











## Eventos infecciosos em receptores de transplante renal de doador falecido com critério expandido: coorte prospectiva

Infectious events in kidney transplant recipients from deceased expanded criteria donors: a prospective cohort

Eventos infecciosos en receptores de trasplante renal de donante fallecido con criterios expandidos: cohorte prospectiva

### Como citar este artigo:

Sousa SR, Fonseca CD, Taminato M, Vattimo MFF, Belasco AGS, Sousa AFL, Fronteira I, Barbosa DA. Infectious events in kidney transplant recipients from deceased expanded criteria donors: a prospective cohort. Rev Esc Enferm USP. 2021;55:e20210255. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0255>

-  Sirlei Regina de Sousa<sup>1</sup>
-  Cassiane Dezoti da Fonseca<sup>1</sup>
-  Monica Taminato<sup>1</sup>
-  Maria de Fatima Fernandes Vattimo<sup>2</sup>
-  Angélica Gonçalves Silva Belasco<sup>1</sup>
-  Álvaro Francisco Lopes de Sousa<sup>3</sup>
-  Inês Fronteira<sup>3</sup>
-  Dulce Aparecida Barbosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Saúde Coletiva, Escola Paulista de Enfermagem, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Departamento de Saúde Coletiva, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Global Health and Tropical Medicine, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

### ABSTRACT

**Objective:** Analyze risk factors for infection in kidney transplant recipients from deceased expanded criteria donors (DECD) in the first two years of follow-up. **Method:** This is a prospective cohort study with 466 patients from DECD who underwent kidney transplantation in 2015 and 2016 in Brazil. A total of 551 events were recorded. The largest incidence of infectious events occurred in the first month after kidney transplantation. Cytomegalovirus infection was the most common infectious episode. **Results:** The incidence rate of infections was 57.1%. Among bacterial infections, only 4% were due to multidrug-resistant microorganisms. The death rate was 3.3% (15) patients. The main cause of death was infectious (73.3%). Hospitalization until the first infection (aOR:1.61), Number of infections in 1 year (aOR:40.16), and Cytomegalovirus infection (aOR:13.84) was risk factors for infection by multidrug resistant microorganisms (MDR). **Conclusion:** Infection incidence with MDR bacteria was high among kidney transplant recipients from DECD, and the main cause of death was infection. Survival was high among patients with infection.

### DESCRIPTORS

Infections; Kidney Transplantation; Transplants; Mortality; Survival rate.

### Autor Correspondente:

Álvaro Francisco Lopes de Sousa  
Avenida dos Bandeirantes, 3900  
Bairro Monte Alegre  
14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
[sousa.alvaromd@gmail.com](mailto:sousa.alvaromd@gmail.com)

Recebido: 03/06/2021  
Aprovado: 12/07/2021

## INTRODUÇÃO

O transplante de rim responde pela maior parcela de todos os transplantes de órgãos sólidos realizados no mundo. A qualidade de vida e a taxa de sobrevida no transplante vêm melhorando principalmente pelo aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, terapia imunossupressora e melhor manejo clínico desses pacientes<sup>(1)</sup>.

No Brasil, a taxa de transplante renal entre 2012 e 2018 manteve-se inalterada (28,5 pmp), tendo havido uma queda de 32,9% na taxa de transplantes com doador vivo, que passou de 7,3 pmp para 4,9 pmp. Houve um aumento na taxa de transplante com doador falecido de apenas 10,3% (de 21,4 pmp a 23,6 pmp). Em 2018, a taxa de doadores efetivos cresceu apenas 2,4%, tendo passado de 16,6 pmp em 2017 para 17,0 pmp em 2018, 5,5% abaixo da taxa prevista (18,0 pmp). Esse aumento foi devido à elevação em 0,6% na taxa de notificação dos potenciais doadores e em 2,2% na taxa de efetivação da doação. Entretanto, o crescimento da taxa de transplante de órgãos com doador falecido foi de somente 0,7%, tendo passado de 41,0 pmp para 41,3 pmp, revelando um aumento na taxa de não utilização dos órgãos dos doadores falecidos. Em 2018 foram realizados 4.905 transplantes com doador falecido com uma sobrevida de 83% no primeiro ano após o transplante<sup>(1-2)</sup>.

Como consequências do desequilíbrio entre o número de transplante e a lista de espera, o número de óbitos e pacientes na lista cresce, registra-se menor qualidade de vida, pior reabilitação e aumento de custos após o transplante. Para minimizar este problema e aumentar o número de órgãos para transplante renal, propõe-se a utilização de doadores limítrofes ou com critério expandido. São considerados doadores limítrofes os doadores falecidos que fornecem órgãos para transplante que oferecem maior risco ao receptor ou risco de pior funcionamento do enxerto em longo prazo<sup>(2-3)</sup>. São doadores com critério expandido<sup>(3)</sup> os doadores com mais de 60 anos ou entre 50 e 59 anos (com pelo menos 2 dos 3 critérios: hipertensos, com nível de creatinina superior a 1,5 mg/dl, Acidente Vascular Cerebral como causa de morte), doadores renais e diabéticos, doadores pediátricos, limítrofes quanto ao potencial de transmissão de doenças e à presença de anomalias malignas, portadores de infecção, comportamento social/sexual com inclusão em grupos de risco, rins com anomalias anatômicas.

