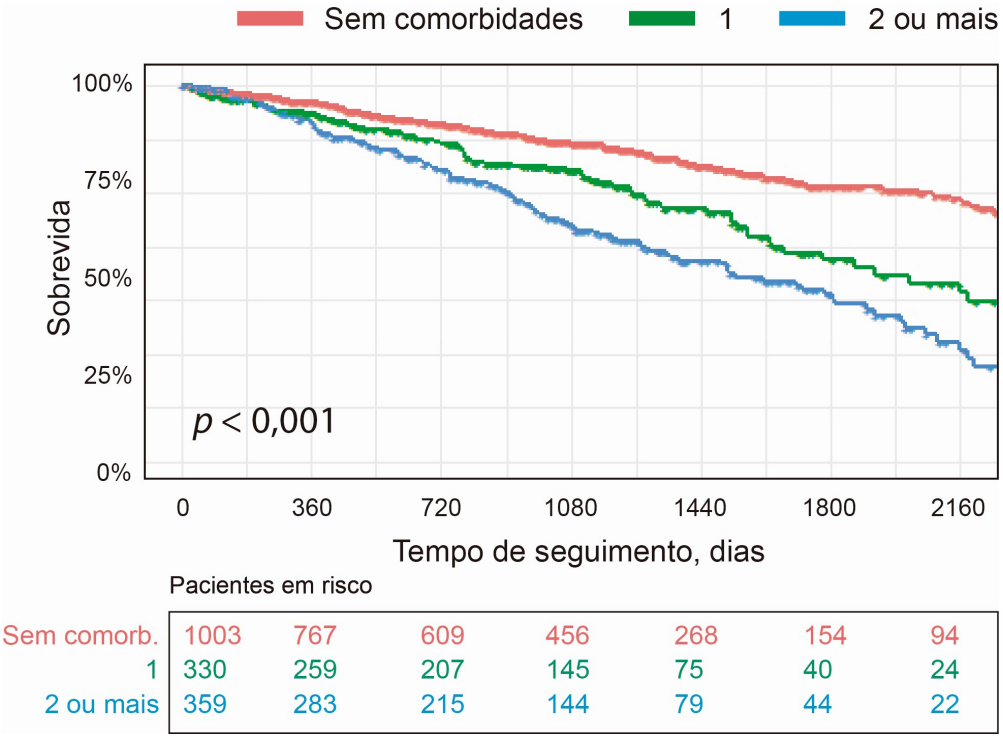


FIGURA 8. ***Sobrevida em lista de espera para transplante renal e número de comorbidades****. Foi utilizado curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. Pacientes com hipertensão arterial sistêmica foram incluídos no grupo de pacientes sem comorbidades.*

Os pacientes que apresentam uma destas comorbidades: Diabetes Mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana ou doença arterial obstrutiva periférica no momento da anuência, apresentam uma redução significativa da sobrevida quando comparado com os pacientes sem comorbidades, com uma sobrevida em 4 anos de 70% e em 5 anos de 60%.

Os pacientes que tiveram 2 ou mais destas comorbidades no momento da anuência apresentam uma sobrevida de 59% em 4 anos e de 49% em 5 anos. Esta diferença foi estatisticamente significativa desde o início do seguimento (*p*<0,001).

Com o intuito de determinar o impacto do número de comorbidades no risco de óbito em lista de espera foi realizada uma regressão de COX multivariada. Os resultados obtidos são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 4. Risco de morte em lista de espera para transplante renal e número de comorbidades

	Análise multivariada	
Características	***HR (IC 95%)***	***p***
Sem comorbidades (ref)		
1 comorbidade	1,28 (0,96-1,70)	0,09[1]
2 ou mais comorbidades	1,78 (1,37-2,31)	< 0,001

Foi utilizado regressão de COX multivariada com intervalo de confiança de 95% para óbito em lista de espera. Ajustado para idade, sexo, gênero e tempo em diálise.[1]Significante com um valor de p de 0,10.

Os pacientes que apresentam 2 ou mais comorbidades no momento da anuência para inscrição em lista para transplante, apresentam 78% maior risco de morte quando comparado com os pacientes sem comorbidades (*p*<0,001). Em tanto que os pacientes que apresentam uma comorbidade no momento da inclusão também tiveram um risco maior de morte, proem esta diferencia não foi significativa.

4.1.5 Benefício do transplante versus manutenção em lista de espera

Após identificar as comorbidades que aumentaram o risco de morte em lista de espera, foram realizadas várias analises estatísticas com o intuito de determinar o benefício do transplante sobre a manutenção em lista de espera de forma geral e para cada grupo de comorbidades.

A figura 9 mostra a sobrevida de forma geral dos pacientes que permaneceram em lista de espera versus os pacientes que transplantaram. Os pacientes transplantados apresentaram menor sobrevida imediatamente após o transplante, quando comprado aos pacientes que permaneceram em lista de espera.

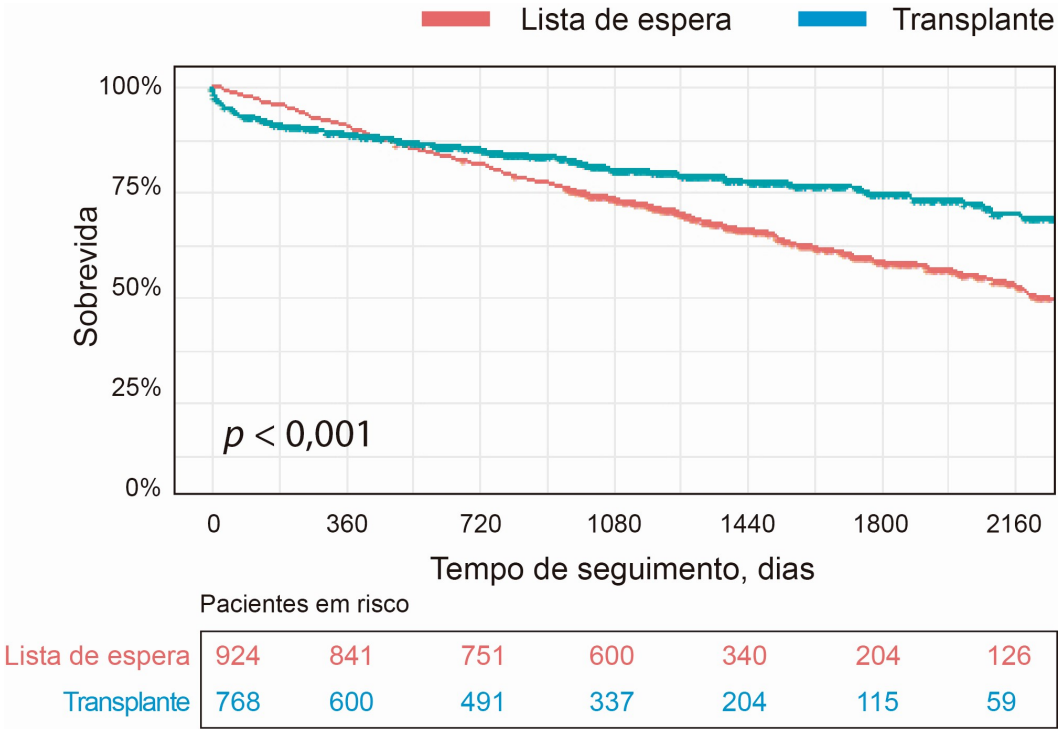


Figura 9. Sobrevida geral - lista de espera versus transplante renal – Grupo 1. *Foi utilizado curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. Os pacientes transplantados foram censurados no momento da perda do enxerto.*

Em 90 dias a sobrevida dos pacientes que transplantaram foi de 93%, em comparação aos pacientes que permaneceram em lista de espera que apresentaram uma sobrevida de 98%, já com 180 dias, a sobrevida se reduz para 91% e 96%, respectivamente.

Com 400 dias a sobrevida dos pacientes foi igual para os dois grupos. Após este período os pacientes transplantados apresentaram melhor sobrevida do que os pacientes em lista de espera (p<0,001).

A figura 10 mostra a sobrevida dos pacientes em relação ao tipo de tratamento recebido: transplante com doador vivo, transplante com doador falecido e manutenção em lista de espera.

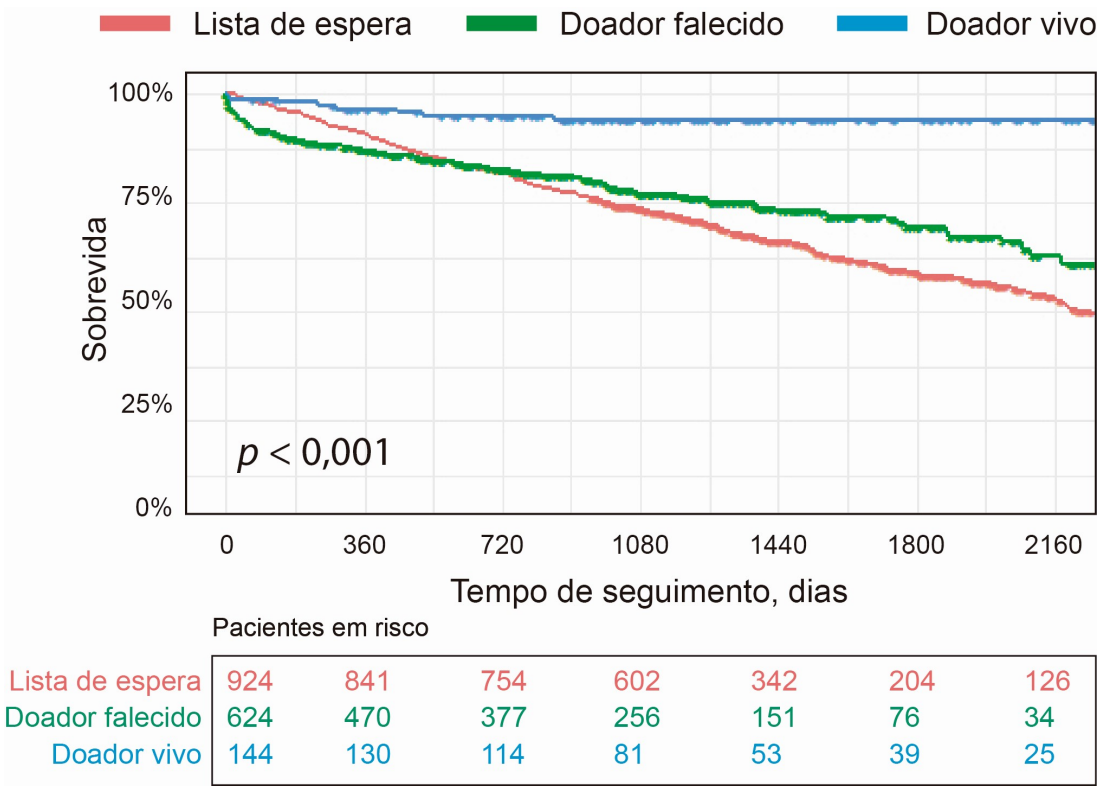


Figura 10. Sobrevida dos pacientes e tipo de tratamento recebido – Grupo 1*. Foi utilizado curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. Os pacientes transplantados foram censurados no momento da perda do enxerto.*

A sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador vivo, é significativamente superior em relação aos pacientes que transplantaram com doador falecido e aqueles que permaneceram em lista de espera. Esta diferença é significativa desde o início do seguimento (p<0,001).

Em 4 anos a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador vivo foi de 94%, em tanto que a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador falecido e dos pacientes que pereceram em lista de espera foi de 73% e 66% respectivamente.

Em 5 anos a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador vivo permaneceu em 94%, em tanto que a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador falecido e dos pacientes que permaneceram em lista de espera foi de 69% e 58% respectivamente.

Quando analisados o grupo de pacientes sem comorbidades, evidenciamos menor sobrevida dos pacientes transplantados, imediatamente após a cirurgia, comparado aos pacientes que permaneceram em lista de espera. No entanto, após o primeiro ano do transplante a sobrevida destes pacientes melhorou significativamente (p<0,001) (Figura11).

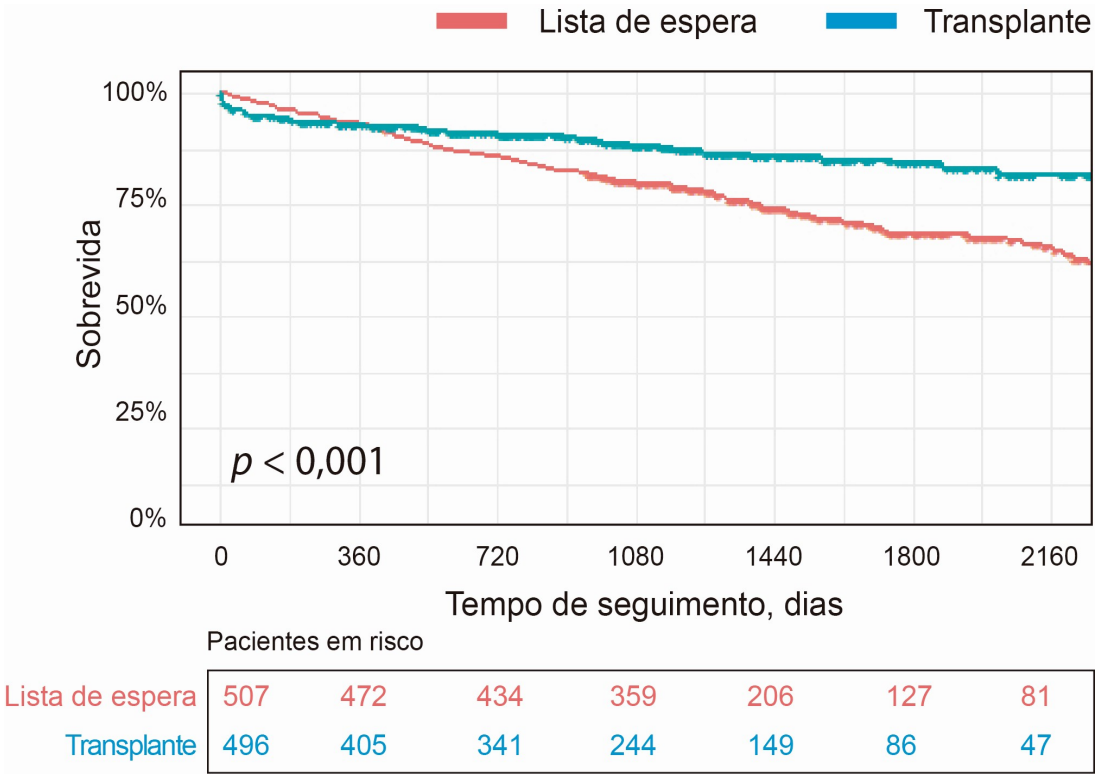


Figura 11. Sobrevida dos pacientes sem comorbidades. Lista de espera versus transplante renal. *Foi utilizado curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. Os pacientes transplantados foram censurados no momento da perda do enxerto.*

A figura 12 mostra o risco de morte para transplante renal comparado com a manutenção em lista de espera em pacientes sem comorbidades. A análise foi realizada em 4 intervalos de tempo pós-transplante (0-20; 21-45; 46-75 e >75 dias). Pacientes transplantados apresentaram um risco de morte de 6 vezes maior nos primeiros 20 dias após o transplante (HR = 6,24; p<0,001) em comparação com pacientes em lista de espera. O HR reduziu-se progressivamente e foi igual com 75 dias. Posteriormente, os pacientes transplantados apresentaram menor risco de morte (HR = 0,28; p <0,001).

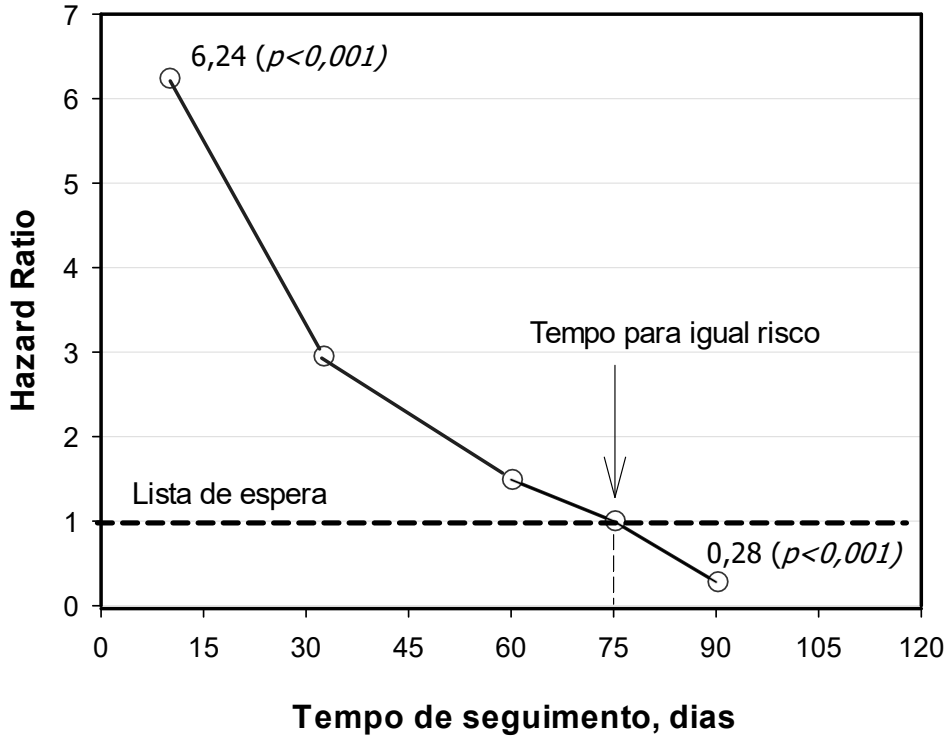


Figura 12. Risco de morte para transplante renal versus lista de espera em pacientes sem comorbidades. *Dados co - variados para idade, gênero, raça e tempo em diálise do receptor.*

Nas próximas páginas, são mostrados os resultados das análises realizadas para determinar o benefício do transplante para cada uma das comorbidades de risco identificadas anteriormente.

