

Efeito da infecção do trato urinário no desfecho do aloenxerto em pacientes com transplante renal

Effect of urinary tract infection on the outcome of the allograft in patients with kidney transplantation

Autores

Rahul Sai Gangula¹ 
 Mahesh Eshwarappa¹ 
 R Rajashekar¹ 
 Hamsa Reddy¹ 
 Pooja Prakash Prabhu¹ 
 Gireesh M Siddaiah¹ 
 Gurudev Konana
 Chennabasappa¹ 
 Lia Sara Anish¹ 
 Yousuff Mohammad¹ 

¹Ramaiah University of Applied Sciences (RUAS), M. S. Ramaiah Medical College, Department of Nephrology, Bengaluru, Karnataka, India.

Data de submissão: 15/02/2024.
 Data de aprovação: 25/06/2024.
 Data de publicação: 20/09/2024.

Correspondência para:

R Rajashekar.
 E-mail: raj03m0678@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0002pt>

RESUMO

Histórico: Infecções do trato urinário (ITU) são a segunda causa mais comum de disfunção do enxerto, responsáveis por morbidade significativa, sendo associadas à baixa sobrevida do enxerto e paciente. O objetivo deste estudo foi avaliar associação entre ITU pós-transplante renal e desfechos do enxerto. **Métodos:** Examinamos o efeito das ITU nos desfechos do enxerto em pacientes submetidos ao transplante renal entre janeiro/2010 e dezembro/2022. A população do estudo incluiu 349 transplantes renais, dos quais 74 apresentaram 140 eventos de ITU. Baseado no número de episódios de ITU, categorizamos os pacientes em três grupos. **Resultados:** Dos 349 receptores, 275 (74,4%) não apresentaram ITU, 47 (18,8%) apresentaram ITU não recorrentes (ITU-NR) e 27 (6,8%) apresentaram ITU recorrentes (ITU-R). O método de Kaplan-Meier mostrou que o status da ITU pós-TR foi um fator significativo na sobrevida do enxerto, sobrevida do enxerto censurada para óbito e sobrevida do paciente após acompanhamento de 5 anos (log rank, $P < 0,001$). ITU-R foram associadas à sobrevida muito baixa do enxerto e sobrevida do paciente comparadas com nenhuma ITU após acompanhamento de 5 anos (razão de risco [RR], 1,506; IC 95%, 1,233–1,840; $P < 0,001$ & RR, 1,529; IC 95%, 1,227–1,905; $P = 0,001$). ITU-R apresentaram maior probabilidade de serem associadas a organismos Gram-negativos multirresistentes (*Klebsiella pneumonia* ou *Escherichia coli*) resistentes à nitrofurantoína (RR, 2,753; IC 95%, 1,257–6,032; $P = 0,01$) e carbapenem (RR, 2,064; IC 95%, 0,988–4,314; $P = 0,05$). **Conclusão:** Em comparação com ausência de ITU, ITU-R foram associadas a piores desfechos do enxerto e paciente após acompanhamento de 5 anos, enquanto ITU-NR foram associadas a piores desfechos do enxerto e paciente em longo prazo.

Descritores: Infecção do Trato Urinário; ITU Recorrente; ITU Não Recorrente; Transplante.

ABSTRACT

Background: Urinary tract infections (UTIs) are the second most common cause of graft dysfunction, accounting for significant morbidity, and are associated with poor graft and patient survival. This study aimed to assess the association between post-renal transplant UTI and graft outcomes. **Methods:** We examined the effect of UTIs on graft outcomes in patients who underwent renal transplantation surgery between January 2010 and December 2022. The study population included 349 renal transplantations, of which 74 experienced 140 UTI events. Based on the number of UTI episodes, patients were categorized into three groups. **Results:** Of the 349 recipients, 275 (74.4%) had no UTI, 47 (18.8%) had non-recurrent UTIs (NR-UTIs), and 27 (6.8%) had recurrent UTIs (R-UTIs). Kaplan-Meier survival analysis showed that post-KT UTI status was a significant factor in graft survival, death-censored graft survival, and patient survival after a follow up of 5 years (log rank, $P < 0.001$). R-UTIs were associated with very poor graft survival and patient survival when compared with no UTI after a follow up of 5 years (hazard ratio [HR], 1.506; 95% confidence interval [CI], 1.233–1.840; $P < 0.001$ & HR, 1.529; 95% CI, 1.227–1.905; $P = 0.001$). R-UTIs were more likely to be associated with multi-drug resistant Gram-negative organisms (*Klebsiella pneumonia* or *Escherichia coli*) with resistance to nitrofurantoin (RR, 2.753; 95% CI, 1.257–6.032; $P = 0.01$) and carbapenem (RR, 2.064; 95% CI, 0.988–4.314; $P = 0.05$). **Conclusion:** Compared to no UTI, R-UTIs were associated to worse graft and patient outcomes after a follow-up of 5 years, whereas NR-UTIs were associated with poor graft and patient outcomes in the long term.

Keywords: Urinary tract Infection; Recurrent UTI; Non-Recurrent UTI; Transplantation.



INTRODUÇÃO

A doença renal em estágio terminal é o estágio final da doença renal crônica, em que os rins não conseguem mais suprir as necessidades do corpo¹. Embora diversas modalidades de terapias renais substitutivas estejam disponíveis, o transplante renal garante maior longevidade com a melhor qualidade de vida, além de ser o método de melhor custo-benefício¹. Dessa forma, o transplante renal é atualmente considerado a melhor modalidade de terapia renal substitutiva¹.

Depois de doenças cardiovasculares, as infecções são a segunda causa mais comum de mortalidade em receptores de transplante renal¹. As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as infecções mais comuns após o transplante renal e podem levar à disfunção do enxerto e comprometer a função do rim transplantado^{1,2}. Embora as ITU possam ocorrer a qualquer momento após o transplante renal, elas são mais comuns no primeiro ano pós-transplante e podem levar à sepse, rejeição celular aguda, função prejudicada do aloenxerto, perda do enxerto e óbito do paciente¹⁻³. Assim, a maioria dos centros prescreve pelo menos de 3 a 6 meses de profilaxia antimicrobiana após o transplante renal, embora os regimes possam variar¹⁻⁴. Apesar da administração rotineira de profilaxia antimicrobiana durante o período inicial pós-transplante, as infecções representam uma significativa morbidade e mortalidade em receptores de transplante⁴.