Para o receptor de doador falecido, a seleção é baseada na compatibilidade do grupo sanguíneo (ABO), HLA e prova cruzada negativa. Estudos que analisam a sobrevida, morbidade e mortalidade no receptor de transplante renal são importantes para avaliar também a causa de óbito nesse grupo de pacientes. A principal causa de morte durante o primeiro ano de transplante tem etiologia infecciosa<sup>(4-6)</sup>.

Os eventos infecciosos são frequentemente relacionados a duas condições: a imunossupressão dos pacientes e exposições ambientais<sup>(2,5-7)</sup>. Nos pacientes transplantados renais, a taxa de eventos infecciosos é de 49%, sendo que essas complicações acrescentam significativa morbidade e mortalidade para os pacientes, principalmente no primeiro ano pós-transplante<sup>(8)</sup>.

A infecção se mantém como a maior causa de morbidade e a segunda causa mais frequente de mortalidade, precedida apenas dos eventos cardiovasculares como a primeira causa de óbito para os pacientes com DRC<sup>(9-12)</sup>.

Com base no risco de colonização bacteriana e infecção de doador falecido renal com critério expandido (DFCE) e na necessidade de estudos epidemiológicos adicionais sobre morbimortalidade de DFCE, realizamos este estudo para analisar os fatores de risco para infecção em receptores de transplante renal de DFCE nos primeiros dois anos de seguimento.

## MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo<sup>(13)</sup> com receptores de transplante renal com DFCE que realizaram o transplante no Hospital do Rim e Hipertensão da Fundação Oswaldo Ramos, na cidade de São Paulo, Brasil.

O Hospital do Rim e Hipertensão (HRIM) é referência mundial em transplante renal, reconhecido internacionalmente pela qualidade da assistência, ensino e pesquisa e realiza em média 1.000 transplantes por ano.

### POPULAÇÃO, LOCAL, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo 466 pacientes com DFCE que realizaram transplante renal nos anos de 2015 e 2016. Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, que realizaram transplante do DFCE e com completude de dados no prontuário.

### COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada por duas enfermeiras pesquisadoras, especialistas em nefrologia, a partir dos prontuários dos pacientes. Uma dupla verificação foi realizada nos dados inseridos na planilha, bem como uma auditoria para confirmar a tabulação dos dados. As variáveis coletadas foram sociodemográficas, clínicas, bioquímicas, tipo de imunossupressores, necessidade de tratamento dialítico pós-transplante, local e tipo de infecção confirmada por cultura, perda do enxerto, causa da perda do enxerto, óbito e causa do óbito.

Em relação ao DFCE, foram coletados dados relacionados a: idade, peso e altura (IMC), raça, tipo sanguíneo, causa do óbito, valor de creatinina inicial e final, uso de drogas vasoativas, presença de parada cardíaca (PCR), presença de infecção, agente etiológico, local de infecção, uso de antibióticos, sorologia do receptor e presença de necrose tubular aguda (NTA).

Verificou-se a presença e o tipo de infecção, infecção tardia (tipo de infecção até 24 meses) após o transplante. A identificação de todos os tipos de eventos infecciosos (infecção do trato urinário, sítio cirúrgico, pulmonar e corrente sanguínea) baseou-se na descrição de sinais e sintomas, diagnóstico médico e exames laboratoriais positivos, registrados em prontuário.

A infecção pelo citomegalovírus (CMV) foi definida por sinais e sintomas e, principalmente, pelo resultado da antigenemia descrita em amostra de sangue periférico ou em biópsias. A presença de infecções por *herpes zoster* foi definida de acordo com a descrição das lesões e local. As infecções pulmonares foram definidas de acordo com sinais e sintomas, descrição de febre, tosse, exames compatíveis com o diagnóstico (radiografia, resultado de aspirado brônquico).

Para cada sítio de infecção, o prontuário foi avaliado por profissional médico, com resultados de exames que comprovaram o tipo de agente etiológico e a multirresistência bacteriana, bem como a proposta de tratamento e desfecho do caso. A função retardada do enxerto foi considerada sempre que ocorreu terapia de substituição renal na primeira semana após o transplante renal com doadores falecidos.

Quanto ao tipo de doador falecido, os DFCE (limitados) foram classificados como doadores com 60 anos ou mais de idade, creatinina acima de 1,5 mg/dl, com morte encefálica, Acidente Vascular Cerebral hemorrágico, PCR documentada, presença de infecção ou em curso de tratamento de infecção.

### ANÁLISE E TRATAMENTO DE DADOS

Na análise descritiva, os dados foram apresentados por meio de contagens e frequências, médias, desvios padrão e valores mínimo e máximo, quando apropriado. Para identificar possíveis fatores de risco para o aparecimento de infecções, inicialmente foi investigada a influência isolada de cada variável.

O teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher foi usado para comparar o número de pacientes com e sem infecções para as diferentes variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney ou t de Student foi usado para variáveis quantitativas para comparar o grupo com e sem infecção<sup>(14)</sup>. O mesmo foi feito para verificar as características associadas à infecção por bactérias multirresistentes (MR) a alguns dados de infecção.

Variáveis com  $p < 0,05$  na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística múltipla (abordagem multivariada). Os resultados foram apresentados na forma de *Odds Ratio*, respectivos níveis descritivos (valores de  $p$ ) e intervalos de confiança de 95%. O modelo reduzido corresponde ao modelo final, com todas as covariáveis significativas a 5%.

Utilizou-se um modelo Weibull de sobrevivência para as variáveis cuja curva de sobrevivência era diferente para os diferentes grupos para averiguar as variáveis associadas ao tempo até a primeira infecção<sup>(14)</sup>. O nível de significância adotado foi de 0,05. O programa estatístico utilizado para realizar os cálculos foi o RStudio, versão 1.2.1335 e R, versão 3.4.4.

### ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi analisada e aprovada em 2016 pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo, sob Parecer 1.777.351, conforme requerido pela Resolução Brasileira 466/12. Como a pesquisa trabalhou apenas com dados secundários, não houve implicações éticas diretas para os participantes.

## RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 466 receptores do DFCE em acompanhamento, acompanhados por dois anos no ambulatório de transplante. A Tabela 1 apresenta as características demográficas dos receptores de rim e DFCE.

A Tabela 2 mostra as características do transplante renal dos 466 receptores de transplante renal do DFCE e o protocolo de imunossupressão.

A média da idade dos doadores foi de 46,8 anos. Todos os doadores tiveram sorologia negativa para hepatite B, C e HIV. Para a sorologia positiva para CMV, um total de 169 (36,3%) foram positivos. Os valores de creatinina do doador inicial e final variaram de 1,1 a 2,3 mg/dl. Em relação à raça, 49,1% dos doadores foram registrados como raça branca e 33,3% como parda. Quanto ao tipo sanguíneo, 39,9% possuíam sangue tipo A e 39,5%, tipo O. Apenas 3,9% dos doadores realizaram PCR antes da própria doação dos órgãos. No momento da identificação do doador, 13,1% apresentavam algum tipo de infecção em tratamento. Para o resultado da biópsia do rim do doador em relação à presença de NTA, foi classificada como leve em 21,1% das biópsias, moderada, em 35,8% e grave, em 7,3%. A principal causa de óbito do doador foi o AVC (31,5%), seguido de AVI (14,4%). O uso de drogas vasoativas (noraepinefrina) esteve presente em 88,6%.

**Tabela 1** – Características prévias ao transplante dos receptores e doadores de transplante renal critério expandido – São Paulo, SP, Brasil.

Características	Receptor	Doador
<b>Sexo masculino</b>	294 (63,1%)	
<b>Sexo feminino</b>	172 (36,9%)	
Idade, média (DP)	47,01 (12,1)	46,86 (14,0)
IMC, média (DP)	24,40 (4,6)	26,25 (5,6)
<b>Tipo sanguíneo</b>		
A	193 (41,4%)	186 (39,9%)
B	58 (12,4%)	48 (10,3%)
O	183 (39,3%)	184 (39,5%)
AB	28 (6,0%)	27 (5,8%)
<b>Sorologias</b>		
Negativas	51 (11,0%)	297 (63,7%)
CMV	370 (79,2%)	169 (36,3%)
Outras	45 (9,6%)	
<b>Etilista</b>		
Sim	42 (9,0%)	
Não	424 (91,0%)	
<b>Ex-tabagista</b>		
Sim	140 (30,0%)	
Não	326 (70,0%)	
<b>Hematócrito</b> média (DP)	39,6 (18,9)	
<b>Hemoglobina</b> média (DP)	13,0 (4,2)	
<b>Leucócitos</b> média (DP)	7731,90 (6758,8)	
<b>Plaquetas</b> média (DP)	205,59 (72876,9)	
<b>PTH*</b> média (DP)	581,40 (524,9)	
<b>Diurese em 24h</b> média (DP)	583,30 (459,1)	

\*DP – Desvio padrão; IMC – Índice de Massa Corporal; CMV – Citomegalovírus; PTH – Paratormônio.

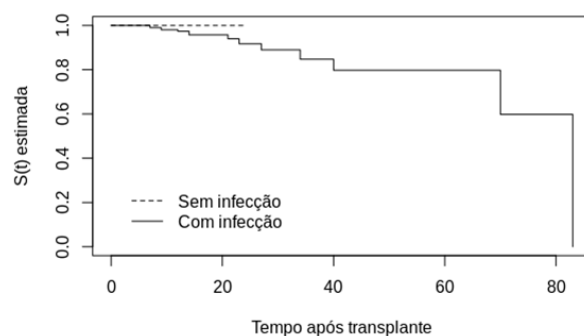
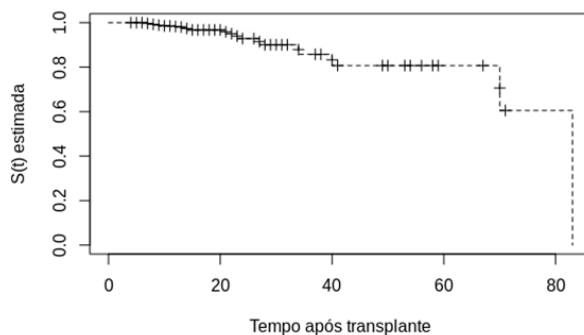
**Tabela 2** – Características do transplante renal e protocolo de imunossupressão – São Paulo, SP, Brasil.