A figura 13 mostra as curvas de sobrevida comparando o transplante com a manutenção em lista de espera para cada comorbidade. Todos os grupos apresentaram menor sobrevida imediatamente após o transplante renal comparado com a manutenção em lista de espera dos pacientes com as mesmas comorbidades. No entanto, o tempo para igualar a sobrevida foi diferente para cada comorbidade, sendo de 340 dias para pacientes com ICC (Figura 13A), 700 dias para pacientes com DM (Figura 13B), 1250 dias para pacientes com DAOP (Figura 13C) e 1350 dias para pacientes com DAC

(Figura 13D). Entretanto a sobrevida do transplante melhorou ao longo do seguimento, mostrando o benefício do transplante a longo prazo para pacientes com as comorbidades acima descritas, exceto para pacientes com AVC, onde não houve diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida (Figura 13E).

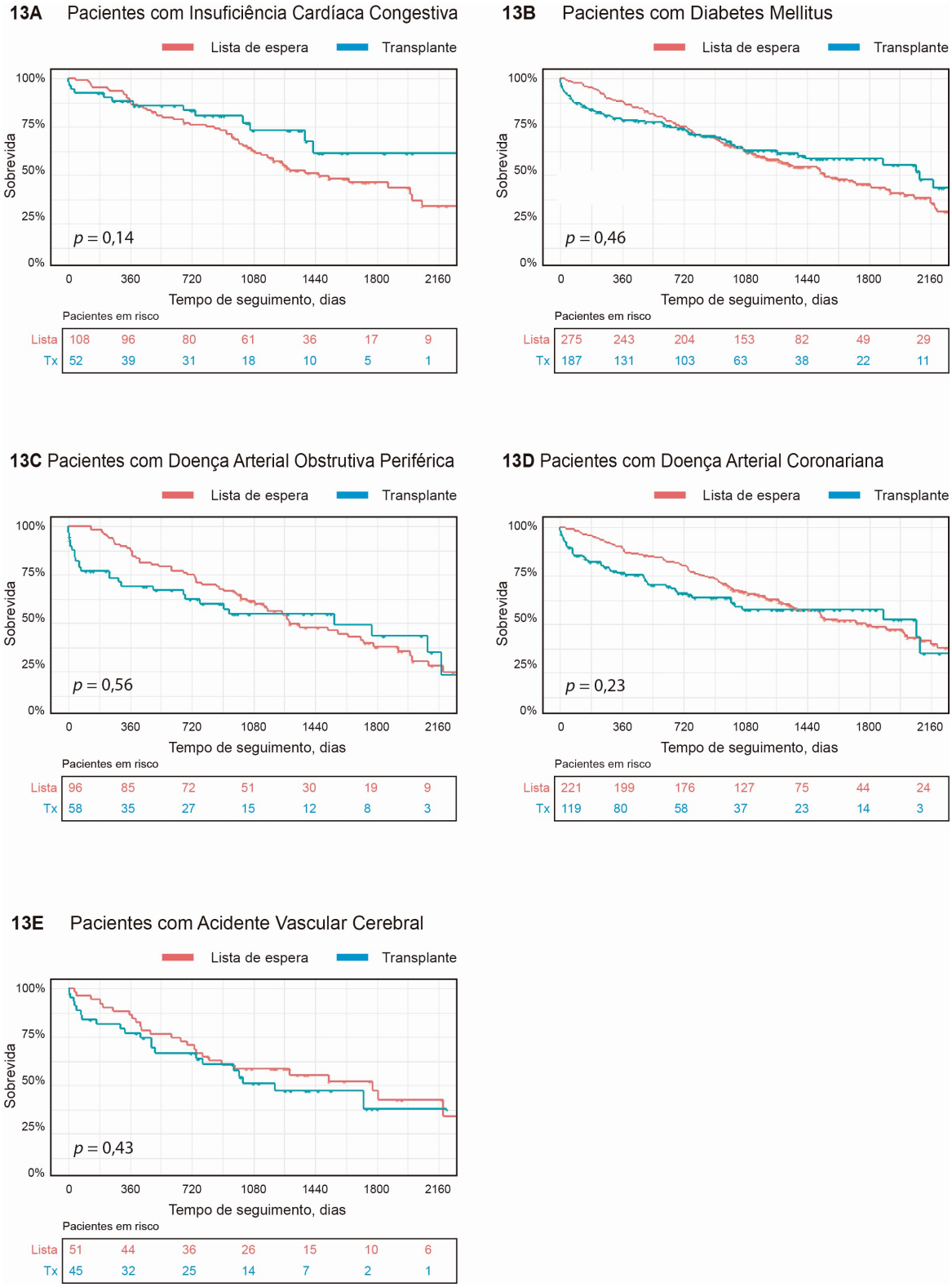


FIGURA 13. Sobrevida do transplante renal versus lista de espera para cada comorbidade. *Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. Os pacientes transplantados foram censurados no momento da perda do enxerto. Tx: Transplante renal.*

A tabela 5 resume o risco de morte inicial, o tempo para igualar o risco, o risco de morte a longo prazo e o tempo para igualar a sobrevida quando comparado o transplante renal com a manutenção em lista de espera, para todos os pacientes assim como para cada comorbidade analisada.

Tabela 5. Risco de morte transplante renal versus lista de espera

	HR inicial		**Tempo para igual risco**	**HR longo prazo**		**Tempo para igual sobrevida**
	HR *(IC 95%)*	***p***	**Dias**	**HR *(IC 95%)***	***p***	**Dias**
Todos	2,21 (1,37-3,55)	0,001	120	0,27 (0,21-0,36)	<0,001	380
Sem comorbidades**	3,05 (1,37-6,81)	0,006	75	0,28 (0,19-0,43)	<0,001	300
ICC*	7,47 (0,83-67,23)	0,07[1]	110	0,32 (0,15-0,70)	0,004	340
DM*	2,41 (1,24-4,69)	0,009	175	0,23 (0,15-0,37)	<0,001	700
DAC*	2,68 (1,28-5,62)	0,009	200	0,38 (0,23-0,64)	<0,001	1350
DAOP*	3,68 (1,40-9,69)	0,008	240	0,36 (0,18-0,72)	0,004	1250
AVC		NA[2]			NA[2]	

*Regressão de COX tempo dependente com analise multivariada comparando transplante renal versus lista de espera para todos os pacientes, pacientes sem comorbidades e para cada comorbidade estudada. *Analises foram ajustadas para idade do receptor, tempo em diálise e a presença de outras comorbidades. **Analises foram ajustadas para idade do receptor, gênero, raça e tempo em diálise. [1]HR não foi significante a 0,05, porém significante a 0,10. [2]No avaliável, porque não houve diferença na sobrevida por Kaplan-Meier. ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, DM: Diabetes Mellitus, DAC: Doença arterial coronariana, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, AVC: Acidente vascular cerebral.*

Quando todos os pacientes foram analisados conjuntamente, o risco de morte foi 2,2 vezes maior para transplante do que a manutenção em lista de espera até o dia 120 após o transplante renal. Após este período o risco de morte foi menor (HR=0,27; p<0,001).

Pacientes com DM e DAC tiveram 2,41 e 2,68 vezes maior risco de morte nos primeiros meses após o transplante, respectivamente. Entretanto, o tempo para igualar o risco foi diferente (175 dias para DM e 200 dias para

DAC). Após este período, o risco de morte em longo prazo para estas duas comorbidades foi menor que 0,5 (Figura 14).

Para pacientes com DAOP o risco inicial de morte foi 3,6 vezes maior para os pacientes transplantados nos primeiros 240 dias após a cirurgia. Após este período, o risco de morte reduziu-se para 0,36 (*p*=0,004) (Figura 14).

Finalmente, pacientes com ICC mostraram o maior risco inicial de morte do que as outras comorbidades analisadas, porem o risco se reduz rapidamente, sendo igual do que a manutenção em lista de espera com 110 dias, após este período evidenciamos um risco menor de morte para os pacientes transplantados (HR=0,32, p=0,004) (Figura 14).

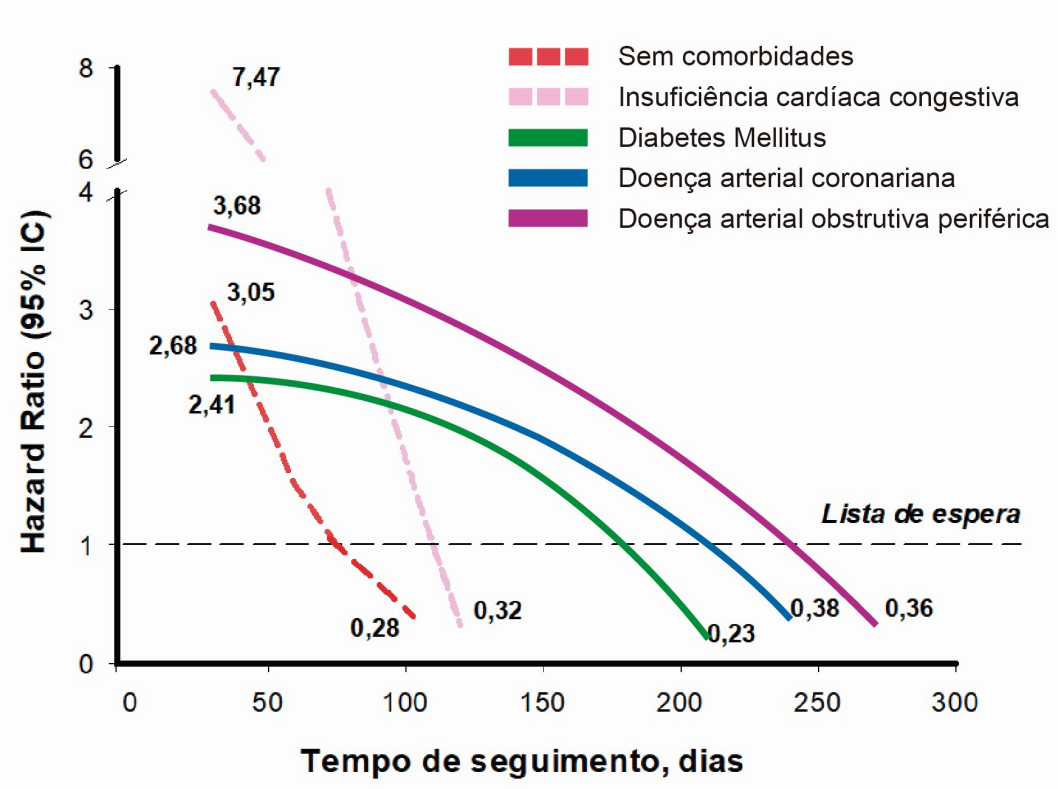


Figura 14. Risco de morte transplante renal versus lista de espera para pacientes com e sem comorbidades.

Adicionalmente, os pacientes com ICC que foram submetidos a transplante renal mostraram uma melhora na sobrevida mais precocemente após o transplante do que as outras comorbidades (340 dias).

Para pacientes com AVC o modelo de COX tempo-dependente não foi realizado, devido à ausência de diferença na sobrevida entre transplante versus lista de espera neste grupo de pacientes ao longo de todo o seguimento (Figura 13E).

4.1.6 Índice de morte em lista de espera

Para a elaboração do índice de mortalidade dos pacientes em lista de espera, incluímos os pacientes com 3 anos ou mais de seguimento (incluindo os pacientes que morreram em lista de espera antes dos 3 anos). Desta forma foram incluídos 1548 pacientes do grupo 1.

Foi realizada análise por regressão logística multivariada para tais pacientes com o intuito de determinar os fatores que aumentaram o risco de morte em lista de espera em 3 anos. Na análise multivariada foram incluídas a idade e as comorbidades analisadas, as outras variáveis não foram incluídas devido ao número de dados incompletos.

A tabela abaixo mostra os resultados da análise multivariada por regressão logística.

Tabela 6. Risco de morte em lista de espera em 3 anos

Características	Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	***p***
Idade de 18 - 39 anos (ref)[1]		
Idade de 40 - 59 anos	2,54 (1,71-3,77)	< 0,001
Idade > 60 anos	4,19 (2,70-6,49)	< 0,001
Diabetes Mellitus	1,44 (1,09-1,90)	0,01
Doença arterial obstrutiva periférica	1,62 (1,10-2,39)	0,02
Insuficiência cardíaca congestiva	2,16 (1,49-3,12)	< 0,001

Regressão logística multivariada com intervalo de confiança de 95% para óbito em lista de espera. Esta análise foi ajustada para hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. OR: Odds ratio, IC: intervalo de confiança.

Foram identificadas 4 variáveis que aumentam o risco de morte em lista de espera em 3 anos, que são: idade, antecedente de DM, ICC e DAOP.

Para a elaboração do modelo final calculamos as probabilidades de morte em 3 anos usando esta mesma regressão logística (Quadro 4).

$$\mathcal{P} = \frac{1}{1+e^{[-2,364 + 1,434*DM + 2,161*ICC + 1,619*DAOP + 2,537*idade\ (entre\ 40\text{-}59) + 4,224*idade\ (>60)]}}$$

Quadro 4. Fórmula para cálculo da probabilidade de morte em lista de espera com 3 anos. *Resultado obtido da análise por regressão logística multivariada.*

Posteriormente, agrupamos os pacientes em quatro grupos baseado na distribuição pelo nível de probabilidade de morte, assim: <15%, 16 – 25%, 26 - 40% e >40% e finalmente assignamos um valor do índice para cada nível conforme mostrado na tabela abaixo.

Tabela 7. Modelo final do índice para morte em lista de espera em 3 anos

Índice	Características			*Probabilidade de morte (%)*
1	Idade 18 - 39 anos	+	Sem comorbidades DM DAOP	<15%
2	Idade 18 - 39 anos	+	ICC DM + DAOP ICC + DM ICC + DAOP ICC + DAOP + DM	16 – 25%
	Idade 40 - 59 anos	+	Sem comorbidades	
3	Idade 40 - 59 anos	+	DM DAOP ICC DM + DAOP	26 40%
	Idade > 60 anos	+	DM DAOP Sem comorbidades	
4	Idade 40 - 59 anos	+	DM + ICC ICC + DAOP DM + ICC + DAOP	>40%
	Idade > 60 anos	+	ICC DM + DAOP ICC+ DM ICC+ DAOP ICC+ DM + DAOP	

Foi utilizada a probabilidade de morte por regressão logística multivariada com intervalo de confiança de 95% para óbito em lista de espera para transplante renal em 3 anos. DM: Diabetes Mellitus, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva.

Posteriormente foi realizada a curva de sobrevida de Kaplan-Meier com a distribuição dos pacientes segundo cada índice (Figura 15).