A incidência de ITU em receptores de transplante renal é altamente variável entre os estudos (7% a 80%). Essa variação se deve a diferenças nas populações de pacientes, desenhos dos estudos e definições de ITU. Algumas ITU podem ser assintomáticas ou causar somente sintomas leves, enquanto outras podem levar a complicações graves que afetam a função do enxerto. Aproximadamente 19% dos pacientes desenvolvem pielonefrite aguda nos primeiros 2 anos após o transplante renal. Os fatores de risco comuns incluem cateteres de longa permanência e stents duplo J após o transplante, descontinuação precoce de antibióticos, comprimento reduzido do ureter transplantado, ausência de esfíncter entre o ureter transplantado e a bexiga nativa e dose total elevada de imunossupressão imediatamente após o transplante⁵⁻⁷. Os fatores de risco para recorrência incluem idade avançada, doador do sexo feminino, doador falecido, bexiga neurogênica, histórico de ITU

pré-operatória e episódios de rejeição aguda (tratados com esteroides ou regimes imunossupressores)⁵⁻⁷. Foi relatada a ocorrência de ITU recorrentes em 4–72% dos receptores de transplante⁸.

Embora a maioria dos estudos⁸⁻¹² tenha demonstrado uma associação entre ITU pós-transplante renal e deterioração da função do enxerto, o impacto da ITU nos desfechos de longo prazo do enxerto e do paciente é menos claro e apresenta resultados divergentes. Este estudo foi organizado com os seguintes objetivos para abordar essas lacunas críticas de conhecimento:

- 1) Determinar a associação entre ITU pós-transplante renal e os desfechos do enxerto.
- 2) Determinar a associação entre ITU pós-transplante renal e a sobrevida do paciente.
- 3) Descrever e comparar os perfis de resistência microbológica e antimicrobiana de pacientes com ITU não recorrente (ITU-NR) e ITU recorrente (ITU-R).

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO DE PACIENTES

Esse estudo de coorte, observacional e de base hospitalar foi realizado em um hospital de cuidados terciários em Bengaluru, Karnataka, Índia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (DRP/IFP1085/2023). Foram incluídos todos os pacientes submetidos a transplante renal em nosso instituto entre janeiro de 2010 e dezembro de 2022.

DEFINIÇÕES E AGRUPAMENTO DE EVENTOS DE ITU

A ITU foi definida como a presença de quaisquer dos sintomas clínicos de febre, disúria, ardência ao urinar, dor abdominal ou na região lombar, urina com odor fétido, aumento da frequência de micção e uma amostra de urocultura revelando crescimento de um único microrganismo com $> 10^5$ unidades formadoras de colônias bacterianas por mL.

Todos os pacientes foram categorizados em 3 grupos com base em seu status de ITU após o transplante renal (sem ITU, ITU não recorrente e ITU recorrente). A ITU recorrente foi definida como um paciente que apresentou 2 ou mais episódios de ITU em qualquer período de 6 meses (ou) 3 ou mais episódios em qualquer período de 12 meses durante o acompanhamento pós-transplante. A ITU

não recorrente foi definida como todos os pacientes com histórico de ITU após o transplante renal que não foram classificados no grupo ITU recorrente. Ausência de ITU foi definida como todos os pacientes que nunca apresentaram nenhum episódio de ITU durante o acompanhamento pós-transplante renal.

A resistência a antibióticos foi definida de acordo com as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para testes de suscetibilidade a antimicrobianos. A multirresistência foi definida como a não suscetibilidade a pelo menos um agente em três ou mais categorias diferentes de antimicrobianos.

A falência do enxerto foi definida como o comprometimento do funcionamento do rim enxertado no receptor, com necessidade de terapia renal substitutiva por mais de 3 meses.

A bacteriúria assintomática foi definida como pacientes que não apresentaram sintomas sugestivos de ITU, mas cuja cultura de urina mostrou crescimento de organismos com $>10^5$ unidades formadoras de colônias por mL.

A cistite aguda foi definida como uma infecção do trato urinário confinada à bexiga em uma mulher saudável, na pré-menopausa e não gestante.

IMUNOSSUPRESSÃO PÓS-TRANSPLANTE

Todos os pacientes foram estratificados de acordo com a necessidade de indução, baseada no tempo de diálise, incompatibilidades de HLA, compatibilidade de grupo sanguíneo, idade do receptor e idade do doador. Todos os pacientes de alto risco receberam ATG, enquanto os pacientes de risco moderado receberam basiliximabe. Os pacientes de baixo risco não receberam ATG ou basiliximabe. Além disso, todos os pacientes receberam esteroides parenterais no dia do transplante e 2 dias após o transplante. Todos os receptores de transplante foram submetidos à anastomose ureterovesical por meio da técnica de 'Lich-Gregoir'.

Todos os pacientes receberam um regime imunossupressor de manutenção com três medicamentos, composto por Tacrolimus, Micofenolato de Mofetila e Prednisolona. O tacrolimus foi iniciado com 0,08–0,1 mg/kg/dia e, posteriormente, a dose foi ajustada de acordo com os níveis mínimos de tacrolimus. Considerou-se um nível-alvo mínimo de tacrolimus de 9–10 ng/mL até 3 meses após o transplante, um alvo de 7–9 ng/mL de 3 a 12 meses após o transplante e um alvo de

5–7 ng/mL a partir de então. O micofenolato de mofetila 500 mg foi administrado duas a três vezes ao dia. Os esteroides foram reduzidos gradualmente para 10 mg 3 meses após o transplante e foram mantidos em 10 mg até 12 meses após o transplante. Posteriormente, os esteroides foram reduzidos gradualmente para 5–7,5 mg por dia, dose que foi mantida em seguida.

POLÍTICA DE CATETER E STENT DJ

Um stent duplo J foi inserido em todos os receptores de aloenxertos durante o transplante como procedimento padrão e foi removido de forma asséptica entre 3 e 8 semanas após o transplante. Todos os receptores de transplante foram submetidos a inserção de cateteres de Foley durante o transplante renal. Em geral, eles foram removidos entre os dias 5 e 9 do pós-operatório, a menos que o paciente tivesse bexiga neurogênica ou qualquer outra indicação que recomendasse a cateterização prolongada com Foley.

QUIMIOPROFILAXIA PÓS-TRANSPLANTE

Pacientes soronegativos para CMV que receberam rim de um doador soropositivo para CMV e receptores de transplante renal de doador falecido foram tratados com valganciclovir durante os 6 primeiros meses pós-transplante. Além disso, administrou-se trimetoprim-sulfametoxazol para *Pneumocystis jiroveci* durante os primeiros três meses pós-transplante, se tolerado.

BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

Se um paciente apresentasse bacteriúria assintomática nos primeiros 2 meses após o transplante, a urocultura era repetida. Se o paciente apresentasse duas culturas de urina consecutivas que resultassem em $>10^5$ unidades formadoras de colônias do mesmo patógeno, ele era tratado com antibióticos por 5 dias de acordo com a sensibilidade da cultura e considerado como ITU na análise. A bacteriúria assintomática após 2 meses pós-transplante não foi tratada com antibióticos e não foi considerada na análise.