Características	n (%) / média
Tempo de isquemia fria (minutos) – média (DP)	1.503 (400,1)
Tempo de anastomose vascular (minutos) – média (DP)	30 (9,5)
<b>Tipo de anastomose uretral</b>	
Gregoir	249 (53,4%)
Politano	144 (31%)
U-P	57 (12,2%)
Tempo de sonda vesical de demora (dias) – média (DP)	5,9 (1,7)
Total de TRS após transplante, média (DP)	3,5 (2,6)
Alta em dias após transplante, média (DP)	13,3 (10,7)
FPM	220 (47,2%)
FP	46 (9,9%)
Everolimus	31 (6,6%)
Simulect	16 (3,4%)
<b>Uso de timoglobulina</b>	
1 vez	186 (39,9%)
2 vezes	33 (7,1%)
3 vezes	23 (4,9%)
4 vezes	74 (15,9%)
5 vezes	41 (8,8%)
PRA C I	40,5 (42,3)
PRA C II	51,5 (26,1)

\*U-P: Anastomose pieloureteral; RRT – Terapia de Substituição Renal; FPA – Tacrolimus (FK), Prednisona e Azatioprina; FPM – Tacrolimus, Prednisona e Micofenolato Sódico; FP – Tacrolimus e Prednisona; PRA – Painel de Reatividade de Anticorpos.

Em relação à análise de sobrevida, nota-se que no grupo sem infecção, o tempo de sobrevida para alta é de 1 e não se altera com o tempo, indicando que ninguém neste grupo morreu. Já no grupo com infecção, o tempo de sobrevivência até a alta diminui com o tempo, indicando que o número de sobreviventes diminui com o tempo (Parte B). Para a Parte A da figura, nota-se que o tempo de sobrevivência até a alta diminui ao longo do tempo e que existem vários censores ao longo do tempo, indicando que vários deles não sofreram o evento (Figura 1).

A maior incidência de eventos infecciosos ocorreu no primeiro mês após o transplante renal. Um total de 551 eventos foram registrados. A infecção por CMV foi o episódio infeccioso mais comum. A taxa de incidência de infecções foi de 57,1%. Entre as infecções bacterianas, apenas 4% foram devidas a microrganismos MR. As infecções por CMV ocorreram, principalmente, do primeiro ao terceiro mês (281/81%). Em seguida, as infecções do trato urinário (ITUs) foram as mais presentes. No segundo ano após o transplante, foram observados um total de 27 episódios infecciosos (gripe, amigdalite, dengue, entre outros). Os agentes etiológicos mais frequentes no resultado de uroculturas de 123 ITU foram *Escherichia coli* (31 uroculturas), *Klebsiella* (19 uroculturas) e *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC). Para outras infecções, foram observadas 14 pneumonias, 10 infecções da corrente sanguínea, 15 infecções do sítio cirúrgico, nove herpes zoster, sete herpes genital e vários outros. No período do décimo terceiro ao vigésimo quarto mês após o transplante, ocorreram apenas 27 eventos infecciosos diferentes.



**Figura 1** – Curvas de sobrevivência entre receptores de transplante renal com e sem episódios infecciosos.

A Tabela 3 apresenta uma comparação entre receptores de transplante renal de DFCE com e sem infecção. A taxa de mortalidade foi de 3,3% (15) pacientes. A principal causa de morte foi infecciosa (73,3%), seguida por cardiovascular (26,6%) e choque hemorrágico (0,01%). Todos os receptores que morreram tiveram um evento infeccioso após o transplante, com 80% tendo infecção por CMV.

**Tabela 3** – Presença de infecção nos receptores de transplante renal – São Paulo, SP, Brasil.

Total de pacientes	Com infecção	Sem infecção	Valor de p
<b>Receptor</b>	327 (70,2%)	139 (29,8%)	
Sexo, n %			
Feminino	128 (39,1%)	44 (31,6%)	0,1253
Masculino	199 (60,9%)	95 (68,4%)	
<b>IMC</b>	24,6 (4,9)	23,77 (3,9)	0,0259
<b>Raça</b>			
Branca	95 (29,1%)	38 (27,3%)	
Negra	69 (21,1%)	29 (20,8%)	0,8894
Parda	144 (44,0%)	62 (44,6%)	
Amarela	10 (3,1%)	6 (4,3%)	
<b>Etiologia DRC*</b>			
Indeterminada	142 (43,4%)	59 (42,4%)	
Diabetes	47 (14,4%)	17 (12,2%)	
Hipertensão	47 (14,4%)	28 (20,1%)	
Diabetes e hipertensão	9 (2,7%)	3 (2,2%)	0,8169
DRP*	24 (7,3%)	11 (7,9%)	
Glomerulopatias	30 (9,2%)	12 (8,6%)	
Outros	28 (8,6%)	9 (6,4%)	
<b>Diurese ml em 24h</b>	313,6 (449,5)	338,8 (443,8)	0,18

continua...