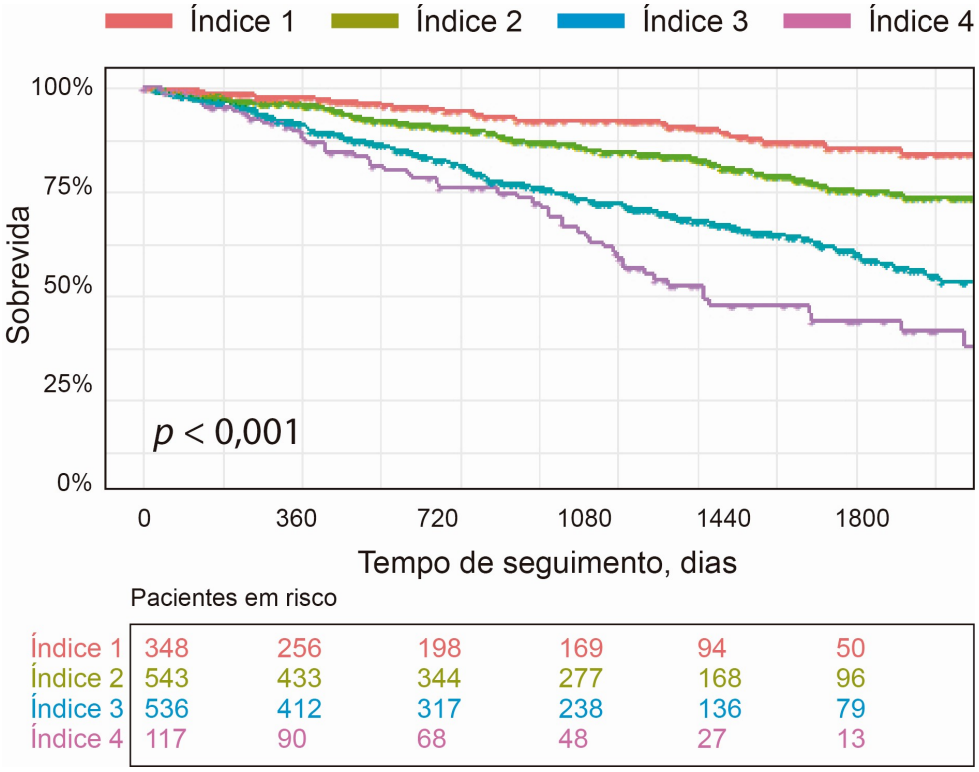


FIGURA 15. Índice para óbito em lista de espera para transplante renal em 3 anos. *Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank.* ***Índice 1:*** *Idade entre 18-39 anos e sem comorbidades, ou com DM.* ***Índice 2:*** *Idade entre 18-39 anos e ICC, ou com ICC e DAOP, ou com ICC e DM, ou com DAOP e DM, ou com ICC e DAOP e DM, ou idade entre 40-59 anos e sem comorbidades.* ***Índice 3:*** *Idade entre 40-59 anos e DM, ou com DAOP, ou com ICC, ou com DM e DAOP. Ou idade > 60 anos e sem comorbidades, ou com DM, ou com DAOP.* ***Índice 4:*** *Idade entre 40-59 anos e DM e ICC, ou com ICC e DAOP, ou com DM, ICC e DAOP, ou idade > 60 anos e ICC, ou DM e DAOP, ou ICC e DM, ou ICC e DAOP, ou ICC, DM e DAOP.*

A sobrevida dos pacientes está diretamente relacionada com o índice apresentado. Com índices maiores a sobrevida se reduz significativamente (p<0.001). Desta forma, pacientes com índice igual a 1 tiveram uma sobrevida de 92% em 3 anos, já os pacientes com índice de 2, tiveram 84% de sobrevida, para os pacientes com índice de 3, a sobrevida reduziu-se para 72% e finalmente para pacientes com índice de 4, a sobrevida foi de 59% em 3 anos.

Este índice será validado com os pacientes do grupo 2.

4.2 GRUPO 2

4.2.1 População avaliada

No período compreendido entre janeiro de 2013 e dezembro de 2016, foram incluídos 2000 pacientes em lista de espera para transplante renal no Serviço de Transplante Renal do Hospital Das Clinicas da Universidade de São Paulo. Após os critérios de exclusão, 1578 pacientes foram incluídos na análise do grupo 2, conforme mostrado na figura 16.

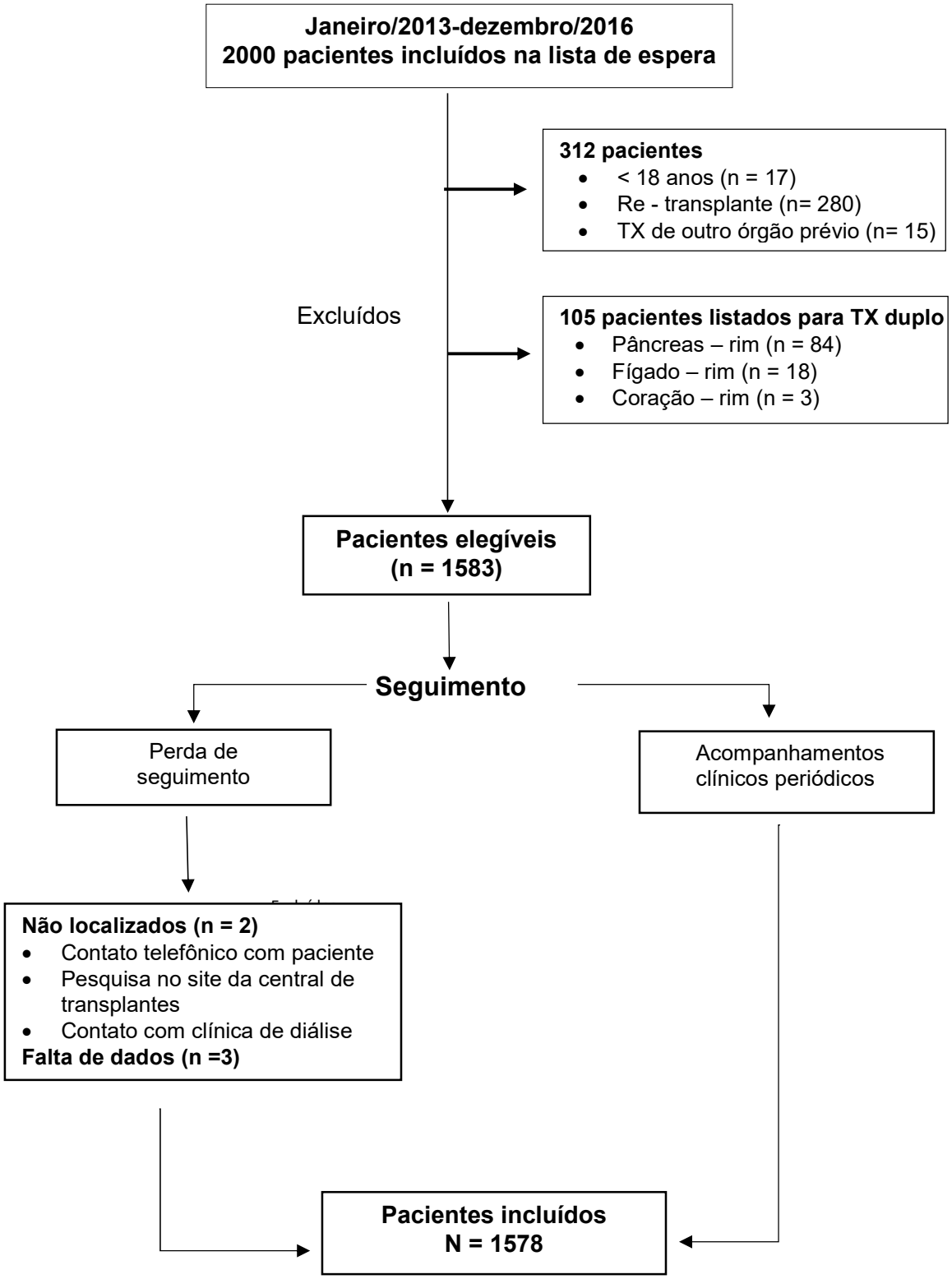


Figura 16. Fluxograma dos pacientes incluídos no Grupo 2. *Critérios de inclusão e exclusão.*

A tabela 8 mostra as características gerais dos pacientes do grupo 2, comparadas aos do grupo 1. A mediana de idade foi de 50 anos, sem diferença entre o gênero e com predominância da raça branca (67%). A diferença do grupo 1, a maioria dos pacientes tinham ensino superior (58%) e com apenas 6% de pacientes não alfabetizados.

As comorbidades apresentadas por este grupo de pacientes foram as mesmas apresentadas pelos pacientes do grupo 1. As principais comorbidades apresentadas foram HAS, DM e DAC, sendo que 24% dos pacientes apresentavam alguma vasculopatia no momento da anuência, dentre elas: DAOP, DAC e/ou AVC isquêmico ou hemorrágico. Entretanto, 59% dos pacientes não apresentavam nenhuma comorbidade no momento da anuência.

A principal etiologia da DRC foi Nefropatia diabética e Glomerulonefrite crônica com uma prevalência de 25% cada uma, seguido de Nefroesclerose hipertensiva com 22%

Oitenta e seis por cento dos pacientes estavam em hemodiálise, 10% em dialise peritoneal e apenas 4% não tinham iniciado terapia de substituição renal.

Quanto ao painel, houve um aumento do número de pacientes sensibilizados sendo que neste grupo 30% dos pacientes apresentavam painel >30%, em comparação ao grupo 1 que apenas 17% apresentavam painel >30%. Houve uma redução significativa no tempo em diálise assim como no tempo em lista de espera dos pacientes do grupo 2 comparados aos pacientes do grupo 1. Da mesma forma, houve uma redução significativa no número de óbitos em lista de espera, assim como após o transplante renal no grupo 2 (p=0.01).

Tabela 8. Características gerais dos pacientes grupo 1 versus grupo 2

Características	**Grupo 1 (n=1692)**	**Grupo 2 (n=1578)**	***p***
Idade, (anos)	50 (41-58)	50 (39-59)	*0,85*
Género, (masculino)	873 (52)	855 (54)	*0,14*
Raça, (branca)[1]	1159 (69)	1058 (67)	*0,40*
Escolaridade			
Não alfabetizado, n (%)	64 (4)	53 (6)	
Fundamental, n (%)	847 (55)	332 (36)	*<0,001*
Médio e Superior, n (%)	619 (41)	530 (58)	
IMC, (Kg/m^2)	25 (22-28)	25 (22-29)	*<0,001*
Fumantes	726 (45)	624 (42)	*0,17*
Sem comorbidades[2]	1003 (59)	895 (57)	*0,14*
Comorbidades			
HAS	1504 (89)	1397 (89)	*0,71*
Diabetes Mellitus	462 (27)	468 (30)	*0,14*
Doença arterial coronariana	340 (20)	286 (18)	*<0,001*
ICC	160 (10)	170 (11)	*0.15*
DAOP	154 (9)	82 (5)	*<0,001*
AVC	96 (6)	89 (6)	*0,96*
Hepatite B ou C, n (%)	61 (4)	58 (4)	0,92
Vasculopatias	468 (28)	378 (24)	0,02
Doença de base			
Nefropatia diabética	394 (30)	396 (25)	
GNC	355 (27)	398 (25)	*0,65*
Nefroesclerose hipertensiva	305 (23)	344 (22)	
Hemodiálise, n (%)	1556 (92)	1345 (86)	*<0,001*
Tempo em dialise	4,2 (2,6-6,3)	3,9 (2,7–5,7)	*0,03*
Tempo em lista de espera	1,6 (0,6-2,7)	1,2 (0,6-2,0)	*<0,001*
Painel, (PRA)			
Painel 0%	1185 (73)	794 (64)	
Painel 1 -30%	150 (9)	123 (10)	*<0,001*
Painel >30%	279 (17)	316 (26)	
Exames laboratoriais[3]			
Fósforo, (mg/dl)	5,1 (4,2-6,0)	4,8 (4,0-5,8)	*<0,001*
Albumina, (g/dl)	4,5 (4,1-4,7)	4,4 (4,1-4,7)	0,07
Vitamina D, (g/dl)	22,0 (14-29)	24,0 (17-32)	*<0,001*
PTH, (pg/ml)	299 (133-615)	268 (135-486)	*0,005*

Continua

Continuação

Características	Grupo 1 (n=1692)	Grupo 2 (n=1578)	*p*
Sem transplante	924 (55)	1043 (66)	
Doador falecido	624 (37)	370 (23)	*<0,001*
Doador vivo	144 (8)	165 (11)	
Óbito geral	509 (30)	357 (23)	*<0,001*
Óbito em lista de espera	358 (21)	270 (18)	*0,01*
Óbito após o transplante	151 (20)	77 (14)	*0,01*

Variáveis continuas estão expressas como mediana (intervalo interquartil) e variáveis categóricas como número (porcentagem). Analise descritiva foi utilizada. [1]Autodefinição do paciente. [2]Pacientes sem comorbidades, exceto hipertensão arterial sistêmica. [3]Exames laboratoriais no momento da inclusão em lista de espera. IMC: Índice de massa corporal, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante, PTH: Hormônio paratireoide, PRA: Anticorpos reativos contra painel.

4.2.2 Desfecho no momento da avaliação final

A mediana do tempo de seguimento foi 2,9 anos (IQ=2,2-3,9). Sendo que todos os pacientes tiveram no mínimo 1 ano e 7 meses de seguimento após a inscrição em lista de espera para transplante renal.

Dos 1578 pacientes, 535 (34%) foram transplantados, 763 (48%) permaneceram em lista de espera e 280 (18%) morreram em lista para transplante renal.

A figura 17 mostra a sobrevida dos pacientes que tiveram anuência para transplante renal, censurados no momento do transplante.

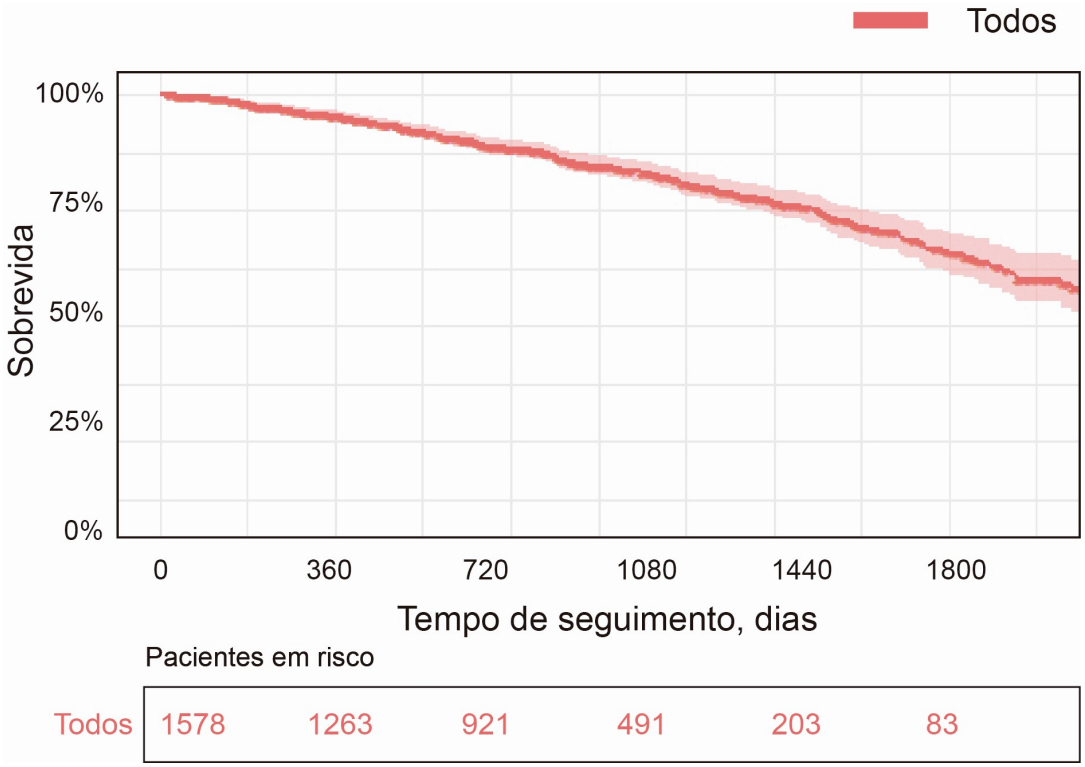


FIGURA 17. Sobrevida em lista de espera para transplante renal – Grupo 2. *Os dados foram censurados na data do transplante, nos pacientes que transplantaram.*

A sobrevida em lista de espera dos pacientes do grupo 2 em 1 ano foi de 95%, em 3 anos reduz-se para 80%, e em 5 anos para 60%. As mortes acontecem de forma constante ao longo de todo o seguimento.

Houve uma redução significativa no número de óbitos em lista de espera nos pacientes do grupo 2, comparado com os pacientes do grupo 1, porem é importante considerar que o tempo de seguimento do grupo 2 foi menor.