TRATAMENTO DA ITU

Todos os eventos de ITU sem sepse foram tratados empiricamente com cefalosporinas de terceira geração. Eventos de urosepsia foram tratados empiricamente com carbapenêmicos. Após os relatórios de cultura

de urina, a prescrição foi ajustada e antibióticos adequados foram administrados por um período ideal (ou seja, 14 a 21 dias). Todos os pacientes com ITU recorrente foram submetidos a exames clínicos, laboratoriais e de imagem para identificar a causa e foram tratados da maneira adequada.

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA PÓS-ITU

Os receptores de transplante com ITU recorrentes foram tratados adequadamente e a profilaxia antibiótica foi administrada por 6 semanas a 3 meses.

DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO, NEFROPATIA POR VÍRUS BK

Os episódios de rejeição foram diagnosticados por meio de biópsia do rim enxertado, avaliados de acordo com a classificação de Banff¹³ e tratados de acordo. A triagem por PCR para BKV foi realizada periodicamente em todos os receptores de transplante. A nefropatia viral por BK foi confirmada utilizando coloração SV40 no tecido da biópsia do aloenxerto.

DESFECHOS

O desfecho primário foi a sobrevida global do enxerto em pacientes com ITU. Os desfechos secundários incluíram função anual do enxerto, sobrevida do enxerto censurada para óbito, sobrevida do paciente e associação entre o status da ITU e a resistência a antibióticos. Os pacientes que tinham enxertos funcionantes no dia do óbito foram censurados para analisar a sobrevida do enxerto censurada para óbito.

COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados usando um proforma pré-delineado e, posteriormente, inseridos no Microsoft Office Professional Plus Excel 2016, versão 16.0 (Microsoft Corp, Redmond, EUA). Para evitar possíveis erros, a entrada de dados foi verificada em dois níveis (entrada no proforma e entrada do proforma na planilha do Excel) por dois observadores independentes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas estatísticas descritivas para variáveis categóricas e contínuas. O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Um valor de $P < 0,05$ no teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi considerado significativo e a distribuição foi classificada como distribuição não-Gaussiana. Variáveis quantitativas com distribuição gaussiana

foram resumidas como médias e desvios padrão. As variáveis quantitativas, que apresentaram distribuição assimétrica, foram resumidas como medianas e intervalos interquartis. Todos os pacientes foram categorizados em três grupos (sem ITU, ITU não recorrente, ITU recorrente) com base na ITU pós-transplante renal. As características dos receptores de transplante renal, dos doadores e do transplante foram comparadas usando o teste qui-quadrado para dados categóricos e a análise de variância (ANOVA) unidirecional ou o teste H de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. Os desfechos de sobrevida do paciente, do enxerto e do enxerto censurada para óbito foram calculados e comparados por meio de análises de sobrevida de Kaplan-Meier (teste log-rank, $P < 0,05$ considerado significativo) e regressão univariada de Cox. Os tempos médio e mediano de sobrevida com intervalos de confiança de 95% foram calculados para os desfechos do enxerto e do paciente.

Os modelos de risco proporcional de Cox foram estimados usando variáveis selecionadas por meio da abordagem *backward stepwise*. Variáveis associadas à falência do enxerto ($P < 0,20$) foram consideradas para inclusão no modelo. Somente as variáveis que alteraram significativamente a relação entre o status da ITU pós-transplante e o desfecho, resultando em uma alteração $\geq 10\%$ na RR associada, foram incluídas no modelo multivariado final. A ITU foi considerada uma variável dependente do tempo. As razões de risco não ajustadas para resistência a antibióticos foram comparadas com o status da ITU para espécies Gram-negativas em cada episódio e no nível do paciente. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics*, versão 25 (IBM Co., Armonk, NY, EUA), e a calculadora *DATA tab Statistics* (Graz, Áustria).

RESULTADOS

Um total de 349 pacientes foram submetidos a transplante renal durante o período especificado (2010–2022) e todos os pacientes foram incluídos na análise final (Figura 1). A duração média do acompanhamento foi de 70 meses (IIQ 31,5–104 meses). Um total de 287 pacientes eram do sexo masculino e 62 do sexo feminino (Figura S1). A média de idade dos receptores de transplante foi de 37,49

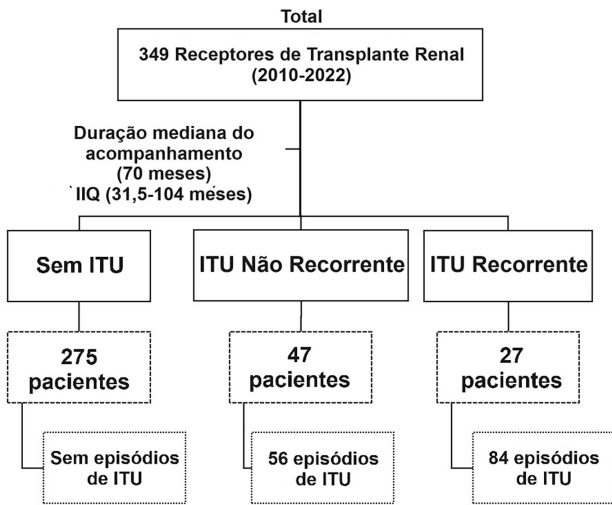


Figura 1. Fluxograma basal do desenho do estudo.

anos, com um desvio padrão de 11,92 anos. Durante o período do estudo, 74 pacientes apresentaram 140 episódios de ITU. Desses, 47 (13%) pacientes apresentaram ITU-NR, enquanto 27 (8%) pacientes tiveram ITU-R. Um total de 56 (40%) e 84 (60%) episódios de ITU foram registrados nos pacientes com ITU-NR e ITU-R, respectivamente. As outras características basais estão resumidas na Tabela 1.