...continuação

Total de pacientes	Com infecção	Sem infecção	Valor de p
<b>Transfusão</b>			
Sem transfusão	141 (43,1%)	63 (45,3%)	
Recebeu até 5 bolsas	163 (49,8%)	68 (48,9%)	0,8333
Acima de 5 bolsas	23 (7,0%)	8 (5,7%)	
<b>Exames pré-transplante</b>			
PTH	576,4 (522,0)	593,4 (534,0)	0,3635
Hemoglobina	13,1 (4,8)	12,7 (1,9)	0,3611
Hematócrito	40,2 (22,2)	38,2 (6,2)	0,5784
Leucócitos	7,636 (5,400,9)	7,954 (9,195,2)	0,5067
Plaquetas	207,714 (76,755)	200,724 (63,029)	0,3455
<b>Prioridade para transplante</b>	313 (95,7)	134 (96,4)	
<b>TRS pós-transplante</b>	2,4 (2,9)	1,3 (1,7)	0,7104
<b>Imunossupressão</b>			
FPA (sim)	98 (29,9%)	78 (56,5%)	6,082 × 10 <sup>-8</sup>
FPA (não)	230 (70,1%)	60 (43,5%)	
FPM (sim)	193 (58,8%)	42 (30,4%)	2,15 × 10 <sup>-8</sup>
FPM (não)	135 (41,2%)	96 (69,6%)	
FP (sim)	34 (10,4%)	16 (11,6%)	0,6957
FP (não)	294 (89,6%)	122 (88,4%)	
Everolimus	22 (6,7%)	10 (7,2%)	0,7965
Simulect	11 (3,4%)	5 (3,7%)	
<b>Uso de timoglobulina</b>			
Não utilizou	58 (17,7%)	56 (40,3%)	
1 vez	124 (37,9%)	59 (42,4%)	
2 vezes	23 (7%)	7 (5%)	
3 vezes	22 (6,7%)	1 (0,7%)	
4 vezes	65 (19,8%)	9 (6,5%)	
5 vezes	35 (10,7%)	7 (5%)	
<b>Infecção por CMV</b>	241 (73,7%)	2 (1,4%)	
Sem infecção por CMV	86 (26,3%)	137 (98,5%)	<0,001
<b>Óbito do receptor</b>	15 (4,6%)	0 (0,0%)	0,0075

\*IMC – Índice de Massa Corporal; DRC – Doença Renal Crônica; PKD – Doença Renal Policística; FPA – Tacrolimus, Prednisona, Azatioprina; FPM – Tacrolimus, Prednisona, Micofenolato; FP – Tacrolimus e Prednisona; CMV – Citomegalovírus.

Os fatores de risco para infecção dos receptores na análise univariada foram tempo de diálise em meses, sorologia positiva para CMV, tipo de anastomose uretral UP, TRS pós-transplante, uso do protocolo imunossupressor FPA, FPM, indução com timoglobulina e presença de infecção por CMV. A presença de infecção por CMV aumenta em quase 14 vezes a chance de haver infecção pós-transplante.

A Tabela 4 apresenta a análise multivariada para fatores de risco de infecção entre receptores de transplante renal. As variáveis associadas à infecção pós-transplante foram tempo de internação (média de 13,3 dias e 10,7 DP) até a primeira infecção, número de infecções (média de 1,68 infecções e 1,1 DP) em um ano e infecção por CMV. Cada aumento de uma unidade em dias até a primeira infecção aumenta a chance de ter uma infecção em 0,6%. A presença de infecção por CMV aumenta as chances de infecção pós-transplante em quase 14 vezes. Os fatores de risco para infecção para os 327 (70,2%) receptores foram a utilização do protocolo

**Tabela 4** – Análise multivariada para fatores de risco para infecção entre os receptores de transplante renal – São Paulo, SP, Brasil.

Variáveis	Odds ratio	IC 95 %	Valor de p
Tempo em diálise	0,98	[0,96; 1,01]	0,3271
Receptor sorologia positiva – CMV	0,46	[0,03; 5,95]	0,5382
Tipo de anastomose uretral U-P	17,78	[0,11; 19,16]	0,6588
TRS pós-transplante	0,85	[0,46; 1,56]	0,6170
Indicação TRS-DFG	33,25	[0,47; 31,56]	0,2711
Uso de FPA	62,43	[0,31; 166,76]	0,2532
Uso de FPM	29,18	[0,16; 63,08]	0,4728
Alta em dias pós-transplante	10,20	[0,93; 1,21]	0,7414
Infecção por CMV	16,26	[1,38; 317,52]	0,0403
Timo 1 vez	18,17	[0,29; 11,72]	0,5136
Timo 2 vezes	15,65	[0,05; 35,12]	0,7825
Timo 3 vezes	23,10	[0,02; 587,44]	0,7919
Timo 4 vezes	57,12	[0,11; 253,01]	0,3745
Timo 5 vezes	84,49	[0,15; 464,91]	0,3097
Idade receptor	10,84	[1,12; 1,19]	0,0538
Idade doador	10,22	[0,95; 1,09]	0,5174
<b>Resultados – Análise multivariada – modelo reduzido</b>			
Internação até a primeira infecção	1,61	[1,16; 1,72]	0,0064
Quantidade de infecções em 1 ano	40,16	[102,06; 27,84]	<0,001
Infecção por CMV	13,84	[1,96; 127,17]	0,0106

imunossupressor FPA, FPM, indução com Timo e presença de infecção por CMV. A presença de infecção por CMV aumenta a chance de outra infecção 15,5 vezes.