4.2.3 Fatores de risco para óbito em lista de espera

As variáveis que influenciaram no óbito em lista de espera, são mostradas na tabela abaixo:

Tabela 9. Características dos pacientes pelo desfecho em lista de espera – Grupo 2

Características	Óbito em lista de espera		
	Sim (n=280)	**Não (n=1298)**	***p***
Idade, (anos)	55 (48-62)	49 (38-58)	*<0,001*
Género, (masculino)	158 (56)	697 (54)	*0,41*
Raça, (branca)[1]	186 (66)	872 (67)	*0,38*
Escolaridade			
Não alfabetizado, n (%)	14 (8)	39 (5)	
Fundamental, n (%)	81 (44)	251 (34)	*0,01*
Médio e Superior, n (%)	89 (48)	441 (60)	
IMC, (Kg/m^2)	26 (23-29)	25 (22-29)	*0,18*
Fumantes	132 (51)	492 (40)	*0,002*
Sem comorbidades[2]	130 (46)	765 (59)	*<0,001*
Comorbidades			
HAS	240 (86)	1157 (89)	*0,10*
Diabetes Mellitus	106 (38)	362 (28)	*0,001*
Doença arterial coronariana	78 (28)	208 (16)	*<0,001*
ICC	47 (17)	123 (10)	*<0,001*
DAOP	18 (6)	64 (5)	*0,31*
AVC	21 (8)	68 (5)	*0,14*
Hepatite B ou C, n (%)	10 (4)	48 (4)	0,92
Doença de base			
Nefropatia diabética	91 (38)	305 (27)	
GNC	36 (15)	362 (31)	*<0,001*
Nefroesclerose hipertensiva	73 (30)	271 (24)	
Hemodiálise, n (%)	251 (92)	1094 (85)	*0,01*
Tempo em diálise, (anos)	3,91 (2,5-5,6)	3,91 (2,7-5,8)	*0,71*
Painel, (PRA)			
Painel 0%	64 (51)	730 (66)	
Painel 1 -30%	10 (8)	113 (10)	*<0,001*
Painel >30%	52 (41)	264 (24)	

Continua

Continuação

Características	Óbito em lista de espera		
	Sim (n=280)	**Não (n=1298)**	***p***
Exames laboratoriais[3]			
Fósforo, (mg/dl)	5,2 (4,1-6,1)	5,1 (4,2-6,0)	*0,77*
Albumina, (g/dl)	4,4 (4,0-4,7)	4,5 (4,2-4,8)	0,01
Vitamina D, (g/dl)	19,3 (13-25)	22,0 (15-30)	*0,002*
PTH, (pg/ml)	310 (121-593)	297 (134-622)	*0,72*

Variáveis continuas estão expressas como mediana (intervalo interquartil) e variáveis categóricas como número (porcentagem). Chi – quadrado com teste de Pearson para variáveis categóricas e Kruskal-Wallis teste para variáveis continuas. [1]Autodefinição do paciente. [2]Pacientes sem comorbidades, exceto hipertensão arterial sistêmica. [3]Exames laboratoriais no momento da inclusão em lista de espera. IMC: Índice de massa corporal, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, AVC: Acidente vascular cerebral, GNC: Glomerulonefrite crônica, PRA: Anticorpos reativos contra painel, PTH: Hormônio paratireoide.

Conforme mostrado na tabela 9, as variáveis relacionadas com óbito em lista de espera, foram as mesmas encontradas no grupo 1, com exceção de DAOP, hepatite B ou C e IMC, que nos pacientes do grupo 2, não teve relação com óbito em lista de espera.

O tipo de diálise e o painel tiveram relação estatisticamente significativa com óbito em lista de espera no grupo 2, o que não ocorreu no grupo 1.

A hipoalbuminemia assim como a deficiência de vitamina D mostraram relação com óbito em lista de espera nos dois grupos estudados.

A tabela 10 mostra os resultados da análise de COX uni e multivariada dos pacientes do grupo 2.

Tabela 10. Risco de morte em lista de espera – Grupo 2

	Análise univariada		Análise multivariada	
Características	***HR (IC 95%)***	***p***	***HR (IC 95%)***	***p***
Idade, (Por cada 5 anos)[1]	1,15 (1,10-1,21)	< 0,001	1,10 (1,05-1,16)	< 0,001
IMC, (Kg/m^2)[2]	1,02 (0,99-1,05)	0,12		
Escolaridade, Médio e Superior (ref)				
Não alfabetizado	1,54 (0,87-2,70)	0,14		
Fundamental	1,46 (1,08-1,97)	0,01		
Tabagismo, não fumante (ref)				
Fumante	1,40 (1,10-1,79)	0,007		
Comorbidades				
HAS	0,76 (0,55-1,07)	0,11		
Diabetes Mellitus	1,72 (1,35-2,19)	< 0,001		
DAOP	1,29 (0,80-2,08)	0,30		
ICC	1,71 (1,25-234)	0,001	1,62 (1,15-2,29)	0,006
DAC	1,91 (1,47-2,48)	< 0,001	1,51 (1,11-2,05)	0,009
AVC	1,35 (0,86-2,10)	0,19		
Hepatite B ou C	1,08 (0,57-2,02)	0,82		
Doença de base, DRPAD, *(ref)*				
Nefropatia diabetica	1,57 (0,94-2,64)	0,09		
GNC	0,59 (0,33-1,05)	0,08		
Nefroesclerose hipertensiva	1,22 (0,72-2,06)	0,47		
Painel (PRA), *0-30% (ref)*				
Painel >30%	1,65 (1,14-2,38)	0,008		
Exames laboratoriais[3]				
Fosforo, (mg/dl)[2]	1,01 (0,93-1,11)	0,76		
Albumina, (g/dl)[2]	0,75 (0,59-0,96)	0,02	0,67 (0,51-0,87)	0,003
Vitamina D, (ng/ml)[2]	0,73 (0,56-0,96)	0,03		
PTH, (pg/ml)[2]	0,94 (0,83-1,08)	0,40		

Foi utilizado regressão de COX univariada e multivariada com intervalo de confiança de 95% para óbito em lista de espera.[1]O risco de morte aumenta para cada cinco anos acima da mediana (50 anos). [2]*O HR varia por cada ponto acima da mediana.* [3]Exames laboratoriais no momento da inclusão em lista de espera. HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confiança, IMC: índice de massa corporal, *HAS: Hipertensão arterial sistêmica, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva*, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, DAC: Doença arterial coronariana, AVC: Acidente vascular cerebral, DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante, GNC: Glomerulonefrite crônica, PRA: Anticorpos reativos contra painel, PTH: Hormônio paratireoide.

Na análise multivariada por regressão de COX as variáveis que permaneceram significativas foram a idade, antecedente de DAC, insuficiência cardíaca congestiva e hipoalbuminemia.

4.2.4 Sobrevida dos pacientes em lista de espera para transplante renal

A figura abaixo, mostra a sobrevida por Kaplan-Meier dos pacientes do grupo 2 e as variáveis analisadas.

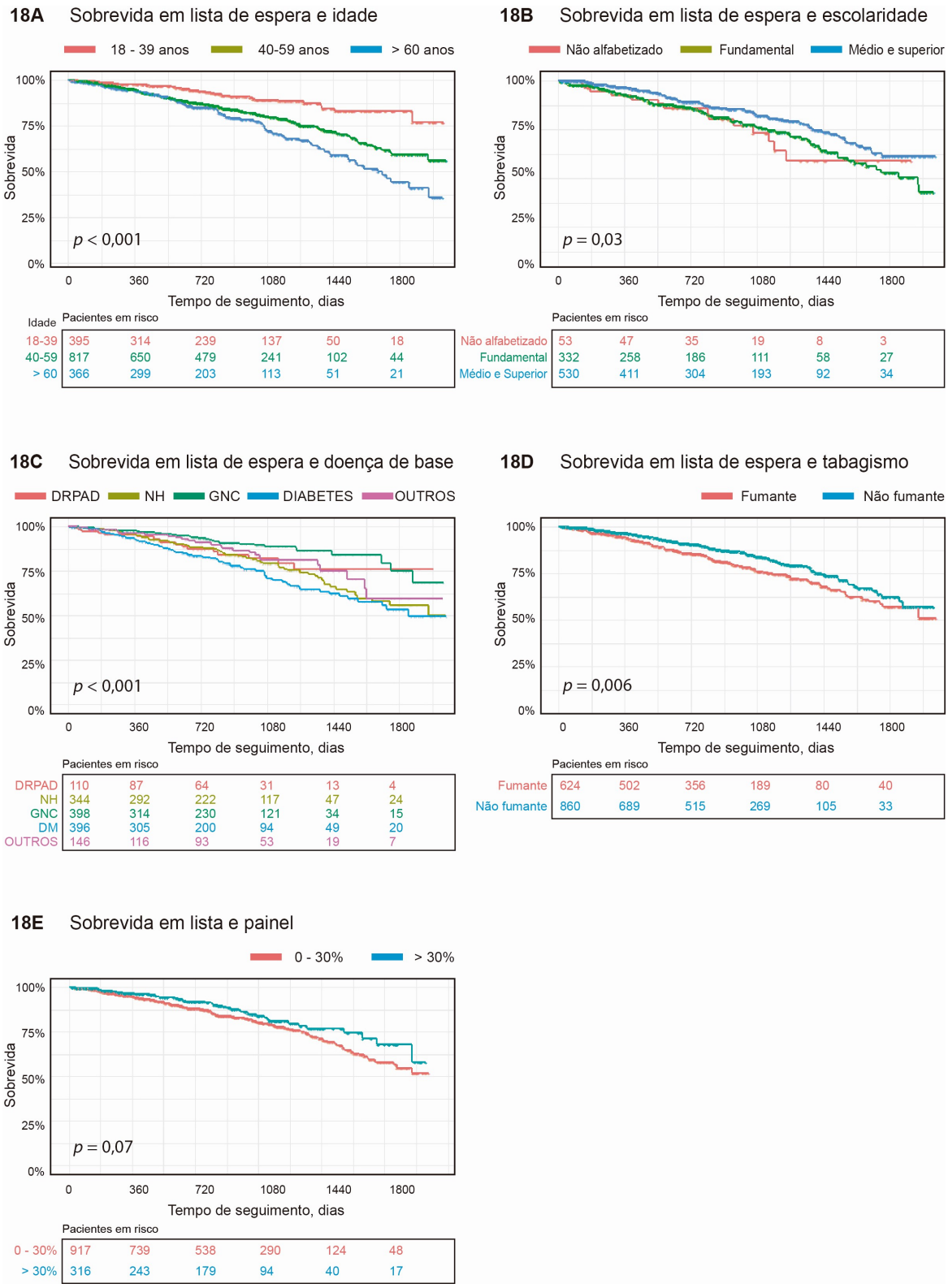


FIGURA 18. Sobrevida em lista de espera para transplante renal e variáveis estudadas – Grupo 2. *Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante, NH: Nefroesclerose hipertensiva, GNC: Glomerulonefrite crônica, DM: Diabetes Mellitus.*

A sobrevida dos pacientes em lista de espera variou significativamente conforme a idade, evidenciando sobrevida menor para os pacientes maiores de 60 anos. Quanto ao tabagismo, escolaridade e doença de base existiu diferencia estatisticamente significativa na sobrevida destes grupos de pacientes ao longo do seguimento, da mesma forma que no grupo 1. Quanto ao painel não houve diferença estatisticamente significativa em termos de sobrevida (Figura 18A – 18E).

Quando analisamos a sobrevida dos pacientes e as comorbidades apresentadas no momento da anuência, evidenciamos uma redução significativa na sobrevida dos pacientes que tiveram DM, ICC e DAC (Figura 19A, 19B e 19C). Para DAOP e AVC não houve diferença na sobrevida em lista de espera (Figura 19D e 19E).

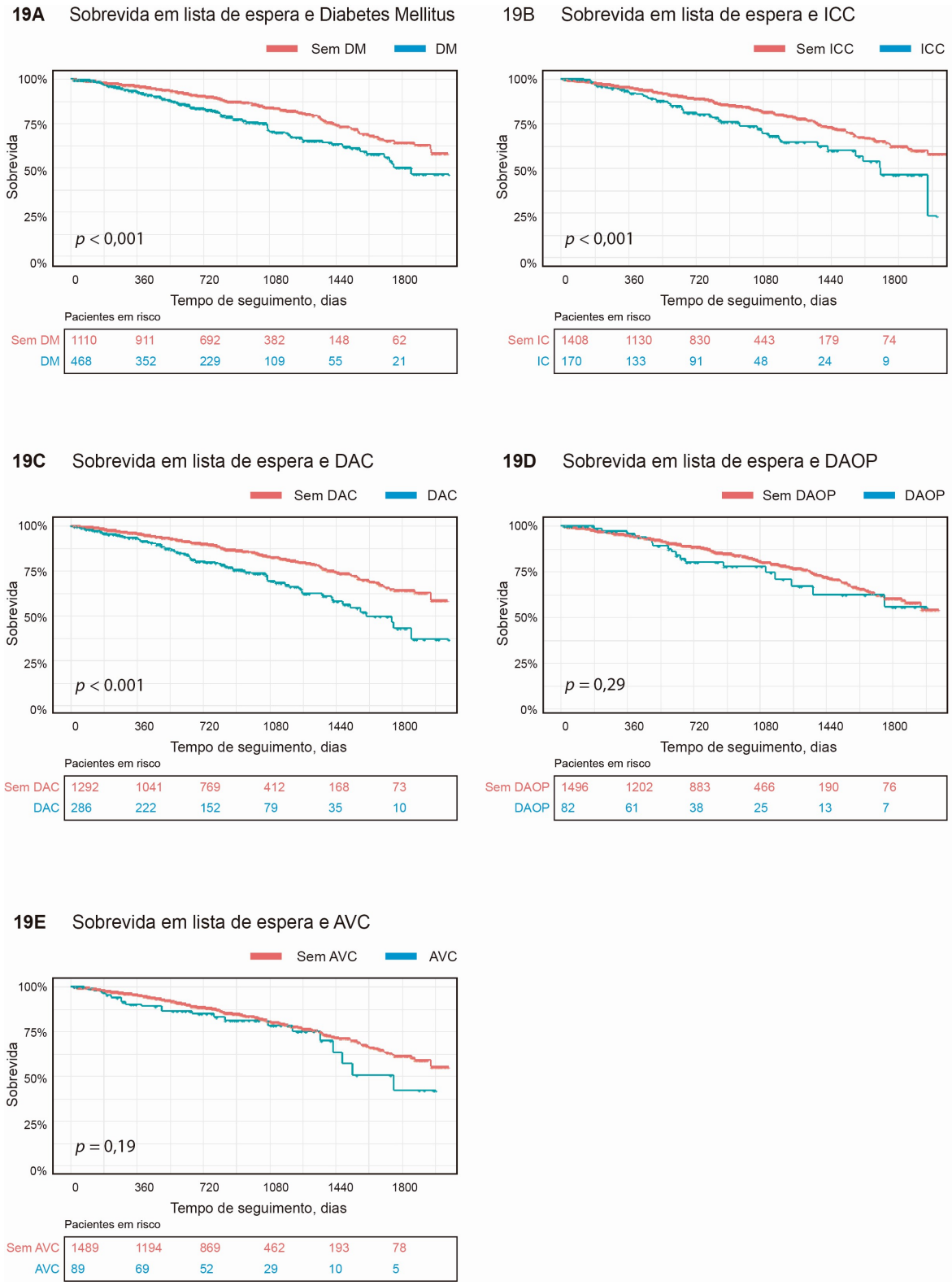


FIGURA 19. Sobrevida em lista de espera para transplante renal e comorbidades – Grupo 2. *Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. IC: Insuficiência cardíaca congestiva, DAC: Doença arterial coronariana, DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica, AVC: Acidente vascular cerebral.*

4.2.5 Benefício do transplante versus manutenção em lista de espera

A figura 20 mostra a sobrevida de forma geral dos pacientes que permaneceram em lista de espera versus os pacientes que transplantaram no segundo período de acompanhamento. Os pacientes transplantados apresentaram menor sobrevida imediatamente após o transplante, quando comprado aos pacientes que permaneceram em lista de espera até um ano e 7 meses após o transplante.