CARACTERÍSTICAS DOS RECEPTORES

Os receptores com média de idade mais elevada (Figura S2) tinham maior probabilidade de apresentar ITU-NR e ITU-R do que pacientes sem eventos de ITU (p = 0,039; p = 0,019, respectivamente), e não houve diferença estatisticamente significativa entre

TABELA 1 COMPARAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO RECEPTOR, DOADOR E TRANSPLANTE COM BASE NO STATUS DA ITU PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Características	Total (n = 349)	Sem ITU (n = 275)	ITU Não Recorrente (n = 47)	ITU Recorrente (n = 27)	Valor de P
Características dos receptores					
Idade					
Média	37,49	36,29	40,83	42,74	0,003
Desvio Padrão	11,92	11,66	12,03	12,16	
Sexo					
Masculino	287 (82,2%)	228 (82,9%)	36 (76,6%)	23 (85,2%)	0,530
Feminino	62 (17,8%)	47 (17,9%)	11 (23,4%)	4 (14,8%)	
Doença Básica					
GNC	201 (57,6%)	171 (62,1%)	21 (44,7%)	9 (33,3%)	0,002
DRD	66 (18,9%)	49 (17,8%)	11 (23,4%)	6 (22,2%)	0,601
NIC	53 (15,2%)	36 (13,1%)	12 (25,5%)	5 (18,5%)	0,079
Outras	10 (2,9%)	7 (2,5%)	0 (0,0%)	3 (11,1%)	0,017
Desconhecida	19 (5,4%)	12 (4,4%)	3 (6,4%)	4 (14,8%)	0,070
Diabetes Mellitus	59 (16,9%)	45 (16,4%)	8 (17,0%)	6 (22,2%)	0,742
Hipertensão	281 (80,5%)	216 (78,5%)	38 (80,1%)	21 (77,8%)	0,668
Doença Cardíaca Isquêmica	29 (8,3%)	27 (9,8%)	1 (2,1%)	1 (3,7%)	0,141
Doença Cerebrovascular	9 (2,6%)	4 (1,4%)	2 (4,2%)	3 (11,1%)	0,008
Transtorno Convulsivo	13 (3,7%)	9 (3,3%)	4 (8,5%)	0 (0,0%)	0,123
Hipotireoidismo	39 (11,2%)	32 (11,6%)	5 (10,6%)	2 (7,4%)	0,796
ITU Pré-Transplante	12 (3,4%)	8 (2,9%)	2 (4,2%)	2 (7,4%)	0,450
Características dos doadores					
Idade					
Média	45,26	44,77	46,15	46,30	0,638
Desvio Padrão	10,80	11,46	11,54	12,29	
Sexo					
Masculino	94 (26,9%)	68 (24,7%)	17 (36,2%)	9 (33,3%)	0,194
Feminino	255 (73,1%)	209 (75,3%)	28 (63,8%)	18 (66,7%)	
Doador falecido	46 (13,2%)	31 (11,3%)	10 (21,3%)	5 (18,5%)	0,086
Doador vivo marginal	44 (12,6%)	38 (13,8%)	4 (8,5%)	2 (7,4%)	<0,001
Características do transplante					
Incompatibilidade HLA > 3	145 (41,5%)	111 (40,4%)	20 (42,6%)	14 (51,9%)	0,509
Segundo Transplante	8 (2,3%)	5 (1,8%)	2 (4,3%)	1 (2,1%)	0,518
Profilaxia com TMP-SMX	297 (85,1%)	241 (87,6%)	36 (76,6%)	20 (74,1%)	0,036

ITU-NR e ITU-R ($p = 0,779$). Os receptores com ITU-R apresentaram maior probabilidade de ter doença cerebrovascular do que os pacientes sem eventos de ITU ($P = 0,007$). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre ITU-NR e pacientes sem eventos de ITU ($P = 0,498$). Receptores de transplante renal com glomerulonefrite crônica e CAKUT como doença renal nativa (Tabela 1, Figura S3) foram associados a ITU-R (vs. Sem ITU, $P = 0,019$; vs. Sem ITU e ITU-NR, $P = 0,009$ e $P = 0,029$, respectivamente).

CARACTERÍSTICAS DOS DOADORES

Os receptores de transplante renal com doadores vivos marginais foram associados a ITU-R e ITU-NR quando comparados com pacientes sem episódios de ITU ($P = 0,007$; $p = 0,003$, respectivamente).

CARACTERÍSTICAS DO TRANSPLANTE

Receptores de transplante com diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) foram associados a ITU-R em comparação com pacientes com ITU-NR e pacientes sem episódios de ITU ($P = 0,005$; $P = 0,002$, respectivamente). Os pacientes que não receberam profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol desenvolveram ITU-NR (vs. Sem ITU, $P = 0,049$). Receptores de transplante renal com função tardia do enxerto apresentaram ITU não recorrente (vs. Sem ITU, $P = 0,038$), mas a diferença não foi estatisticamente significativa para ITU recorrente (vs. Sem ITU, $P = 0,459$). Pacientes com stents DJ persistentes por > 4 semanas apresentaram ITU-R (vs. Sem ITU, $P < 0,001$). Os receptores de transplante que não receberam nenhum agente de indução foram associados à ITU-R ($P = 0,019$) em comparação com os pacientes que não apresentaram nenhuma infecção do trato urinário.

NÚMERO DE EPISÓDIOS DE ITU EM CADA PACIENTE

Um total de 41 (55%) pacientes apresentou somente 1 evento de ITU, 16 (22%) pacientes apresentaram 2 eventos de ITU, 10 (13%) pacientes apresentaram uma soma de 3 eventos de ITU e 7 (10%) pacientes apresentaram mais de 3 eventos de ITU (Figura S4).

TEMPO MEDIANO PARA EVENTO DE ITU

O tempo mediano desde o transplante até a ITU inicial em ITU-NR e ITU-R foi de 41 dias (IIQ 16,0 – 624,5 dias) e 26 dias (IIQ 19,5 – 56,5 dias), respectivamente (Figura S5).

DESFECHOS DO ENXERTO E DO PACIENTE NO ACOMPANHAMENTO DE 5 ANOS

A análise de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou que o status de ITU pós-TR foi significativamente diferente na sobrevida do enxerto, na sobrevida do enxerto censurada para óbito e na sobrevida do paciente após acompanhamento de 5 anos (Figuras 2–4, Tabelas S1–S3).

Após ajuste para fatores de confusão na análise de regressão multivariada de Cox, a ITU-NR [RR 2,318; $p = 0,001$] foi associada a um risco maior de falência do enxerto em comparação com ausência de ITU ou ITU-R (Tabelas 2 e 3).

Um total de 34 (10%) pacientes apresentaram perda do enxerto durante o período de observação, dos quais 26 (9%) não tiveram ITU e 8 (17%) tiveram ITU não recorrente. O tempo mediano de sobrevida global do enxerto foi de 72 meses (IC 95% 64,654–79,346). No entanto, as medianas dos tempos de sobrevida global do enxerto para os grupos sem ITU, ITU-NR e ITU-R foram de 84 meses (IC 95% 73,763–94,237), 60 meses (IC 95% 48,817–71,183) e 36 meses (IC 95% 1,271–70,729), respectivamente (Tabelas S4 e S5).

Um total de 56 (16%) pacientes foram a óbito durante o período de observação, dos quais 37 (13%) não apresentaram ITU, 13 (27%) apresentaram ITU não recorrente e 6 (22%) apresentaram ITU recorrente. O tempo mediano de sobrevida dos pacientes do grupo ITU-NR foi de 118 meses (IC 95% 90,932–145,068) (Tabela S6).