A presença de infecção por microrganismos MR foi observada em 20 (6,1%) dos receptores de transplante renal do DFCE. Os fatores de risco para infecção por microrganismos MR foram história de diabetes (7,2 [1,4; 30,6]). A infecção mais comum foi ITU (70,0%), e o agente etiológico KPC foi diagnosticado em onze culturas de urina (78,5%). Pneumonia por KPC estava presente em quatro pacientes e em um devido a infecção de sítio cirúrgico (ISC). Um paciente teve uma ITU para MR *Escherichia coli*, um ISC para ERV, e dois tiveram KPC e *Escherichia coli*. Três pacientes morreram, dois por causas infecciosas, apenas um durante o período de 93 dias durante a internação e em tratamento para infecção. As outras duas mortes ocorreram após um ano do transplante. O paciente com infecção por *Enterococcus* resistente à vancomicina (ERV) em ISC apresentou perda do enxerto 26 dias após o transplante. Os dois receptores que receberam transplantes de doadores com KPC e *Klebsiella* desenvolveram infecção por KPC.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, 466 receptores de rins do DFCE que realizaram transplante de janeiro de 2015 a dezembro de 2016 foram acompanhados por três anos. O uso de DFCE tem aumentado devido à desproporção entre a lista de espera e a realização do transplante anualmente<sup>(15)</sup> e também pela mortalidade de pacientes em terapia renal substitutiva (19,5%)<sup>(2)</sup>.

A incidência de infecção foi de 70,2%, correspondendo a 551 episódios de infecção. A incidência de infecção em receptores de transplante renal esteve mais presente nos primeiros meses após o transplante. As infecções mais comuns são CMV e ITU. Revisão sistemática da literatura com critérios de inclusão de artigos, avaliando o desfecho quanto à presença de infecção e tipo de doador, constatou que receptores de rim de doador falecido apresentam risco 20% maior de desenvolver infecções<sup>(16)</sup>.

Nosso estudo identificou que a infecção por CMV foi o episódio infeccioso mais prevalente e ocorreu principalmente do primeiro ao terceiro mês (281/81%). A infecção por CMV é uma causa importante de morbidade e mortalidade no transplante renal. O status sorológico do doador foi identificado como um fator influente para a infecção por CMV ( $p=0,0320$ ). Neste estudo, 52,1% dos receptores de transplante renal apresentaram infecção por CMV. O episódio foi mais frequente nos primeiros 30 dias após o transplante. Dos 20 receptores com infecção MR, 12 tiveram infecção por CMV. Todos os receptores tiveram sorologia positiva para CMV. Resultado diferente quanto ao tempo de ocorrência da infecção por CMV foi observado em estudo com coorte de 5.225 receptores de transplante renal que realizaram transplante de 1994 a 2014; a ocorrência de infecção por CMV nos primeiros 30 dias foi de 0,2%. A terapia antiviral para CMV foi introduzida dentro de 72 horas após o transplante renal<sup>(17)</sup>.

A presença de diabetes em receptores de transplante renal foi considerada um fator de risco para infecção<sup>(18-20)</sup>. Foi realizado um estudo caso-controle retrospectivo para identificar fatores de risco independentes para *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) em receptores de transplante renal em Portugal em acompanhamento ambulatorial<sup>(18)</sup>. Assim, 49 pacientes com ITU foram comparados por bactérias produtoras de ESBL como grupo de casos e o mesmo número de pacientes com ITU por ESBL negativa como grupo controle. A presença de diabetes mellitus ( $p < 0,007$ ) representou um fator de risco para infecção por bactérias produtoras de ESBL. Bactérias produtoras de ESBL exibiram maior resistência às fluoroquinolonas ( $p = 0,002$ ), trimetoprim-sulfametoxazol ( $p < 0,001$ ) e gentamicina ( $p < 0,001$ ). A ITU produtora de ESBL em receptores de ESBL em receptores de transplante renal representa um importante desafio clínico não apenas em pacientes hospitalizados, mas também em pacientes ambulatoriais<sup>(21-22)</sup>.

Apenas um caso de urocultura positiva para MR *Escherichia coli* foi observado em nosso estudo. Do total de 123 ITU, 31 (25%) tiveram cultura de urina positiva para *Escherichia coli*. O histórico clínico e o estado imunocomprometido

de receptores de transplante renal permitem que cepas de *Escherichia coli* com baixo potencial uropatogênico, mas com maior resistência a antibióticos, causem ITU<sup>(21-24)</sup>.