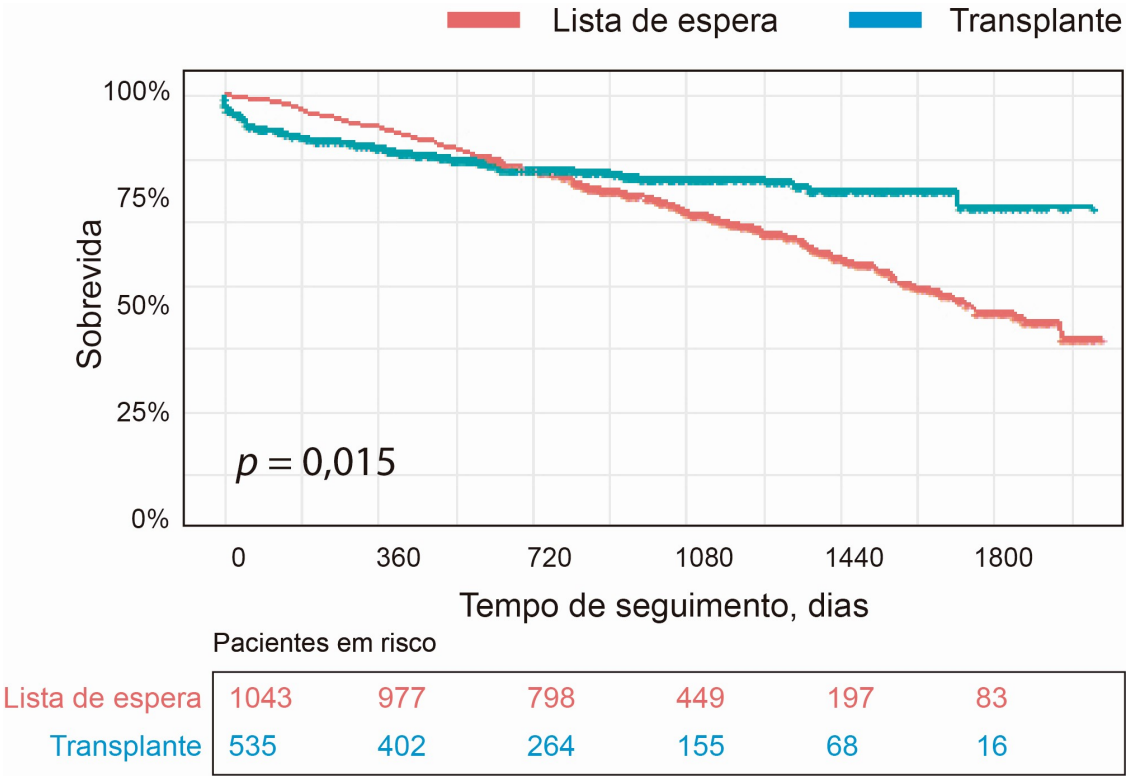


Figura 20. Sobrevida geral - lista de espera versus. transplante renal – Grupo 2. Foi utilizado curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. Os pacientes transplantados foram censurados no momento da perda do enxerto.

Em 180 dias a sobrevida dos pacientes que transplantaram foi de 92%, em comparação aos pacientes que permaneceram em lista de espera que apresentaram uma sobrevida de 97%, já com 360 dias, a sobrevida se reduz para 90% e 94%, respectivamente. Com 1 ano e 7 meses, a sobrevida foi igual nos dois grupos, e após este período o transplante mostrou melhor sobrevida em relação a manutenção em lista de espera ($p<0.02$).

A figura 21 mostra a sobrevida dos pacientes em relação ao tipo de tratamento recebido: transplante com doador vivo, transplante com doador falecido e manutenção em lista de espera.

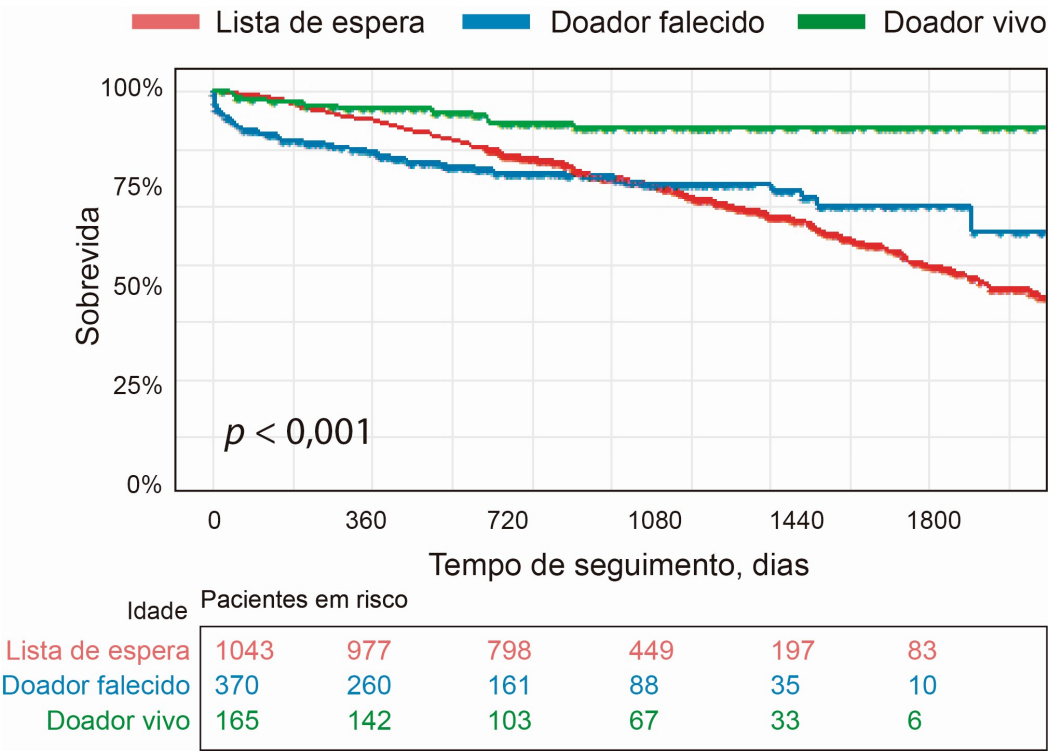


Figura 21. Sobrevida dos pacientes e tipo de tratamento recebido – Grupo 2. *Foi utilizado curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank. Os pacientes transplantados foram censurados no momento da perda do enxerto.*

A sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador vivo, é significativamente superior em relação aos pacientes que transplantaram com

doador falecido e aqueles que permaneceram em lista de espera. Esta diferença é significativa desde o início do seguimento (p<0,001).

Em 4 anos a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador vivo foi de 92%, em tanto que a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador falecido e dos pacientes que pereceram em lista de espera foi de 75% e 68% respectivamente.

Em 5 anos a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador vivo permaneceu em 92%, em tanto que a sobrevida dos pacientes que transplantaram com doador falecido e dos pacientes que pereceram em lista de espera foi de 69% e 57% respectivamente.

4.2.6 Validação do Índice de morte em lista de espera

Finalmente, foram utilizados os dados do grupo 2 para realizar a validação do índice de mortalidade dos pacientes em lista de espera em 3 anos.

Desta forma, foram selecionados os pacientes que tinham apenas 3 anos ou mais de seguimento no grupo 2 (incluindo os pacientes que morreram em lista de espera antes dos 3 anos). Sendo então incluídos nesta análise 1054 pacientes. Estes pacientes foram classificados conforme o perfil clinico apresentado e distribuídos pelos índices de 1 ao 4, utilizando a fórmula da regressão logística multivariada do grupo 1 (Quadro 4 e tabela 7).

Uma vez estabelecido o índice de cada paciente, foi realizado análise de sobrevida por curva de Kaplan-Meier. A figura abaixo mostra os resultados desta análise.

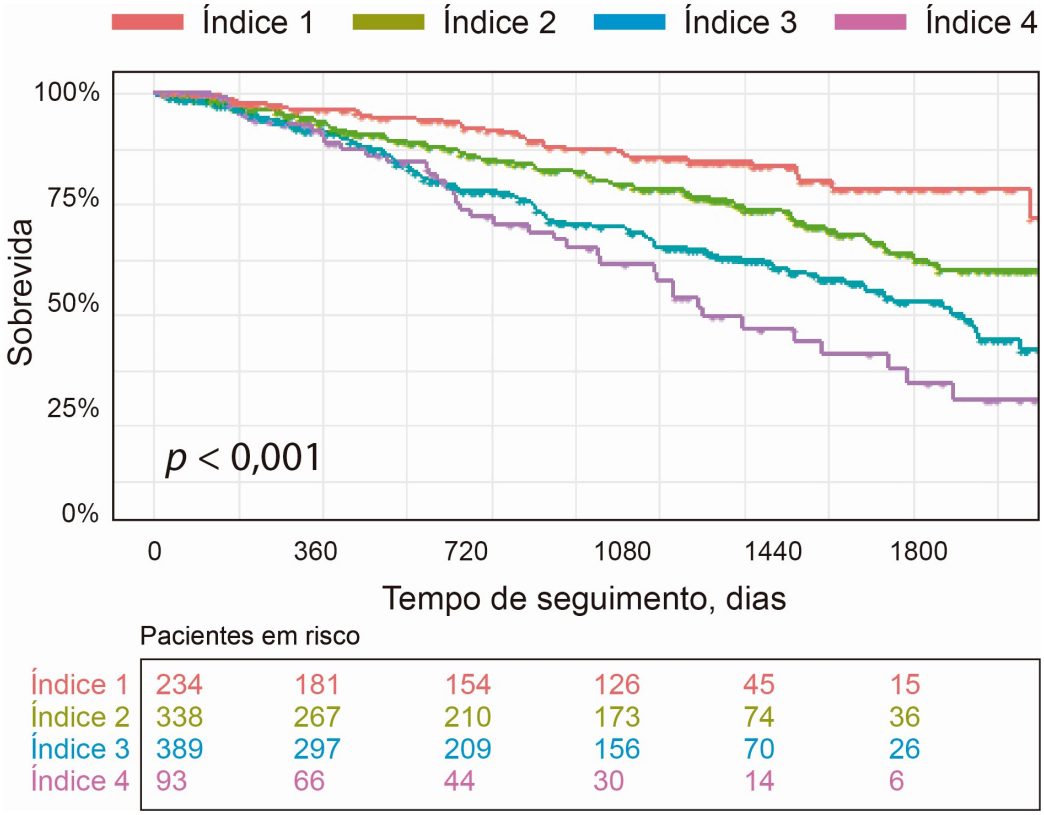


FIGURA 22. Validação do índice para óbito em lista de espera para transplante renal em 3 anos –Grupo 2. *Curva de sobrevida de Kaplan-Meier com teste de log Rank.* ***Índice 1:*** *Idade entre 18-39 anos e sem comorbidades, ou com DM.* ***Índice 2:*** *Idade entre 18-39 anos e ICC, ou com ICC e DAOP, ou com ICC e DM, ou com DAOP e DM, ou com ICC e DAOP e DM, ou idade entre 40-59 anos e sem comorbidades.* ***Índice 3:*** *Idade entre 40-59 anos e DM, ou com DAOP, ou com ICC, ou com DM e DAOP. Ou idade > 60 anos e sem comorbidades, ou com DM, ou com DAOP.* ***Índice 4:*** *Idade entre 40-59 anos e DM e ICC, ou com ICC e DAOP, ou com DM, ICC e DAOP, ou idade > 60 anos e ICC, ou DM e DAOP, ou ICC e DM, ou ICC e DAOP, ou ICC, DM e DAOP.*

O índice criado com os dados dos pacientes do grupo 1, foi capaz de predizer a sobrevida do grupo 2, conforme mostrado na figura acima. A sobrevida dos pacientes com índice de 1 em 3 anos foi de 84%, os pacientes

com índice de 2 tiveram uma sobrevida de 79% em 3 anos, já os pacientes com índice de 3 tiveram uma sobrevida de 65% em 3 anos e finalmente a sobrevida dos pacientes do índice 4 foi de 58% em 3 anos.

5 DISCUSSÃO

O transplante renal é considerado o tratamento de escolha para a maioria de pacientes com DRC em estádio final, com melhora em termos de sobrevida e qualidade de vida comparado a diálise[8,13,17,20]. O aumento na prevalência dos pacientes com DRC, melhora na qualidade dos programas de diálise e a falta de doadores efetivos, proporcionou um incremento no número de pacientes em lista de espera[6]. O presente estudo mostrou que, no período compreendido entre 2007 e 2012, perfazendo um total de 6 anos, foram incluídos em nosso serviço 1949 pacientes em lista de espera. Em contrapartida, no período de 4 anos (entre 2013 e 2016), foram incluídos praticamente o mesmo número de pacientes (n=2000) evidenciando o aumento da demanda por transplantes.

Com o intuito de aumentar a taxa de transplantes e reduzir o tempo de espera em lista, tem se utilizado cada vez mais doadores de critério expandido. No entanto, o transplante com este tipo de doadores aumenta em 70% ou mais o risco de perda do enxerto quando comparado com o doador padrão[67].

Atualmente o uso do KDRI permite avaliar 10 características do doador e 4 características do transplante, permitindo obter maior acurácia para predizer o risco de perda do enxerto do que simplesmente a avaliação de doador de critério expandido ou não, proporcionando desta forma uma avaliação mais objetiva sobre o desfecho do enxerto pôs-transplante[57].

Apesar das várias estratégias adotadas para aumentar o *pool* de doadores e que tem levado a mudanças nos sistemas de alocação no mundo,

principalmente nos EUA e na Europa [68-70], no Brasil, desde a publicação da Portaria Nº. 2.600 em 2009[61], nenhuma reforma no sistema de distribuição de órgãos foi discutida e adotada[63].

Conhecer as características da população com DRC que aguardam em lista para transplante renal, é de fundamental importância para discutir e criar estratégias que possam ser aplicadas na mudança do sistema de alocação com o intuito de beneficiar a maioria da população. As caraterísticas da população com DRC descritas neste estudo, são características dos pacientes de nosso centro, porem estes dados certamente refletem a realidade nacional da DRC.

Os pacientes com DRC apresentam múltiplas comorbidades[23,26], no presente estudo pelo menos 41% dos pacientes apresentaram alguma comorbidade no momento da inscrição em lista de espera. Dentre estas as mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca congestiva.

O estudo publicado por Lenihan *et al.*[71] evidenciou que a idade, mobilidade reduzida e antecedente de DAC, foram fatores associados à não inclusão em lista de espera, assim como somente metade dos pacientes maiores de 65 anos avaliados para transplante renal, foram incluídos em lista de espera por conta do alto número de comorbidades que estes pacientes apresentavam. No presente estudo, houve uma redução significativa no número de pacientes com DAOP e com DAC no grupo 2, fato que sugere mudanças na avaliação dos candidatos a transplante renal ao longo dos anos,

dando preferência para indivíduos que apresentem número inferior de comorbidades e maior expectativa de vida.

A prevalência de pacientes com hepatite B ou C nos dois grupos foi de 4%, taxa comparável com estudos prévios que evidenciam uma prevalência entre 3 - 14% em pacientes em diálise[72].

A prevalência de pacientes em hemodiálise nos dois grupos estudados variou entre 89 e 92%, em tanto que apenas 6 a 10% dos pacientes estavam em DP, mostrando direta correlação com os dados do último censo da SBN[5]. Esta mesma realidade acontece em vários países do mundo[73], por exemplo a prevalência de pacientes em DP apresenta-se em torno de 15% nos EUA e somente 5% na Europa[2,4].

Da mesma forma, este estudo mostra que a prevalência de pacientes que tiveram anuência para transplante renal antes de iniciar diálise é pequena, porém quando comparado o grupo 1 com o grupo 2, este número aumentou ao longo dos anos, de 2% no grupo 1 a 4% no grupo 2. No entanto, esta porcentagem é ainda reduzida e evidencia claramente o encaminhamento tardio ao Nefrologista, fato associado à acesso reduzido ao transplante[74].

Outra característica importante a ser discutida, é o aumento na prevalência de pacientes sensibilizados em lista de espera em nosso centro, sendo que no grupo 1 apenas 17% dos pacientes apresentavam painel >30% e no grupo 2 a prevalência aumentou para 26%, evidenciando um incremento significativo deste grupo de pacientes. Esta variação ao longo dos anos, pode estar relacionada a implementação do programa de desensibilização a partir do

ano 2003 em nosso centro, que tornou referência nacional com o decorrer dos anos. Embora este aumento foi significativo, estes dados não influenciaram nos resultados do presente estudo.

Houve uma discreta, porém significativa redução no número de óbitos em lista de espera, de 21% no grupo 1 para 18% no grupo 2, porém é importante considerar que o tempo de seguimento do grupo 2 foi menor. Da mesma forma, evidenciamos que o tempo para igualar a sobrevida de forma geral entre os pacientes que permaneceram em lista de espera versus os pacientes que transplantaram foi de 400 dias no grupo 1 e de 600 dias no grupo 2, esta mudança nas curvas de sobrevida foi às custas da melhor sobrevida em lista de espera do grupo 2. Os grandes registros americanos e europeus mostram também redução nas taxas de mortalidade dos pacientes em diálise ao longo dos anos[2,4].

A sobrevida dos pacientes com DRC inscritos em lista de espera distribuídos por cada uma das variáveis estudadas foi outro resultado relevante do presente estudo. A sobrevida destes pacientes se reduz proporcionalmente conforme a idade. Resultados similares foram descritos no reporte anual da ERA-EDTA publicado em 2018, onde a sobrevida dos pacientes até 44 anos foi significativamente superior comparados aos pacientes com idade superior a 65 anos[4]. Entre tanto quando comparado com nossos resultados, a sobrevida do grupo europeu foi superior para todas as faixas etárias.

Quando analisada a sobrevida segundo a doença de base, novamente nossos dados se assemelham aos europeus[4], demonstrando que os pacientes que apresentaram melhor sobrevida foram os pacientes com glomerulonefrite

crônica, comparados aos pacientes com nefropatia diabética que apresentaram pior sobrevida. Os pacientes que apresentaram cada uma das comorbidades estudadas, mostraram sobrevida menor comparado àqueles sem as comorbidades.