PERFIL MICROBIOLÓGICO E PADRÕES DE RESISTÊNCIA

Um total de 140 eventos de ITU foram registrados em 74 pacientes durante o período de observação, dos quais 133 (95%) foram devido a bactérias Gram-negativas e 7 (5%) a bactérias Gram-positivas (Tabela 4). As bactérias Gram-negativas mais comuns foram *Klebsiella pneumoniae* (47%) e *Escherichia coli* (41%), enquanto as bactérias Gram-positivas mais comuns foram as espécies de *Enterococcus* (Figura S6). A maioria dos organismos eram multirresistentes, sendo responsáveis por 38 (73,07%) e 58 (71,6%) eventos em ITU não recorrentes e recorrentes, respectivamente (Tabela S7).

DISCUSSÃO

Embora não existam critérios únicos para distinguir ITU precoces de tardias, as ITU que ocorrem dentro

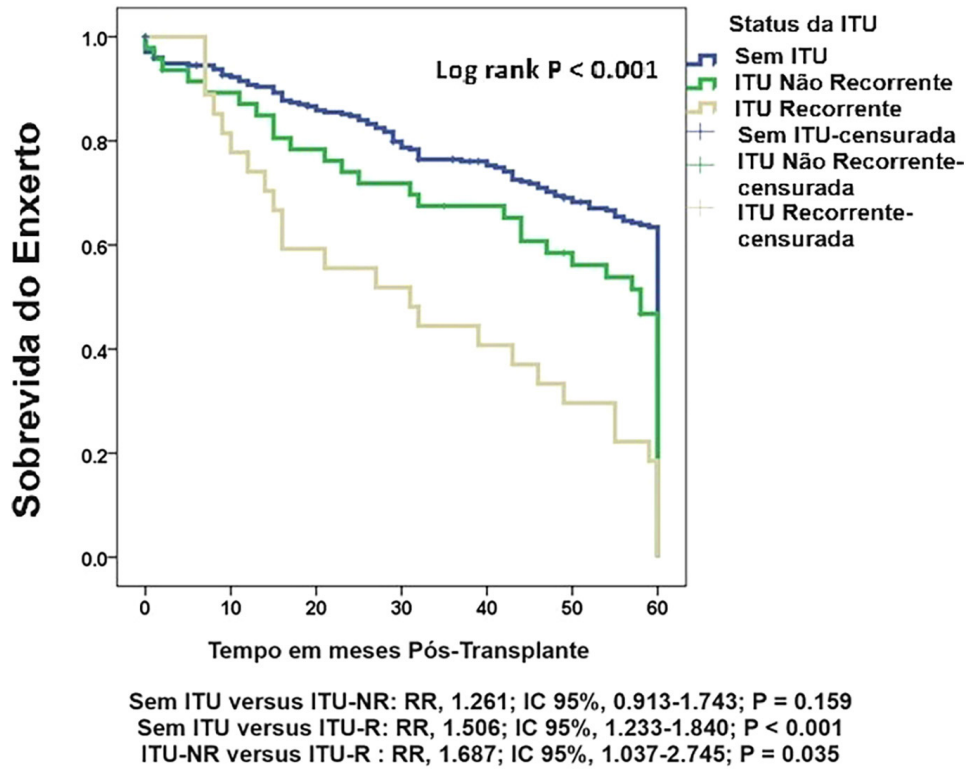


Figura 2. Comparação da sobrevida do enxerto por status de ITU após transplante renal (acompanhamento por 5 anos). Os resultados são mostrados para receptores sem ITU, com ITU não recorrente e com ITU recorrente.

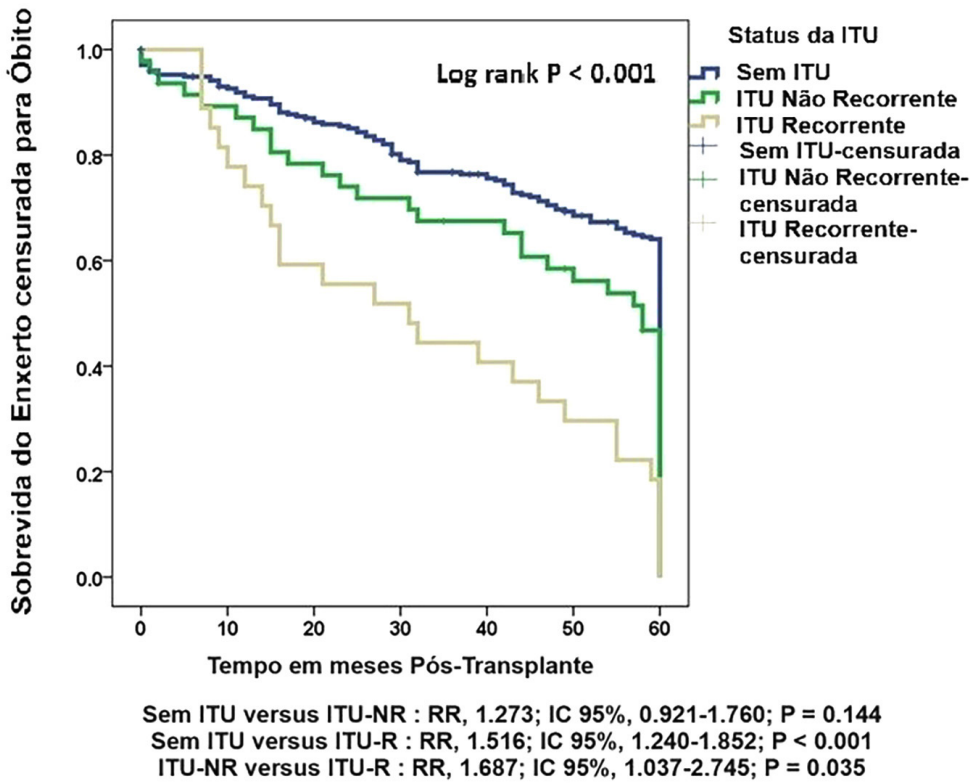
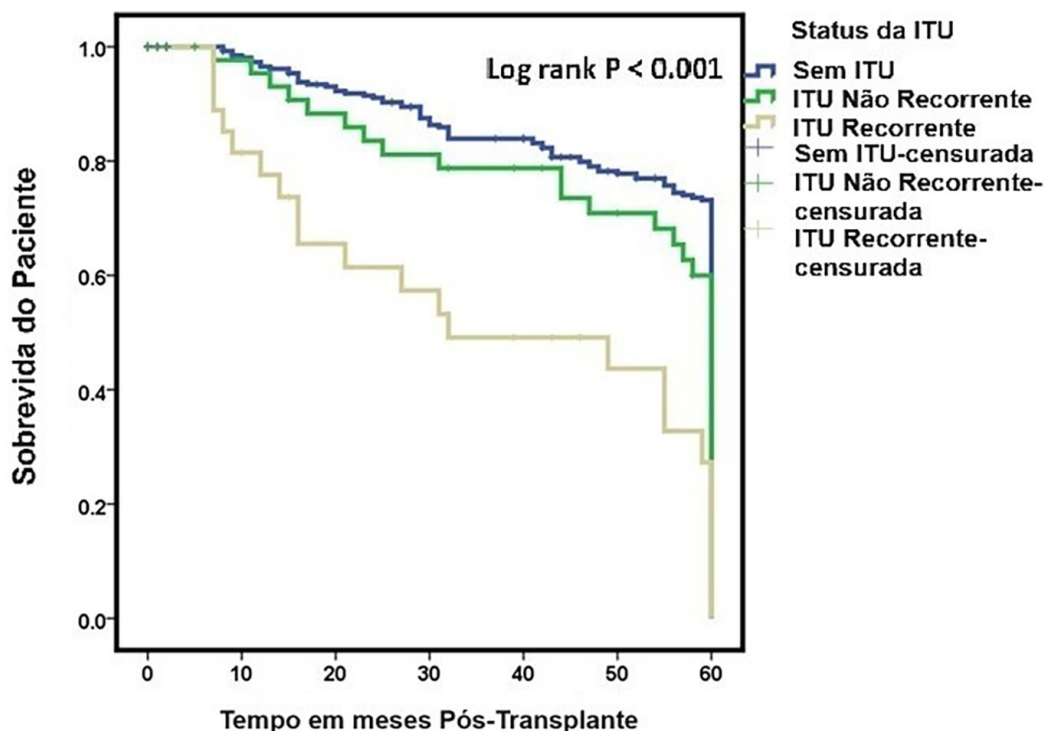