O uso de imunossupressão foi predominante para FPA (37,8%) e FPM (50,4%) em nosso estudo. Houve um aumento de seis vezes na infecção em receptores que usaram FPM e duas vezes em receptores que usaram FPA. Na clínica de transplante do HRIM, as apresentações disponíveis para o regime imunossupressor são ciclosporina líquida e cápsulas, comprimidos de azatioprina, cápsulas de tacrolimus, comprimidos de micofenolato de mofetila, comprimidos de MPS, sirolimus em frascos e comprimidos, comprimidos de everolimus e comprimidos de prednisona<sup>(25)</sup>. Em nosso estudo, nenhum paciente usou ciclosporina.

Neste estudo, 3,3% dos pacientes foram a óbito. A infecção foi a principal causa de mortalidade (73,3%). Estudo brasileiro com uma coorte de 1.873 receptores de transplante renal descreveu um total de 162 óbitos (35 com DFCE), com 53% das mortes foram por causa infecciosa. Os fatores de riscos que foram relacionados com mortalidade foram diabetes, tempo em diálise, tempo de internação e outros<sup>(6)</sup>. Outro estudo com 944 receptores de transplante renal, que realizaram o transplante no período de 2002 a 2015, com o objetivo de identificar a causa de morte desse grupo de pacientes, relatou que 10,2% (102) foram a óbito, 35,5% por causa infecciosa e 30,4% por causa cardiovascular<sup>(26)</sup>.

Esta pesquisa possui limitações que devem ser consideradas. A coleta de dados de informações sobre o doador e a presença ou ausência de infecção limitou-se à revisão dos prontuários. Porém, sabemos que esses registros podem conter falhas relacionadas às atividades da equipe. A presença do doador na Unidade de Terapia Intensiva pode favorecer infecções que podem não ser diagnosticadas durante o processo de doação. Estudos que avaliem os resultados do transplante com doadores ampliados podem contribuir para a discussão de políticas públicas que favoreçam todo o sistema de transplante, desde a doação até a atualização do transplante.

## CONCLUSÃO

Os fatores de risco para infecção foram o tempo de internação, ter infecção por CMV, uso de FPM, FPA e indução com timoglobulina. O fator de risco para infecção por microrganismo MR foi antecedente de diabetes. A incidência de infecção com bactérias MR foi elevada nos receptores de transplante renal com DFCE e a principal causa de óbito entre os receptores de transplante renal com doador falecido foi infecciosa. A sobrevida foi elevada entre os pacientes com infecção.

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar fatores de risco para infecção em receptores de transplante renal de doador falecido com critério expandido (DFCE) nos primeiros dois anos de seguimento. **Método:** Trata-se de estudo de coorte prospectivo, com 466 pacientes do DFCE submetidos a transplante renal, em 2015 e 2016, no Brasil. Um total de 551 eventos foram registrados. A maior incidência de eventos infecciosos ocorreu no primeiro mês após o transplante renal. A infecção por citomegalovírus foi o episódio infeccioso mais comum. **Resultados:** A taxa de incidência de infecções foi de 57,1%. Entre as infecções bacterianas, apenas 4% foram devidas a microrganismos multirresistentes. A taxa de mortalidade foi de 3,3% (15) pacientes. A principal causa de morte foi infecciosa (73,3%). Hospitalização até a primeira infecção (ORa: 1,61), número de infecções em 1 ano (ORa: 40,16) e infecção por citomegalovírus (ORa: 13,84) foram fatores de risco para infecção por microrganismos multirresistentes (MR). **Conclusão:** A incidência de infecção por bactérias MR foi alta entre receptores de transplante renal de DFCE, e a principal causa de morte foi infecção. A sobrevivência foi alta entre os pacientes com infecção.

**DESCRIPTORIOS**

Infecções; Transplante de rim; Transplantes; Mortalidade; Taxa de sobrevivência.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Analizar los factores de riesgo de infección en receptores de trasplante renal de donante fallecido con criterios expandidos (DFCE) en los dos primeros años de seguimiento. **Método:** Estudio prospectivo de cohorte con 466 pacientes con DFCE sometidos a trasplante renal, en 2015 y 2016, en Brasil. Se registraron un total de 551 eventos. La mayor incidencia de eventos infecciosos ocurrió en el primer mes después del trasplante de riñón. La infección por citomegalovirus fue el episodio infeccioso más común. **Resultados:** La tasa de incidencia de infecciones fue del 57,1%. Entre las infecciones bacterianas, solo el 4% se debió a microorganismos multirresistentes. La tasa de mortalidad fue del 3,3% (15) pacientes. La principal causa de muerte fue infecciosa (73,3%). La hospitalización hasta la primera infección (ORa: 1,61), el número de infecciones en 1 año (ORa: 40,16) y la infección por citomegalovirus (ORa: 13,84) fueron factores de riesgo de infección por microorganismos multirresistentes (MR). **Conclusión:** La incidencia de infección bacteriana por MR fue alta entre los receptores de trasplante renal DFCE y la principal causa de muerte fue la infección. La supervivencia fue alta entre los pacientes con infección.