Vários autores têm estudado os fatores de risco que poderiam modificar o desfecho do transplante renal utilizando índices que quantificam o risco de morte no momento da inclusão em lista de espera, outros quantificaram o risco de morte dependendo do tipo de doador, e outros o risco de morte após o transplante renal[56,75,76].

Todos estes estudos são índices internacionais com populações muito diferentes da brasileira. No presente estudo identificamos várias variáveis que aumentam o risco de morte dos pacientes com DRC em lista de espera. Semelhante a van Walraven *et al.*[77], nosso estudo identificou que a idade é um fator importante, evidenciando que por cada 5 anos acima de 50, o risco de morte aumenta em 24%. Outras variáveis que aumentaram significativamente o risco de morte em lista de espera nos dois grupos estudados, foi a presença de comorbidades, dentre elas Diabetes Mellitus, doença arterial coronariana e insuficiência cárdica congestiva.

Vários estudos têm demonstrado o impacto das comorbidades no desfecho dos pacientes com DRC[26]. No presente estudo, o risco de morte em lista de espera aumentou 1,7 vezes com duas o mais comorbidades em relação aos pacientes sem comorbidades. Em concordância com nossos resultados, o estudo publicado por Hernández *et al.*[53] mostrou um risco aumentado de morte em lista de espera em pacientes com maior número de comorbidades.

Outras variáveis que modificaram significativamente o risco de morte em lista foram o antecedente de tabagismo, nível sérico de albumina e IMC, mesmas caraterísticas descritas por estudos anteriores[77].

Nosso estudo demonstrou também que o risco de morte precoce e tardio após o transplante renal comparado com a manutenção em lista de espera, varia conforme as comorbidades apresentadas no momento da inclusão do paciente em lista de espera. Desta forma, os pacientes sem comorbidades apresentam um risco elevado de morte após o transplante renal comparado à manutenção em diálise nos primeiros 75 dias após o transplante, após este período o benefício do transplante é evidente. Entretanto, os pacientes com Diabetes Mellitus, doença arterial coronariana, doença arterial obstrutiva periférica e insuficiência cardíaca congestiva apresentam diferentes riscos iniciais de morte após o transplante e tempos diferentes para igualar o risco à lista de espera, porém, todos acabam com um risco reduzido de morte a longo prazo após o transplante renal.

Em vários países da América Latina, o benefício do transplante sobre a manutenção em diálise é assumido com base em dados internacionais com diferentes populações, como EUA e Europa[17,20,27], podendo ser atribuído principalmente à falta de registros. O presente estudo é o primeiro em descrever resultados sobre o benefício do transplante renal para diferentes comorbidades em uma grande coorte de América Latina.

Alguns investigadores avaliaram a sobrevida de pacientes com comorbidades em diálise, lista de espera ou após o transplante[25], enquanto as comparações entre os diversos tratamentos e comorbidades específicas não

foram amplamente analisadas. A maioria dos autores estudaram o benefício do transplante comparado a lista de espera em receptores diabéticos e idosos somente[17,20,30,44].

Em 1999, Wolfe *et al.*[17] apontou elevado risco inicial de morte com o transplante. Este estudo comparou o risco de morte entre pacientes em lista de espera, e pacientes submetidos ao primeiro transplante renal, mostrando que os pacientes que transplantaram tiveram um risco 2,8 vezes maior de morte até 106 dias após o transplante e um risco relativo de 0,32 após 180 dias. Nossos resultados mostraram valores semelhantes; evidenciando um risco de morte de 2,2 vezes maior após o transplante renal comparado coma manutenção em lista de espera nos primeiros 120 dias após a cirurgia, seguido por um risco de 0,27 depois deste período. Embora Wolfe *et al*. analisaram a idade, fatores demográficos, doença de base e DM como fatores de risco, não apresentaram dados sobre outras comorbidades[17].

Além disso, no presente estudo, conseguimos subdividir o período de maior risco após o transplante para pacientes sem comorbidades. Desta forma, pacientes sem nenhuma comorbidade, (incluídos pacientes hipertensos), tiveram um alto risco inicial de morte (HR = 6,24, $p<0,001$) nos primeiros 20 dias após o transplante, o risco reduziu-se progressivamente para 2,9 entre 21 e 45 dias, igualando-se a manutenção em lista de espera com 75 dias após o transplante.

Ojo *et al*.[20] compararam o risco de morte entre pacientes em lista de espera e transplante renal com doador de critério expandido ou doador padrão. Este grupo evidenciou um risco relativo de morte a longo prazo 25% menor

para o transplante com doador de critério expandido e 48% menor para o transplante com doador padrão em relação aos pacientes que permaneceram em lista de espera. Entretanto, este estudo não menciona o impacto de diferentes comorbidades em tais resultados.

Bayat *et al*.[78] descreveram benefício na sobrevida do transplante comparado com a manutenção em diálise após o ajuste para algumas comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes, distúrbios respiratórios e psiquiátricos. No entanto, as comparações com pacientes em lista de espera não foram realizadas, o que pode causar um viés, porque sabidamente a mortalidade dos pacientes com insuficiência renal estádio V não inscritos em lista de espera para transplante é maior do que os pacientes inscritos em lista de espera[17].

Alguns estudos relataram um benefício significativo na sobrevida do transplante renal em candidatos idosos, mas, novamente, não se concentraram nas comorbidades dos receptores[30,79,80]. As diretrizes para avaliação do candidato a transplante, não recomendam exclusão de pacientes baseados somente na idade, porem a avaliação da idade e das comorbidades devem ser consideradas[48].

Kauffman *et al*.[31] mostraram uma maior taxa de mortalidade nos primeiros 365 dias após o transplante, em pacientes ≥60 anos, de acordo com diferentes comorbidades (DAC, DAOP, AVC, DM, história de malignidade e doença pulmonar obstrutiva crônica), sugerindo que o transplante não oferece benefício de sobrevida para estes pacientes no primeiro ano. Em contraste, nosso estudo mostrou que pacientes com DAC, DAOP, DM e ICC apresentam

diferentes riscos iniciais de morte após o transplante e tempos diferentes para igualar o risco com a lista de espera, entretanto, todos acabaram com um risco reduzido de morte a longo prazo, incluindo até candidatos idosos.

Gill *et al*[7] estudaram pacientes com doenças cardiovasculares, mostrando diferentes riscos de morte após o transplante, dependendo do risco cardiovascular, quantificado como baixo, intermediário e alto risco, assim como das características do doador. Entretanto, nosso estudo dividiu as comorbidades cardiovasculares em ICC, DAC, DAOP e AVC e analisou o impacto de cada uma delas em relação às outras. Mostramos que nem o risco de morte nem a duração foram semelhantes para essas diferentes doenças cardiovasculares. Por exemplo, pacientes com DAC tiveram um risco 2,6 vezes maior de morte após o transplante até os 200 dias. Em contraste, os pacientes com ICC apresentaram risco de morte de 7,4 vezes maior, mas apenas nos primeiros 110 dias após o transplante. Portanto, associar estas doenças em um grupo só, pode adicionar um viés significativo devido à diversidade de doenças cardiovasculares.

Um estudo recente mostrou maior risco de morte nos momentos inicias do transplante para pacientes com DAOP, porém o risco permaneceu elevado ao longo de todo o seguimento[81]. Em nosso estudo, o risco de morte para a DAOP foi de 3,6 inicialmente, porem após 240 dias de transplante, o risco reduziu-se para 0,36, mostrando o benefício do transplante para esse grupo de pacientes, da mesma forma que para os outros grupos de comorbidades.

No presente estudo não identificamos nenhum benefício do transplante em pacientes com doença vascular cerebral prévia. No entanto, estes

resultados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de pacientes com essa comorbidade.

Finalmente, a criação do índice para mortalidade em lista de espera, proporciona ao clinico uma avaliação objetiva sobre a probabilidade de morte do paciente nos próximos 3 anos após a inscrição em lista de espera, assim como proporciona uma ferramenta quantitativa que permite avaliar o risco/benefício do transplante no momento da oferta do órgão.

Embora para a criação do índice não foram incluídas todas as variáveis que aumentaram o risco de morte na análise em lista de espera, o índice criado foi capaz de discriminar adequadamente a probabilidade de morte em 3 anos para os pacientes em lista de espera usando unicamente quatro variáveis clinicas: idade, ICC, DM e DAOP. Além do que, ainda com as diferenças encontradas no grupo 2, este índice foi adequado em predizer a probabilidade de morte em 3 anos para o segundo grupo, podendo então ser generalizado para diferentes populações.

A compreensão do risco de morte para candidatos a transplante renal com base nas taxas de mortalidade previstas e na expectativa de vida poderão melhorar a utilidade nas políticas de alocação para rins de doador falecido, garantindo assim um benefício maior para toda a sociedade. Desta forma se um órgão de critério expandido é ofertado para um paciente com índice de 1, que tem menos de 15% de probabilidade de morte nos próximos 3 anos, o benefício de transplante com doador de critério expandido neste caso, torna-se questionável, pois sabidamente o transplante com este tipo de doador tem maior risco de perda do enxerto[67].

Estes resultados, somados a possiblidade de quantificar o risco inicial e a longo prazo de morte após o transplante para cada comorbidade, são úteis no momento da escolha dos tipos de tratamento para pacientes com DRC, além de satisfazer o princípio da autonomia[32], pois uma vez que o paciente conhece os riscos dos tipos de tratamento, ele poderá escolher a melhor opção terapêutica.

Todos os resultados aqui apresentados, poderão servir como estratégias objetivas para avaliação do risco de morte dos pacientes em lista de espera, auxiliar os médicos da equipe transplantadora a calcular a sobrevida esperada, quantificar e esclarecer o risco individual no momento de listar um paciente e discutir sobre as melhoras opções terapêuticas no momento da oferta do órgão.

Futuramente, os dados do índice de morte em lista de espera, poderão ser combinados com os dados do KDRI, permitindo determinar retrospectivamente o destino dos órgãos de doador falecido entre 2007 e 2016, conhecer o desfecho do enxerto e do paciente e proporcionar dados que permitam gerar novas estratégias na distribuição de órgãos no pais, considerando o utilitarismo como principal fundamento.

6 CONCLUSÕES

Foi possível determinar o tempo decorrido para se obter o benefício do transplante comparado a manutenção em lista de espera, para pacientes com e sem comorbidades.

A sobrevida dos pacientes em lista de espera se reduz progressivamente ao longo do seguimento, pacientes com idade >60 anos, com DM, ICC e DAC, apresentam menor sobrevida em lista de espera.

Foi possível determinar os fatores de risco para mortalidade em lista de espera para transplante renal de forma geral e com 3 anos após a inscrição.

O índice criado e validado quantifica a probabilidade de morte dos pacientes em lista de espera em 3 anos.

7. REFERENCIAS

1. van de Luijtgaarden MW, Jager KJ, Segelmark M, et al. Trends in dialysis modality choice and related patient survival in the ERA-EDTA Registry over a 20-year period. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):120-128.
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3S1):A7-A8.
3. Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. *American Journal of Kidney Diseases.* 2019;73(3):S291-S332.
4. Anneke Kramer MP, Marlies Noordzij, Vianda S. Stel,, Anton M. Andrusev MIA-M, Federico E. Arribas Monzo AA, Myftar Barbullushi,, Palma Beltra MBFJea. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clinical Kidney Journal.* 2019.
5. Nefrologia. Censo de diálise. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2018.
6. Asociação Brasileira de Transplantes de órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. 2018:3-20.
7. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(2):427-432.

8. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 2005;294(21):2726-2733.

9. Goldfarb-Rumyantzev AS, Rout P. Characteristics of elderly patients with diabetes and end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2010;23(2):185-190.

10. Camarano A. Envelhecimento na população brasileira: Uma contribução demográfica. 2002.

11. United Nations Population Fund. United Nations Fund for Population Activities. UNFPA, Annual Report. 2010.

12. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ.* 2005;173(10):S1-25.

13. Couchoud C, Bolignano D, Nistor I, et al. Dialysis modality choice in diabetic patients with end-stage kidney disease: a systematic review of the available evidence. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):310-320.

14. Mehrotra R, Kermah D, Fried L, et al. Chronic peritoneal dialysis in the United States: declining utilization despite improving outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2781-2788.

15. Pulliam J, Li NC, Maddux F, Hakim R, Finkelstein FO, Lacson E. First-year outcomes of incident peritoneal dialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(5):761-769.

16. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(3):533-544.

17. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, 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):1725-1730.

18. Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(10):1773-1780.
19. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1680-1687.
20. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(3):589-597.
21. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):917-922.
22. Danovitch GM, Cecka JM. Allocation of deceased donor kidneys: past, present, and future. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):882-890.
23. Charytan D, Kuntz RE, Mauri L, DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):409-416.
24. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, et al. Diabetes and coronary artery disease impose similar cardiovascular morbidity and mortality on renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(5):1456-1461.

25. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, et al. A High Comorbidity Score Should Not be a Contraindication for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2016;100(2):400-406.

26. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(1):125-132.

27. Hellemans R, Stel VS, Jager KJ, Bosmans JL, Abramowicz D. Do elderly recipients really benefit from kidney transplantation? *Transplant Rev (Orlando).* 2015;29(4):197-201.

28. Sørensen VR, Heaf J, Wehberg S, Sørensen SS. Survival Benefit in Renal Transplantation Despite High Comorbidity. *Transplantation.* 2016;100(10):2160-2167.

29. Tso PL, Dar WA, Henry ML. With respect to elderly patients: finding kidneys in the context of new allocation concepts. *Am J Transplant.* 2012;12(5):1091-1098.

30. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007;83(8):1069-1074.

31. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation.* 2007;83(4):404-410.

32. Kiberd BA, Tennankore KK, West K. Eligibility for the kidney transplant wait list: a model for conceptualizing patient risk. *Transplant Res.* 2014;3(1):2.

33. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ.* 2005;173(10):1181-1184.

34. Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(3):527-534.

35. Batabyal P, Chapman JR, Wong G, Craig JC, Tong A. Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation.* 2012;94(7):703-713.

36. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(11):1790-1797.

37. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):890-898.

38. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation.* 2001;71(9):1189-1204.

39. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):695-701.

40. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis.* 2007;18(7):553-558.

41. De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, et al. Treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients evaluated for transplant-a registry study. *Transplantation.* 2010;89(7):845-850.

42. Galvão De Lima JJ, Wolff Gowdak LH, de Paula FJ, Franchini Ramires JA, Bortolotto LA. The role of myocardial scintigraphy in the assessment of cardiovascular risk in patients with end-stage chronic kidney disease on the waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2979-2984.

43. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, Bortolotto LA, de Lima JJ. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res.* 2013;2(1):18.

44. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJ. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;68(5):2345-2351.

45. Akolekar D, Oniscu GC, Forsythe JL. Variations in the assessment practice for renal transplantation across the United Kingdom. *Transplantation.* 2008;85(3):407-410.

46. Schold J, Srinivas TR, Sehgal AR, Meier-Kriesche HU. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(7):1239-1245.

47. Reese PP, Shults J, Bloom RD, et al. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):837-845.

48. Segall L, Nistor I, Pascual J, et al. Criteria for and Appropriateness of Renal Transplantation in Elderly Patients With End-Stage Renal Disease: A Literature Review and Position Statement on Behalf of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

Descartes Working Group and European Renal Best Practice. *Transplantation.* 2016;100(10):e55-65.

49. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2960-2967.

50. Knoll GA. Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):2040-2044.

51. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(1):149-154.

52. Kiberd B, Boudreault J, Bhan V, Panek R. Access to the kidney transplant wait list. *Am J Transplant.* 2006;6(11):2714-2720.

53. Hernández D, de la Nuez PC, Muriel A, et al. Clinical assessment of mortality risk in renal transplant candidates in Spain. *Transplantation.* 2014;98(6):653-659.

54. Kiberd BA, AlBugami MM, Panek R, Tennankore K. Contraindications to kidney transplantation: uneven grounds? *Transplant Res.* 2015;4:2.

55. Group KDIGOKTW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.

56. Shabir S, Halimi JM, Cherukuri A, et al. Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: a prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(4):643-651.

57. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation.* 2009;88(2):231-236.

58. Tong A, Howard K, Wong G, et al. Nephrologists' perspectives on waitlisting and allocation of deceased donor kidneys for transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(5):704-716.

59. Andrade-Izquierdo A. V, et al. Hospital Das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Mortality within the first month after kidney trasnplantation. An observational cohort study. In. Vol B0186. 17 Congress of the European Society for Organ Transplantation. Bruxelas. 2015.

60. Cardoso FH, Jobim NA, Albuquerque CC. Lei No. 9434 de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. In:1997.

61. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria No. 2.600. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009.

62. Brasil. Secretaria de Estado da Saúde. Resolução SS-114. Sistema Estadual de Transplantes. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2014.

63. Medina-Pestana JO. Organization of a high-volume kidney transplant program--the "assembly line" approach. *Transplantation.* 2006;81(11):1510-1520.

64. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements.* 2017;7(1):1-59.

65. Stevens PE, Levin A, Members KDIGOCKDGDWG. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830.

66. Newman SC. *Biostatistical methods in epidemiology.* New York ; Chichester: John Wiley & Sons. 2001.

67. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74(9):1281-1286.

68. Martins PN, Mustian MN, MacLennan PA, et al. Impact of the new kidney allocation system A2/A2B → B policy on access to transplantation among minority candidates. *Am J Transplant.* 2018;18(8):1947-1953.

69. Patzer RE, Basu M, Smith KD, et al. Awareness of the New Kidney Allocation System among United States Dialysis Providers with Low Waitlisting. *Am J Nephrol.* 2018;47(2):115-119.

70. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, et al. A renal transplantation model for developing countries. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2302-2307.

71. Lenihan CR, Hurley MP, Tan JC. Comorbidities and kidney transplant evaluation in the elderly. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):204-211.

72. Sawinski D, Forde KA, Lo Re V, et al. Mortality and Kidney Transplantation Outcomes Among Hepatitis C Virus-Seropositive Maintenance Dialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2019.

73. Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA.* 2017;317(18):1864-1881.

74. Cass A, Cunningham J, Snelling P, Ayanian JZ. Late referral to a nephrologist reduces access to renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1043-1049.

75. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):947-960.

76. Moore J, He X, Shabir S, et al. Development and evaluation of a composite risk score to predict kidney transplant failure. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(5):744-751.

77. van Walraven C, Austin PC, Knoll G. Predicting potential survival benefit of renal transplantation in patients with chronic kidney disease. *CMAJ.* 2010;182(7):666-672.

78. Bayat S, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):292-300.

79. Savoye E, Tamarelle D, Chalem Y, Rebibou JM, Tuppin P. Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation.* 2007;84(12):1618-1624.

80. Lloveras J, Arcos E, Comas J, Crespo M, Pascual J. A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation.* 2015;99(5):991-996.

81. Brar A, Stefanov DG, Jindal RM, et al. Mortality on the Kidney Waiting List and After Transplantation in Patients With Peripheral Arterial

Disease: An Analysis of the United States Renal Data System. *Transplant Proc.* 2016;48(1):15-20.

17.15

BO184
KIDNEYS FROM DONORS WITH ACUTE KIDNEY INJURY (AKI): FRIEND OR FOE?

Catherine Boffa[1]; Fenna van de Leemkolk[1]; Elinor Curnow[2]; Steve Barry[3]; Edward Sharples[4]; Rutger Ploeg[1]
[1]Nuffield Department of Surgical Sciences and Oxford Transplant Unit; [2]NHS Blood and Transplant; [3]Nuffield Department of Surgical Sciences; [4]Oxford Transplant Unit

17.20

BO185
ECHOCARDIOGRAPHY AND CARDIOVASCULAR RISK: WHAT'S THE RELATIONSHIP IN THE RENAL TRANSPLANT RECIPIENT?
Miguel Goncalves[1]; Micaela Neto[2]; Pedro Vieira[1]; Luis Resende[1]; Susana Gomes[2]; Jose Duraes[1]; Nuno Rosa[1]; Jose Alves Teixeira[1]; Gil Silva[1]
[1]Nephrology, Hospital Central do Funchal; [2]Cardiology, Hospital Central do Funchal

17.25

BO186
MORTALITY WITHIN THE FIRST MONTH AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION – AN OBSERVATIONAL, COHORT STUDY
Valeria Andrade Izquierdo; Francine BC Lemos; Ligia C Pierrotti; Maristela P Freire; Elias David Neto; Flávio J De Paula; William C Nahas
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

17.30

BO187
TRANSPLANTING THOSE WAITING THE LONGEST
Aisling Courtney
Belfast City Hospital

17.35

BO188
COMPARABLE TRANSPLANT OUTCOMES BETWEEN DBD AND DCD KIDNEY GRAFTS UP TO 5 YEARS POST-TRANSPLANT: SINGLE CENTRE EXPERIENCE
Hieu Le Dinh; Olivier Detry; Arnaud DeRoover; Nicolas Meurisse; Jean Paul Squifflet; Michel Meurisse; Jean Marie Krzesinski; Catherine Bonvoisin; Josée Monard; Laurent Weekers
University Hospital of Liege

17.40

BO189
EARLY PLASMA-CREATININE CHANGES PREDICT ONE-YEAR GRAFT FUNCTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION
Nicoline Valentina Krogstrup[1]; Bo Martin Bibby[2]; Camilla Aulbjerg[3]; Bente Jespersen[3]; Henrik Birn[4]
[1]Institute of Clinical Medicine, Aarhus University; [2]Dept. of Biostatistics, Aarhus University; [3]Dept. of Renal Medicine, Aarhus University Hospital; [4]Dept. of Biomedicine, Aarhus University

17.45

BO190
PATIENT-RELATED FACTORS AFFECTING THE INITIAL TACROLIMUS TROUGH LEVEL AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION
Aureliusz Kolonko; Jerzy Chudek; Andrzej Wiecek
Medical University of Silesia

MORTALITY WITHIN THE FIRST MONTH AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION - AN OBSERVATIONAL, COHORT STUDY.

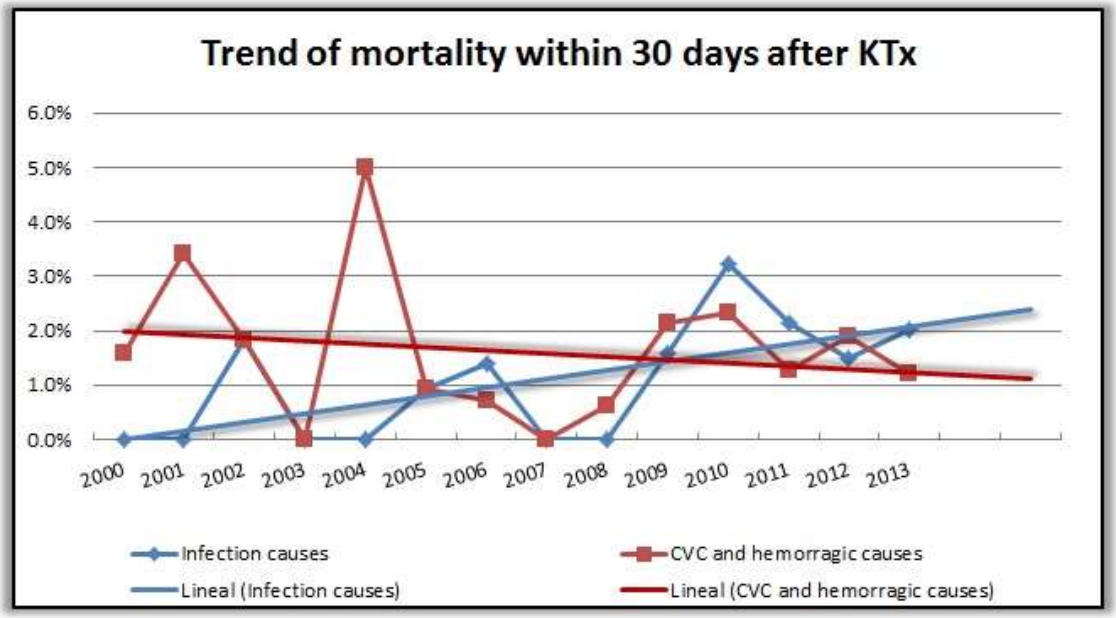
Andrea V Andrade, Md, Francine BC Lemos, PhD, Ligia C Pierrotti, PhD, Maristela P Freire, MSc, Flávio J De Paula, PhD, William C Nahas, PhD and Elias David Neto, PhD. [1]Renal Transplantation Service, University of São Paulo - Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil.

Background: Infection was the principal cause of death after the first year of kidney transplantation (KTx), but the cause of early mortality, was not well described in the actually.

Methods/Materials: We performed a retrospective, unicentric analysis of mortality in the first 30 days after KTx during January 2000 to May 2014. Order patients than 18 years who received single or combined organ transplantation (COT) from deceased or living donors were included. Data were obtained from medical records and necropsy evaluation. Variables analyzed were age, sex, race, ERSD etiologies, time in dialysis, BMI, living or deceased donor, induction therapy and COT. Statistical analysis was done by Mann-Whitney test and Chi-square test in univariate analysis and Step-wise logistic regression for multivariate analysis, *P* value was 0.05.

Results: In 14 years, a total of 2390 patients were transplanted in our center. Mortality within the first 30 days after KTx occurred in 87 patients (3.5%), majority of them, were male (60%), white (59%), mean age was 53±12y and a mean time of dialysis were 52 months. The principal ERSD etiologies were Diabetes Mellitus (29%), Hypertension (24%) and Glomerulonephritis (22%) and high percentage was transplanted with deceased donors (92%). The most frequent cause of death was infection with 31 cases (36%) followed by cardiovascular, (23%) hemorrhagic (21%) and other causes (20%). We observed a raising trend increase of death by infections causes (DIC) during the period analyzed (Chi-sq= 9.09, P=0.003), as opposed to cardiovascular and hemorrhagic causes, that's tended to reduce over time. Patients with DIC more frequently dead after the 7th day of hospitalization (73% *P* 0.006), were more often COT patients (58% *P* 0.06) and had less dialysis time before KTx (*P* 0.07), when compared with other causes of dead.
In multivariate analysis the differences between DIC and others death causes were COT *P* 0.02 OR 4.63 (IC 95% 1.35-15.8) and death after 7 th day of KTx *P* 0.002 OR 0.18 (IC 95% 0.06-0.55).

Conclusion: The mortality rate from infectious diseases increased during the analysis period, it's probably, for the improvement of cardiologic and urologic evaluation pre-transplant implanted. DIC took a longer time to take place than others death causes; and were associated to more complexity surgery, as COT.


Trend of mortality within 30 days after KTx
6.0%
5.0%
4.0%
3.0%
2.0%
1.0%
0.0%
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
Infection causes
CVC and hemorragic causes
Lineal (Infection causes)
Lineal (CVC and hemorragic causes)

ABSTRACT SUBMISSION ACKNOWLEDGEMENT

EXTENDED DEADLINE 19 MARCH 2017

Thank you for submitting your abstract.

Submitter Details

Title:	Dr.
Family Name/Surname:	Andrade Izquierdo
First Name:	Andrea
Institution/Hospital/Organisation *to be used for* ***STRONGER TOGETHER AWARD***:	Renal Transplantation Unit, Hospital das Cl nicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil
Department:	Renal Transplantation Unit, Hospital das Cl nicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil
Current Position:	Nephrologist
Address:	Rua Dr. Ovídio Pires de Campos 225 - Cerqueira César Rua lino coutinho 1940, ap 27
Zip/Postal Code:	05403-010
City:	Sao Paulo
Country:	Brazil
Email:	vale19_ec@yahoo.com
Telephone:	5511954690651
Other Telephone/Mobile:	5511953627214
Date of birth (DD/MM/YYYY):	19/01/1987
Gender:	Female
Please select 'Yes' if you wish to unsubscribe from receiving communications and adverts messages	YES

Abstract Title

TRANSPLANTABILITY EVALUATION IN HIGH RISK PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE ENROLLED IN THE WAITING LIST OF KIDNEY TRANSPLANTATION. AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY.

Abstract Body

Kidney transplantation(KTx) is the best treatment option for end-stage renal disease(ESRD) pts. However we don't know the outcome of pts with many comorbidities who undergo Ktx. The aim of this study was to find out the best treatment for these group of pts with high risk comorbidities.

We performed a single-center retrospective analysis of pt's survival on the waiting list(WT) for KTx between Jan/2007 and Dec/2014. Data were obtained from electronic medical records. The follow up(FU) started when pts were enrolled on the WT and it ended on July 31, 2015 when pts were alive or on the date of death when pt died. Statistical analysis were done by Chi-square, cox regression and time dependant cox regression, with $p<0.05$, CI of 95%, Stepwise method to identify the independent variates and Kaplan Maier, with Log Rank, Breslow and Tarone-Ware post-test.

In seven years, a total of 1734 patients were included on the WL in our center. The median FU was 3.6±2.3y. In this period, 778(44.9%) were transplanted, 619(35.7%) remained on the WL and 337(19.4%) died. We identified ten variables that potentially predicted death on the WL. Diabetes Meliltus(DM), arterial coronary disease(CAD), congestive heart failure(CHF), peripheral vascular disease(PVD) and cerebrovascular disease(CVD) were the comorbidities with strongest effect on survival, with adjusted HR varing=1.8-2.5. The variables that remained significant in the multivariate analyses were cause of ESRD(p=0.01, HR=4.97), age(0.003), HR=1.03) and vitamin D(p=0.02, HR=0.97).

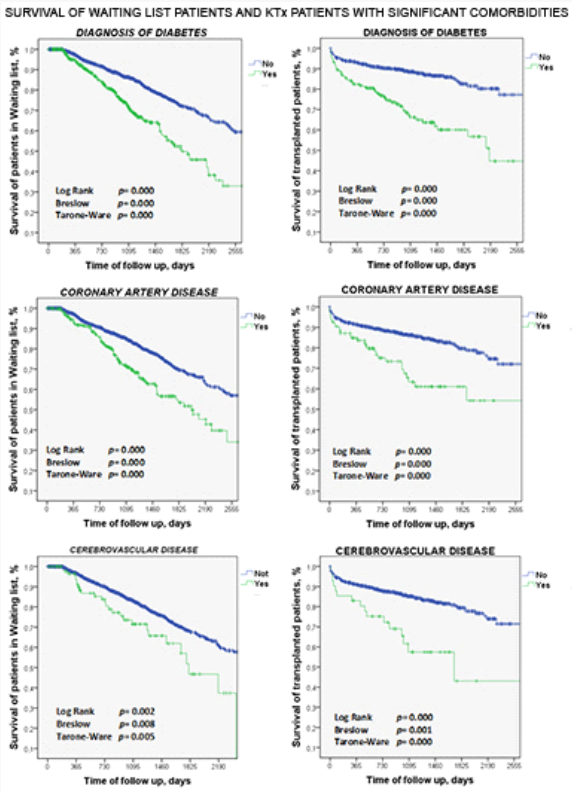
Table No. 1

Univariate and multivariate analysis of factors associated with dead in waiting list.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
Variable	*P*	*HR (CI)*	*P*	*HR*
Age, years	0.000	1.05 (1.03 – 1.06)	0.003	1.03 (1.01-1.05)
Educational Stage				
Secondary and tertiary				
Not Schooled	0.002	2.16 (1.32 - 3.53)	0.24	1.72 (0.70 – 4.23)
Primary	0.03	1.30 (1.02 - 1.66)	0.60	1.12 (1.01 – 1.05)
CHF	0.001	1.72 (1.23 - 2.38)	0.72	1.13 (0.59 - 2.17)
Diabetes	0.000	2.12 (1.69 - 2.64)	0.19	0.58 (0.26 – 1.32)
PVD	0.000	2.55 (1.87 - 3.48)	0.59	1.22 (0.60 – 2.49)
CAD	0.000	1.87 (1.47 - 2.37)	025	0.71 (0.39 - 1.28)
CVD	0.003	1.82 (1.23 - 2.70)	0.89	0.95 (0.44 - 2.02)
Smoking				
Non smoker				
Current smoker	0.32	1.18 (0.85 - 1.64)	0.92	1.03 (0.54 – 1.96)
Past smoker	0.03	1.32 (1.03 - 1.69)	0.75	0.90 (0.48 – 1.68)
Serum Vitamin D, ng/ml	0.02	0.98 (0.97 - 0.97)	0.02	0.97 (0.95 - 0.99)
Cause of ESRD				
PKD				
Hypertension	0.18	1.54 (0.82 - 2.89)	0.33	1.71 (0.58 – 4.99)
Glomerulonephritis	0.81	0.92 (0.48 - 1.78)	0.49	1.48 (0.48 – 4.61)
Diabetes	0.006	2.23 (1.26 - 4.12)	0.01	4.97 (1.44 – 17.23)
Others	0.99	1.00 (0.49 - 2.02)	0.71	2.78 (0.92 – 8.45)

PVD: Peripheral Vascular Disease, CHF: Congestive heart failure, CAD: Arterial coronary disease, CVD: Cerebrovascular disease, ESRD: end-stage renal disease,

In four year cohort FU, pts transplanted with DM had 60.1% of survival vs 61% that remained on WT(HR=1.02), pts with CAD had 58% vs 62% on WT(HR=1.12), CVD had 50% of survival vs 61.9% in WT(HR= 1.30), and the presence of one of this comorbidities reduced the survival in 24%.



DM, CAD and CVD were the comorbidities that reduced the survival in ESRD pts on the WL and post-KTx. We didn´t evidence the benefic of KTx in these high risk pts.