Figura 3. Comparação da sobrevida do enxerto censurada para óbito por status de ITU após transplante renal (acompanhamento por 5 anos). Os resultados são mostrados para receptores sem ITU, com ITU não recorrente e com ITU recorrente.



Sem ITU versus ITU-NR : RR, 1.186; IC 95%, 0.839-1.677; P = 0.334
 Sem ITU versus ITU-R : RR, 1.529; IC 95%, 1.227-1.905; P = 0.001
 ITU-NR versus ITU-R : RR, 1.809; IC 95%, 1.060-3.089; P = 0.030

Figura 4. Comparação da sobrevivência do paciente por status de ITU após transplante renal (acompanhamento por 5 anos). Os resultados são mostrados para receptores sem ITU, com ITU não recorrente e com ITU recorrente.

TABELA 2 MODELO DE REGRESSÃO DE COX DE FATORES DOS RECEPTORES ASSOCIADOS À FALÊNCIA GLOBAL DO ENXERTO ENTRE OS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Parâmetro	Razão de risco ajustada	Intervalo de Confiança de 95%	Valor de P
Status da ITU			
Sem ITU	Comparador	-	-
ITU Não Recorrente	2,318	1,414–3,800	0,001
ITU Recorrente	1,528	0,657–3,551	0,325
Idade do Receptor	1,026	1,007–1,046	0,008
Sexo do Receptor	0,657	0,403–1,070	0,091
Hipertensão	1,182	0,956–1,343	0,065
Diabetes	1,304	0,969–1,756	0,080
Diabetes Pós-Transplante	1,912	1,423–2,257	0,007
Transplante anterior	1,113	0,550–2,254	0,766

de um ano após o transplante foram denominadas ITU precoces em diversos estudos⁴⁻⁷. O momento dos episódios de ITU pós-transplante é fundamental, uma vez que estudos indicam que a ITU precoce é um fator de risco para o desenvolvimento de sepse e rejeição do aloenxerto⁴⁻⁷. De forma semelhante, a ITU recorrente tardia aumenta a probabilidade de disfunção do aloenxerto e perda do enxerto⁸.

Entretanto, esses efeitos não foram consistentes em todas as pesquisas^{4,8,10}. Dados recentes sugerem que até mesmo um único episódio de ITU pode comprometer o desempenho do aloenxerto em longo prazo em receptores de transplante renal^{4,12}.

Os processos de dano ao aloenxerto por patógenos que têm como alvo o trato urinário estão ligados à resposta inflamatória associada à ITU contra a

TABELA 3 MODELO DE REGRESSÃO DE COX DE FATORES DO TRANSPLANTE E DO DOADOR ASSOCIADOS À FALÊNCIA GLOBAL DO ENXERTO ENTRE RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Parâmetro	Razão de Risco Ajustada	Intervalo de Confiança de 95%	Valor de P
Status da ITU	Comparador	–	–
Sem ITU			
ITU Não Recorrente	2,318	1,414–3,800	0,001
ITU Recorrente	1,528	0,657–3,551	0,325
Função Tardia do Enxerto	2,202	1,614–3,003	<0,001
Incompatibilidade HLA > 3	1,307	1,041–1,641	0,021
Agente de indução	Comparador	–	–
ATG			
Basiliximabe	2,467	1,437–4,236	0,001
Nulo	1,138	0,724–1,790	0,003
Rejeição/Glomerulopatia de transplante	8,840	5,472–14,281	<0,001
Recidiva de doença básica	5,452	3,117–9,537	<0,001
Nefropatia por vírus BK	1,496	0,986–1,984	0,032
Sexo do Doador	1,004	0,615–1,637	0,989
Doador Vivo Marginal	1,598	1,262–2,023	<0,001
Doador Falecido	1,961	1,420–2,709	<0,001

TABELA 4 ANÁLISE EM NÍVEL DE PACIENTE DOS PADRÕES DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA PARA ORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS CAUSADORES DE ITU PÓS-TRANSPLANTE RENAL RECORRENTES E NÃO RECORRENTES

Resistente a antibióticos	ITU Não Recorrente (52)	ITU Recorrente (81)	RR	IC 95%	Valor de P
Cefalosporina de 3ª Geração	43 (81,8)	68 (85)	0,791	0,276–2,264	0,081
Beta-lactâmico de espectro estendido	9 (22,5)	11 (16,0)	0,709	0,270–1,856	0,486
Cefalosporina de 4ª Geração	40 (81,6)	54 (67,5)	0,467	0,197–1,106	0,664
Aminoglicosídeos	32 (64)	43 (53,7)	0,654	0,316–1,351	0,253
Fluoroquinolones	45 (90)	73 (91,2)	1,159	0,347–3,871	0,812
Nitrofurantoína	25 (54,3)	59 (76,6)	2,753	1,257–6,032	0,010
Carbapenem	26 (53,0)	56 (70,0)	2,064	0,988–4,314	0,049
Cotrimoxazol	39 (81,2)	63 (78,7)	0,855	0,347–2,108	0,736

invasão bacteriana, que é causada pela desregulação imunológica e pela ativação local e sistêmica de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8⁷. Além disso, acredita-se que a liberação de citocinas desempenhe um papel na etiologia da rejeição do aloenxerto ao acelerar a exposição dos tecidos do aloenxerto aos HLAs, resultando na ativação de leucócitos e células endoteliais vasculares⁷. Em determinadas situações, o desenvolvimento de pielonefrite aguda pode potencialmente levar à insuficiência crônica do aloenxerto devido à injúria renal direta¹².