**DESCRIPTORES**

Infecciones; Trasplante de Riñón; Transplantes; Mortalidad; Tasa de Supervivencia.

**REFERÊNCIAS**

1. Santos FGTD, Mezzavila VAM, Rodrigues TFCDS, Cardoso LCB, Silva MD, Oliveira RR, et al. Trend of transplants and organ and tissue donations in Brazil: a time series analysis. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(1):e20200058. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0058>.
2. Associação Brasileira de Transplantes de órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Lisboa: Associação Brasileira de Transplantes de órgãos; 2018. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/rbt2018-1-populacao.pdf>.
3. Olivera LM, Okuno MFP, Barbosa DA, Sesso RCC, Scherrer Júnior G, Pessoa JLE, et al. Quality of life and spirituality of patients with chronic kidney disease: pre- and post-transplant analysis. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(Suppl 5):e20190408. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0408>.
4. Mouelhi Y, Jouve E, Alessandrini M, Pedinielli N, Moal V, Meurette A, et al. Factors associated with Health-Related Quality of Life in Kidney Transplant Recipients in France. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-0893-6>.
5. Pessoa JLE, Knihns NDS, Magalhães ALP, Paim SMS, Wachholz LF, Roza BA. Obtaining tissues and organs for transplantation and coronavirus infections: a scoping review. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(Suppl 1):e20200610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0610>.
6. Zhang Y, Gerdtham UG, Rydell H, Jarl J. Quantifying the Treatment Effect of Kidney Transplantation Relative to Dialysis on Survival Time: New Results Based on Propensity Score Weighting and Longitudinal Observational Data from Sweden. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7318. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17197318>.
7. Chang CH, Fan PC, Kuo G, Lin YS, Tsai TY, Chang SW, Tian YC, Lee CC. Infection in Advanced Chronic Kidney Disease and Subsequent Adverse Outcomes after Dialysis Initiation: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2938. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59794-7>.
8. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *J Bras Nefrol.* 2010;32(1):75-82.
9. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;CJN:15971020. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.15971020>.
10. van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. Swiss Transplant Cohort Study. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):e159. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz1113>.
11. Freire MP, Song ATW, Oshiro ICV, Andraus W, D'Albuquerque LAC, Abdala E. Surgical site infection after liver transplantation in the era of multidrug-resistant bacteria: what new risks should be considered? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;99(1):115220. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115220>.
12. Wendt R, Nickel O, Botsch A, Lindner M, Bethge A, Marx K, et al. Low colonization rates with Multidrug-resistant Gram-negative bacteria in a German hospital-affiliated hemodialysis center. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240314>.
13. Almeida Filho N, Barreto ML. *Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos e aplicações.* 1ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2014.
14. Thomas D. New techniques for the analysis of cohort studies. *Epidemiol Rev.* 1998;20(1):122-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017967>.
15. Sandes-Freitas TV. Expanded donor criteria in kidney transplantation: a suitable option to increase the donor pool in Brazil? *J Bras Nefrol.* 2016;38(3):273-4.
16. Taminato M, Fram D, Pereira RRF, Sesso R, Belasco AGS, Pignatari AC, et al. Infection related to *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase in renal transplant patients. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(3):760-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0009>.
17. Tonato EJ, Sesso RC, Piveta V, Pestana JOM. Fatores que influenciam a sobrevivência de transplantes renais com boa função renal ao final do 1 ano. *J Bras Nefrol.* 1998;20(1):10-7.
18. Ribeiro MNS, Santo FHDE, Simões BDS, Diniz CX, Bezerra HCA, Santos LD. Feelings, experiences and expectations of kidney transplant individuals and challenges for the nurse. *Rev Bras Enferm.* 2021;74(1):e20200392. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0392>.
19. Studart RMB, Nunes AC, Queiroz RM. Clinical and Immunological Assessment of Renal Transplant Recipients. *Rev Fund Care Online.* 2019;11(5):1202-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i5.1202-1207>.

20. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol.* 2018;55(8):763-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1137-8>.
21. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(6). DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12759>.
22. Halaji M, Shahidi S, Atapour A, Ataei B, Feizi A, Havaei SA. Characterization of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Uropathogenic *Escherichia coli* Among Iranian Kidney Transplant Patients. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1429-37.
23. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-de-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Patients Due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: Risk Factors and Molecular Epidemiology. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134737. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0134737>.
24. Abo BJ, Kiel M, Görlich D, Schütte-Nütgen K, Witten A, Pavenstädt H, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections in Kidney-Transplanted Patients. *J Clin Med.* 2019;8(7):988. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8070988>.
25. Hospital do Rim – Fundação Oswaldo Ramos. Protocolo De Imunossupressao – Conducao Ambulatorial – Esquemas de imunossupressão. São Paulo: Hospital do Rim – Fundação Oswaldo Ramos; 2019.
26. Bicalho PR, Requião-Moura LR, Arruda ÉF, Mello L, Bertocchi APF, Naka EL, et al. Long-Term Outcomes among Kidney Transplant Recipients and after Graft Failure: A Single-Center Cohort Study in Brazil. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7105084. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/7105084>.