Abstract Category

Clinical
Kidney
Metabolic complications

Presentation Preference:

Poster

Elevator Pitch

If you would like to challenge yourself with a new experience have a look at this link :

A limited number of abstracts selected for brief oral presentations will be selected for ELEVATOR PITCH session, flag here if you'd like to be considered.

Please select: YES, I wish to be considered for an Elevator Pitch Session

StrongerTogether Award

The award will be given to the largest group of abstracts (minimum 5) submitted by a single Transplant

Centre/Unit/Institution/Hospital*

The Award is selected by the Scientific Program Committee of the ESOT2017 Congress and advised by email at the same time as the Abstract notification.

*the award will be given to a single centre/unit/institution/hospital – not to individuals

Please select:	YES, I wish to apply for StrongerTogether Award

Please note that the institution nominated will be the one you have selected while completing demographics details in your Profile Area

If you wish to edit it - please go back to your Profile Area and edit the field "Institution/Hospital/Organisation"
Institution selected in your Profile Area:

Disclosure Form

Do you have relevant financial relationship(s) in the products or services described, reviewed, evaluated or compared in this abstract?

Financial relationship	No, I have no financial relation to disclose

Do you have relevant nonfinancial relationship(s) in the products or services described, reviewed, evaluated or compared in this abstract such as ownership interest, employee, own all or part of a licensed patent or copyright, scholarship/grant, financial compensation, etc.

Nonfinancial relationships	No, I have no relevant nonfinancial relation to disclose

Young Investigator Award

To be eligible for this award you should be under the age of 40 years on 24th September 2017.
Young Investigator Awards will be made to the 10 most promising contributions from young authors for the ESOT 2017 Barcelona Congress.
For more details click ***HERE***

Please check the checkbox if you wish to apply for the ESOT Young Investigator Award	x

---

Authors and Co-Authors Details

Andrade Izquierdo, Andrea; Onusic, Vivian L; Reusing, Jose Otto Jr; Lemos, Francine BC; De Paula, Flavio J; Nahas, William C; David-Neto, Elias
Renal Transplantation Unit, Hospital das Cl inicas, University of São Paulo School of Medicine, São, Paulo, Brazil, Brazil;
Powered by Shocklogic

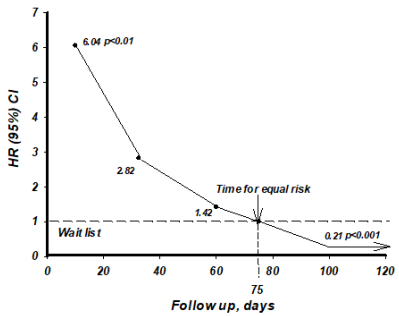
Print this Page for Your Records Close Window

Control/Tracking Number: 19-A-2675-ATC
Activity: Abstracts
Current Date/Time: 11/30/2018 12:14:43 PM

The Benefit Of Kidney Transplantation Over The Waitlist Depends On The Patient's Comorbidities

Author Block: A. Andrade Izquierdo[1], J. V. Reusing Jr[1], V. Onusic[1], F. Agena[1], F. C. Lemos[1], F. de Paula[1], F. Gerab[2], E. David-Neto[1];
[1]Renal Transplantation Service, Hospital das Clínicas - University of São Paulo School of Medicine, Sao Paulo, BRAZIL, [2]Department of Mathematics, FEI University, Sao Paulo, BRAZIL.

Abstract:
***Purpose:** This study aimed to determine the impact of different comorbidities to the survival benefit of Kidney Transplantation (KTx) compared to waitlisted (WL) patients in short and long term of follow-up (FU).
***Methods:** We retrospectively analyzed the records of WL patients for KTx from January 1, 2007 to December 31, 2012. Regular statistical analysis was performed. Time dependent Cox regression model were used to determine the initial and lower risk of death after KTx compared with WL. The final analysis included 1692 patients (pts) with a median FU of 3.9 (IQ=2.9-5.5) years.
***Results:** 566 pts (34%) remained WL, while 768 (45%) were transplanted and 358 (21%) died on the WL. When all pts were included, the initial hazard risk of death (HRD) after KTx was 2.21; *p*=0.001 in the first 120days.Thereafter, the HRD declined to 0.27; *p*<0.001. For pts without comorbidities the HRD was 6-fold higher in the first 20days (HR=6.04; *p*<0.01) and progressively declined reaching equallity at 75 days. Thereafter, the HRD was 0.21 (*p*<0.001).



This graphic was projected using the mean Hazard ratio of each interval <20 days, 21-45 days, 46-75 days and >75 days determined by multivariate time-dependant Cox regression model, comparing transplantation and waitlist for patients without any comorbidity

Pts with Diabetes and Coronary artery disease had higher initial HRD (HR=2.15; p=0.026 and HR=2.22; p=0.037, respectively) and was equal at 175 and 200 days, respectively. Thereafter the HRD was lower in these two comorbidity groups. For pts with Peripheral Vascular Disease the initial HRD was 3.2-fold higher in the first 250days (HR=3.23; *p*=0.019). Thereafter, it decreased to 0.33 (*p*=0.002). Congestive heart failure showed the highest initial HRD among all comorbidities (HR=7.40; p=0.07), but this HRD declined rapidly, reaching equality at 110 days and reached 0.26 (*p*=0.001) thereafter.

Characteristics	Initial hazard ratio		Time for equal hazard	Lower hazard ratio		Time for equal survival
	HR *(CI 95%)*	*p* - value	Days	HR *(CI 95%)*	*p* - value	Days
All patients	2.21 (1.37-3.55)	0.001	120	0.27 (0.21-0.36)	<0.001	380
DM	2.15 (1.10-4.22)	0.026	175	0.19 (0.12-0.29)	<0.001	726
CAD	2.22 (1.05-4.68)	0.037	200	0.24 (0.13-0.42)	<0.001	1440
PVD	3.23 (1.22-8.61)	0.019	250	0.33 (0.16-0.67)	0.002	1300
CHF	7.40 (0.82-66.68)	0.074[1]	110	0.26 (0.12-0.58)	0.001	360
CVD		NA[2]			NA[2]	

[1] HR was not significant at 0.05 level but is still significant at 0.10 level.
[2] NA: Not available, because not difference could be defined from K-M curves.
The variables included as covariates for all the Cox models were: recipient age, gender, race, time on dialysis, hypertension and the presence of other comorbidities.
DM: Diabetes Mellitus, CAD: Coronary artery disease, PVD: Peripheral vascular disease, CHF: Congestive health failure, CVD: Cerebrovascular disease.

***Conclusions:** This study identified that the time and size of risk of death between KTx and WL patients varies depending upon the patient´s comorbidities. The assesment of mortality risk based on individual comorbidities can help physicians to counseling patients about their treatments options and satisfies the principle of autonomy.
:

Author Disclosure Information:

A. Andrade Izquierdo: None. **J.V. Reusing Jr:** None. **V. Onusic:** None. **F. Agena:** None. **F. C. Lemos:** None. **F. de Paula:** None. **F. Gerab:** None. **E. David-Neto:** None.
Terms of Use Agreement (Complete):
I have read and agree to the Terms of Use Agreement. : True

Category (Complete): Kidney: Cardiovascular and Metabolic
Keyword (Complete): Waiting lists ; Mortality
Questionnaire (Complete):
Was the work presented in this abstract performed by an ASTS or AST accredited fellowship program?: No
Has the primary or senior author of this abstract submission received a research award by ASTS or AST to support the investigator or the work?: No
Please indicate if you would like to considered for an award: Not for consideration
Please indicate your presentation preference: Poster or Oral
Please state learning objective for your presentation: : Impact of comorbidities in clinical outcome of kidney transplantion over waiting list
Please indicate your slide release authorization: I give permission to AST/ASTS/ATC to use one or more of my actual oral presentation slides and/or audio for educational purposes following the ATC.
Does your study abide by the principles listed above?: Yes, my study abides by the principles listed above
I attest that I will adhere to the following guidelines: Yes

Attached Files: No Files Attached
Status: Complete

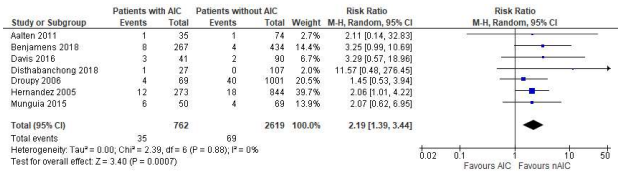
American Transplant Congress
Questions about the Online Abstract Submission process? Contact CTI Meeting Technology at Technical Support.
Questions about the American Transplant Congress 2019? Contact ATC at atc@atcmeeting.org.

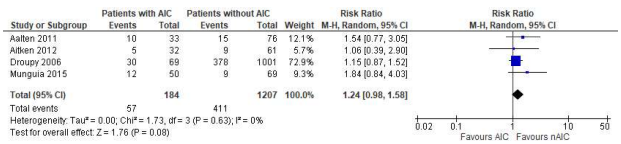
Leave cOASIS Feedback

Powered by cOASIS, The Online Abstract Submission and Invitation System SM
© 1996 - 2018 CTI Meeting Technology All rights reserved. Privacy Policy

Results: Twenty observational studies were identified from which 8 were eligible for meta-analysis. Short term and long term patient survival were significantly decreased in recipients with AIC (1-year patient survival: RR 2.19, 95% confidence interval (CI) 1.39-3.44, p<0.001, 5-year patient survival: RR 2.47, 95% CI 1.75-3.48, p<0.001). One-year uncensored graft survival was inferior in recipients with AIC (RR 3.15, 95% l (CI) 1.30-7.64, p=0.01). However, 1-year and 3-year death-censored graft survival was similar in recipients with and without AIC (1-year: RR 2.26, 95% CI 0.58-8.82, p=0.24, 3-year: RR 2.19, 95% CI 0.49-9.82, p=0.31). The risk of delayed graft function was not increased in recipients with AIC (RR 1.24, 95% CI 0.98-1.58). Mean 1-year patient survival, uncensored graft survival and death-censored graft survival in recipients who received a kidney transplant on a prosthetic graft was 93.5%, 93.5% and 89.1% respectively. The quality of the evidence was graded as low or very low.

Conclusions: Patient and uncensored graft survival is significantly inferior in kidney transplant recipients with AIC. Death-censored graft survival is unaffected. The short term results of kidney transplantation on a prosthetic graft seems favorable.





CITATION INFORMATION: Rijkse A., van Dam J., Kimenai H., IJzermans J., Minnee R. Aorto-Iliac Calcification is a Risk Factor for Inferior Patient and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients; A Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Transplant*. 2019;19(suppl 3).

DISCLOSURES: A.A. Rijkse: None. **J.L. van Dam:** None. **H.J. Kimenai:** None. **J.N. IJzermans:** None. **R.C. Minnee:** None.

Abstract# 540

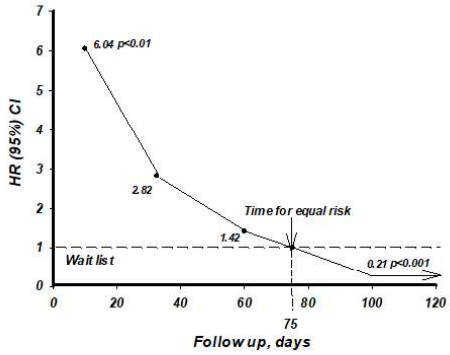
The Benefit of Kidney Transplantation over the Waitlist Depends on the Patient's Comorbidities.

A. Andrade Izquierdo[1], J. V. Reusing Jr[1], V. Onusic[1], F. Agena[1], F. C. Lemos[1], F. de Paula[1], F. Gerab[2], E. David-Neto[1], [1]*Renal Transplantation Service, Hospital das Clínicas - University of São Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil,* [2]*Department of Mathematics, FEI University, Sao Paulo, Brazil*

Purpose: This study aimed to determine the impact of different comorbidities to the survival benefit of Kidney Transplantation (KTx) compared to waitlisted (WL) patients in short and long term of follow-up (FU).

Methods: We retrospectively analyzed the records of WL patients for KTx from January 1, 2007 to December 31, 2012. Regular statistical analysis was performed. Time dependent Cox regression model were used to determine the initial and lower risk of death after KTx compared with WL. The final analysis included 1692 patients (pts) with a median FU of 3.9 (IQ=2.9-5.5) years.

Results: 566 pts (34%) remained WL, while 768 (45%) were transplanted and 358 (21%) died WL. When all pts were included, the initial hazard risk of death (HRD) after KTx was 2.21; p=0.001 in the first 120 days.Thereafter, the HRD declined to 0.27; p<0.001. For pts without comorbidities the HRD was 6-fold higher in the first 20 days (HR=6.04; p<0.01) and progressively declined reaching equallity at 75 days. Thereafter, the HRD was 0.21 (p<0.001).



This graphic was projected using the mean Hazard ratio of each interval <20 days, 21-45 days, 46-75 days and >75 days determined by multivariate time-dependant Cox regression model, comparing transplantation and waitlist for patients without any comorbidity

Pts with Diabetes and Coronary artery disease had higher initial HRD (HR=2.15; p=0.026 and HR=2.22; p=0.037, respectively) and was equal at 175 and 200 days, respectively. Thereafter the HRD was lower in these two comorbidity groups. For pts with Peripheral Vascular Disease the initial HRD was 3.2-fold higher in the first 250 days (HR=3.23; p=0.019). Thereafter, it decreased to 0.33 (p=0.002). Congestive heart failure showed the highest initial HRD among all comorbidities (HR=7.40; p=0.07), but this HRD declined rapidly, reaching equality at 110 days and reached 0.26 (p=0.001) thereafter.

Characteristics	Initial hazard ratio		Time for equal hazard	Lower hazard ratio		Time for equal survival
	HR *(CI 95%)*	*p* - value	Days	HR *(CI 95%)*	*p* - value	Days
All patients	2.21 (1.37-3.55)	0.001	120	0.27 (0.21-0.36)	<0.001	380
DM	2.15 (1.10-4.22)	0.026	175	0.19 (0.12-0.29)	<0.001	726
CAD	2.22 (1.05-4.68)	0.037	200	0.24 (0.13-0.42)	<0.001	1440
PVD	3.23 (1.22-8.61)	0.019	250	0.33 (0.16-0.67)	0.002	1300
CHF	7.40 (0.82-66.68)	0.074[1]	110	0.26 (0.12-0.58)	0.001	360
CVD		NA[2]			NA[2]	

[1] HR was not significant at 0.05 level but is still significant at 0.10 level.
[2] NA: Not available, because not difference could be defined from K-M curves.
The variables included as covariates for all the Cox models were: recipient age, gender, race, time on dialysis, hypertension and the presence of other comorbidities.
DM: Diabetes Mellitus, CAD: Coronary artery disease, PVD: Peripheral vascular disease, CHF: Congestive health failure, CVD: Cerebrovascular disease.

Conclusions: This study identified that the time and size of HRD between KTx and WL patients varies depending upon the patient´s comorbidities. The assesment of mortality risk based on individual comorbidities can help physicians to counseling patients about their treatments options and satisfies the principle of autonomy.

CITATION INFORMATION: Andrade Izquierdo A. V., Reusing Jr J. O., Onusic V., Agena F., C. Lemos F. B., de Paula F. J., Gerab F., David-Neto E. The Benefit of Kidney Transplantation over the Waitlist Depends on the Patient's Comorbidities *Am J Transplant*. 2019;19(suppl 3).

DISCLOSURES: A. Andrade Izquierdo: None. **J.V. Reusing Jr:** None. **V. Onusic:** None. **F. Agena:** None. **F. C. Lemos:** None. **F. de Paula:** None. **F. Gerab:** None. **E. David-Neto:** None.

Abstract# 541

Pre-Transplant Cardiac Work Up Does Not Predict Post-Transplant Cardiac Events at One Year among Kidney and Pancreas Transplant Recipients.

S. M. Riad[1], S. Konety[1], S. Jackson[2], N. Raj[1], V. Vakil[1], D. Keys[1], E. Finger[3], R. Spong[1], [1]*Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN,* [2]*Complex Care Analytics, Fairview Health Services, Minneapolis, MN,* [3]*Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, MN*

Purpose: Death with functioning kidney allograft due to cardiovascular etiology is among the leading causes of kidney allograft loss after transplantation. Current cardiac work up recommendations vary widely across societies guidelines and center practices. We sought to evaluate the impact of cardiac risk stratification pre-transplant on cardiovascular events post transplantation.

Methods: Retrospective analysis of 886 primary kidney and kidney pancreas recipients from a single center between 2013 and 2017. Recipient were grouped into four risk groups based on presence of DM and CAD pre-transplant. Recipients characteristics by risk group are listed in (Table 1). Kaplan-Meier curves were produced to compare cumulative incidence of cardiovascular events (defined as the first Catheterization, PCI, CABG, or MI) within the first-year post-transplant between the four risk groups. Multivariate analysis was performed using a Cox