A infecção por organismos uropatogênicos Gram-negativos virulentos com estruturas especializadas, como fímbrias P (pili associado à pielonefrite), está fortemente ligada à disfunção aguda do aloenxerto⁷.

Ataques repetidos esgotam a capacidade regenerativa do tecido do enxerto e promovem fibrose irreversível⁷. Como resultado, em receptores de transplante com ITU recorrente tardia, o dano ao aloenxerto pode resultar na formação de inúmeras anormalidades cicatriciais localizadas que podem ser observadas por tomografia computadorizada por emissão de fóton único com ácido di-mercaptopossuccínico marcado com Tecnécio Tc 99m (99mTc-DMSA SPECT)⁷.

O presente estudo é único por considerar todos os pacientes que foram submetidos a transplante renal durante o período do estudo, sem exclusão de nenhum. O objetivo deste estudo foi avaliar e determinar a associação entre ITU após transplante renal e desfechos do enxerto e do paciente. Em

conformidade com outros estudos^{4,8}, a maioria dos casos de eventos de ITU (tanto ITU-R quanto ITU-NR) ocorreram dentro de um ano após o transplante. Isso pode ser devido à maior dose líquida de imunossupressão imediatamente após o transplante.

De acordo com os achados do presente estudo, os receptores mais velhos, os receptores de doadores vivos marginais e os receptores de transplante que desenvolveram FTE ou DMPT apresentaram maior probabilidade de desenvolver ITU. Isso pode ser explicado por um equilíbrio imunológico alterado, níveis persistentemente elevados de glicose no sangue e função de barreira da mucosa prejudicada durante essas condições especiais.

Um novo achado do presente estudo foi que a ITU-NR esteve associada a um maior risco de falência do enxerto e desfechos inferiores tanto para o paciente quanto para o enxerto. Isso contradiz a maioria dos estudos anteriores^{4,8} que mostraram que as ITU-R estão geralmente associadas a piores desfechos do paciente e do enxerto. Embora o atual estudo tenha demonstrado um aumento na mortalidade entre os pacientes com ITU-R, esse aumento não foi estatisticamente significativo quando comparado com pacientes sem ITU. Uma possível explicação para a menor sobrevida do enxerto entre ITU-NR em comparação com ITU-R pode ser o fato de pacientes com ITU-R terem recebido tratamento empírico com carbapenêmicos, profilaxia antibiótica prolongada e monitoramento e acompanhamento rigorosos. Isso pode ser devido à abordagem intensiva da análise da causa raiz de ITU recorrentes e estratégias de tratamento precoce. Alguns pacientes apresentaram refluxo para o rim nativo e foram submetidos a procedimentos cirúrgicos (1 paciente foi submetido a nefrectomia do rim nativo e 3 receptores de transplante tiveram um agente de volume de dextranômero/ácido hialurônico injetado na junção vesicoureteral). No entanto, a discrepância pode ser atribuída ao tempo de acompanhamento mais curto nesses casos, uma vez que a maioria dos pacientes com ITU-R havia sido submetida a transplante recentemente (nos últimos 5 anos). Isso fica evidente quando uma análise de sobrevida é realizada com um acompanhamento de apenas 5 anos.

A Índia é um país grande e diversificado, com uma ampla gama de doenças infecciosas devido à densidade populacional, ao saneamento inadequado,

à desigualdade econômica, ao acesso à saúde e aos diferentes níveis de cobertura vacinal. Devido ao aumento associado de morbidade e mortalidade, a resistência antimicrobiana se tornou um grave problema de saúde. Semelhante a estudos anteriores, os organismos Gram-negativos foram responsáveis pela maioria das ITU, com *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* representando aproximadamente 47% e 41%, respectivamente. Os patógenos causadores de ITU-R foram análogos aos envolvidos em ITU-NR, sem diferenças estatisticamente significativas observadas entre os dois grupos para qualquer organismo.

Quando analisadas em nível de paciente e evento de ITU, tanto as ITU-NR quanto as ITU-R tinham maior probabilidade de serem causadas por organismos multirresistentes. A resistência aos carbapenêmicos ou à nitrofurantoína está associada ao desenvolvimento de ITU recorrentes, levando a desafios no tratamento. Isso provavelmente se deve à prática ineficaz do manejo de antibióticos. Tal situação está levando a um aumento de patógenos multirresistentes, especialmente resistência à nitrofurantoína e ao carbapenem, uma vez que esses antibióticos são atualmente utilizados com regularidade no tratamento de ITU complicadas.

Os desfechos divergentes observados no presente estudo podem ser explicados pelas técnicas de tratamento precoce e pela abordagem de análise da causa raiz utilizadas na avaliação das ITU-R. A desvantagem significativa do estudo atual é que a maioria dos pacientes com ITU-R foram submetidos a transplantes recentes; portanto, não foi possível estudar seu desfecho em longo prazo (>5 anos). No entanto, planeja-se acompanhar todos esses pacientes recentemente transplantados em longo prazo e investigar os desfechos do transplante.

A inclusão de todos os receptores de transplante renal ao longo do período da pesquisa e o extenso período de acompanhamento foram os pontos fortes deste estudo. Uma análise para os fatores de risco independentes para disfunção do enxerto relacionada à ITU foi realizada após ajuste para variáveis de confusão, por meio de uma análise multivariada de regressão proporcional de Cox. Para quantificar o risco independente de fatores de confusão, foram obtidos riscos proporcionais e razões de risco. A bacteriúria assintomática ocorrida nos primeiros 2 meses após o transplante

foi confirmada por cultura repetida e tratada se o mesmo organismo fosse isolado¹⁴.

No entanto, este estudo apresentou diversas limitações. Não avaliamos a prevalência global de bacteriúria assintomática e sua relação com o surgimento de ITU após o transplante renal. Como este foi um estudo de centro único, não é possível extrapolar os achados para toda a população-alvo. No presente estudo, pacientes do sexo feminino foram sub-representadas como receptoras de transplante e as doadoras foram fortemente sobrerrepresentadas. Isso pode ser devido ao fato de que, na Índia, os doadores são predominantemente mães ou cônjuges¹⁵. Portanto, os resultados não podem ser generalizados para outros centros de transplante com uma distribuição equilibrada de receptores e doadores por sexo. Este estudo não explorou a relação entre os diferentes tipos e durações da terapia e seu impacto nos desfechos. O grupo ITU-R do presente estudo foi submetido ao transplante mais recentemente e não teve um período de acompanhamento longo. Essa é uma das limitações do estudo que poderia ser abordada por um acompanhamento mais prolongado desses receptores de transplante.

Em resumo, constatamos que o grupo ITU-NR apresentou desempenho do enxerto, sobrevida do enxerto e desfechos do paciente consistentemente piores do que o grupo sem ITU. O momento mais provável para ITU após o transplante renal é dentro de um ano após o transplante, e a causa mais comum são as bactérias Gram-negativas multirresistentes. Além disso, constatou-se que determinados fatores estavam independentemente associados à falência do enxerto, incluindo receptores do sexo masculino, diabetes mellitus pós-transplante, glomerulopatia do enxerto, recidiva de doença subjacente/doença glomerular *de novo*, doadores vivos marginais, doadores falecidos, função tardia do enxerto, mais de 3 incompatibilidades HLA, nefropatia por vírus BK, episódios de rejeição, ausência de indução e basiliximabe como agente de indução.

CONCLUSÕES

Em comparação com a ausência de ITU, as ITU-R foram associadas a piores desfechos do enxerto e do paciente após um acompanhamento de 5 anos, enquanto as ITU-NR foram associadas a piores desfechos do enxerto e do paciente em longo prazo.

Dada a escassez de tratamentos disponíveis, é crucial combater a multirresistência a antimicrobianos, especialmente a resistência a carbapenêmicos. Para pessoas que receberam um transplante renal, até mesmo uma única ITU pode resultar em piores desfechos de longo prazo para o enxerto e para o paciente.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

RSG, ME, RR, GKC e GMS conceptualização. RSG, HR, RR, ME e PPP metodologia.

RSG, HR, ME e RR análise e investigação formal. RSG, PPP, HR e ME Redação – preparação da versão original. RSG, ME, HR, RR e PPP redação – revisão e edição. RSG, LSA, RR e YM Recursos. Supervisão: RSG, ME, RR, GKC, GMS.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para o presente artigo:

Figure S1 – Sankey chart showing the gender of kidney transplant recipients and donors.

Figure S2 – Box and whisker plot with data points representing the age of kidney transplant recipients and donors.

Figure S3 – Sankey chart showing the native kidney disease of kidney transplant recipients.

Figure S4 – Sankey chart showing the total number of UTI episodes in each patient.

Figure S5 – Vertical raincloud plot showing the duration of the first episode of UTI post-kidney transplant in non-recurrent and recurrent UTI groups.

Figure S6 – Sankey chart showing the antimicrobial profile of Gram-negative organisms causing post-renal transplant UTI.

Table S1 – Mean and median survival time of graft survival at a 5 years follow-up.

Table S2 – Mean and median survival time of death-censored graft survival at a 5 years follow-up.

Table S3 – Mean and median survival time of patient survival at a 5 years follow-up.

Table S4 – Mean and median survival time of overall graft survival.

Table S5 – Mean and median survival time of overall death-censored graft survival.

Table S6 – Mean and median survival time of overall patient survival.

Table S7 – Patient analysis of Gram-negative organisms with antibiotic resistance causing non-recurrent and recurrent post-kidney transplant UTIs (on case-by-case basis).

REFERÊNCIAS

1. Dasdelen S, Grebe S. Infections after renal transplantation. *Laboratoriumsmedizin*. 2017;41(s1):20170094. doi: <http://doi.org/10.1515/labmed-2017-0094>.
2. Jackson KR, Motter JD, Bae S, Kernodle A, Long JJ, Werbel W, et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2021;21(1):198–207. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.16106>. PubMed PMID: 32506639.
3. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13507. doi: <http://doi.org/10.1111/ctr.13507>. PubMed PMID: 30793386.
4. Nascimento EHG, Nascimento E, Lasmar MF, Fabreti-Oliveira RA. Effects of bacterial urinary tract infection on clinical outcome and survival of kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2022;54(5):1262–9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.03.031>. PubMed PMID: 35781159.
5. Hosseinpour M, Pezeshgi A, Mahdiabadi MZ, Sabzghabaei F, Hajishah H, Mahdavyinia S. Prevalence and risk factors of urinary tract infection in kidney recipients: a meta-analysis study. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):284. doi: <http://doi.org/10.1186/s12882-023-03338-4>. PubMed PMID: 37759155.
6. Sharma S, Sharma N. Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, microbiological profile and predisposing factors in India. *Transplant Proc*. 2023;55(5):1310–1. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.04.025>. PubMed PMID: 37230901.
7. Brune JE, Dickenmann M, Wehmeier C, Sidler D, Walti L, Golshayan D, et al.; Swiss Transplant Cohort Study. Impact of different urinary tract infection phenotypes within the first-year post-transplant on renal allograft outcomes. *Am J Transplant*. 2022;22(7):1823–33. doi: <http://doi.org/10.1111/ajt.17026>. PubMed PMID: 35286781.
8. Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC, Pottebaum AA, Santos CAQ, Gharabagi A, et al. Effects of recurrent urinary tract infections on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(10):1758–66. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfx237>. PubMed PMID: 28967964.
9. Warzyszyńska K, Zawistowski M, Karpeta E, Dziewa N, Kosieradzki M. How early postoperative urinary tract infections affect renal graft function at 1-year follow-up. *Transplant Proc*. 2020;52(8):2403–8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.03.033>. PubMed PMID: 32482447.
10. Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi AM. Impact of urinary tract infections in kidney transplant recipients: a 4-year single-center experience. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3351–5. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.022>. PubMed PMID: 30577206.
11. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of urinary tract infections on short-term kidney graft outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1104.e1–8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.07.019>. PubMed PMID: 26235196.
12. Shin DH, Kim EJ, Lee S, Kim SJ, Oh J. Early-onset graft pyelonephritis is predictive of long-term outcome of renal allografts. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(3):175–83. doi: <http://doi.org/10.1620/tjem.236.175>. PubMed PMID: 26084638.
13. Jeong HJ. Diagnosis of renal transplant rejection: banff classification and beyond. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(1):17–31. doi: <http://doi.org/10.23876/j.krccp.20.003>. PubMed PMID: 32164120.
14. Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(1):112–6. doi: <http://doi.org/10.1097/QCO.000000000000120>. PubMed PMID: 25377311.
15. Bhuwania S, Saxena S, Bansal R, Goel R. Gender bias in kidney donation in india: has it changed over the past 2 decades? *Transplant Proc*. 2020;52(6):1665–70. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.056>. PubMed PMID: 32417037.