



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

---

**Fernanda Salomão Gorayeb Polacchini**

**Função Tardia do Enxerto em Transplante**  
**Renal – Análise de Rins Pareados**

**São José do Rio Preto**  
**2019**

**Fernanda Salomão Gorayeb Polacchini**

**Função Tardia do Enxerto em Transplante Renal  
– Análise de Rins Pareados**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto  
para obtenção do Título de Mestre no  
Curso de Pós-graduação em Ciências  
da Saúde, Eixo Temático: Medicina e  
Ciências Correlatas

**Orientador: Prof. Dr. Mário Abbud Filho**

**Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa Cristina Caldas**

**São José do Rio Preto**

**2019**

Gorayeb-Polacchini, Fernanda Salomão

Função Tardia do Enxerto em Transplante Renal - Análise de Rins Pareados

São José do Rio Preto, 2019

47 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Mário Abbud Filho

1. Transplante Renal; 2. Rins Pareados; 3. Função Tardia do Enxerto; 4. Tempo de Isquemia Fria.

**Fernanda Salomão Gorayeb Polacchini**

**Função Tardia do Enxerto em Transplante Renal  
– Análise de Rins Pareados**

**BANCA EXAMINADORA**

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE**

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Mário Abbud Filho

1º Examinador: Prof. Dr. Miguel Zerati Filho

2º Examinador: Profa. Dra. Ana Luiza de Araújo Souza  
Ramalho

1º Suplente: Profa. Dra. Glória Elisa Florido Mendes

2º Suplente: Prof. Dr. Rodrigo José Ramalho

São José do Rio Preto, 05/06/2019.

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras e Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
<b>1. Introdução.....</b>	<b>01</b>
<b>1.5. Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Materiais e Métodos.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Resultados.....</b>	<b>19</b>
<b>4. Discussão.....</b>	<b>29</b>
<b>5. Conclusões.....</b>	<b>34</b>
<b>6. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>36</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>44</b>

*Ao meu esposo Carlos Alberto Polacchini,*

*Que está sempre ao meu lado, com amor, carinho, incentivando e apoiando os meus passos. Seguiremos juntos construindo nossa história e realizando nossos sonhos. Meu eterno amor.*

*E aos meus pais Mocaiber Gorayeb Neto e*

*Naidílea de Lima Salomão Gorayeb,*

*Que com muito esforço, dedicação, amor, sabedoria e companheirismo são responsáveis pela minha trajetória pessoal e profissional. Meu eterno amor e gratidão.*

## *Agradecimentos*

### *A Deus*

*Por ter abençoado minha vida e me permitir seguir em frente.*

### *À minha família*

*Meus pais, meu esposo, meus irmãos e sobrinhos (Beatriz, André e Giovana), minha amada família, por todo amor, amizade e companheirismo, nessa vida que partilhamos juntos.*

*Meus avós Maurício (in memorian), Carmem (in memorian), João (in memorian), Zenaide (in memorian), e por todo amor e pelas lindas memórias e ensinamentos que deixaram.*

*Aos meus padrinhos: Oswaldo Perezi Filho (in memorian), Carmem Sueli Perezi (in memorian), Wadia M. Gorayeb Mendes por terem me abençoado, por todo amor e por serem exemplo de união em família.*

*Ao meu sogro Irineu Polacchini (in memorian) e minha sogra Oneide M. Polacchini (in memorian), que partiram antes de eu conhecê-los, mas deixaram o meu companheiro de vida Carlos Alberto, que reflete toda a sabedoria, educação e valores que ensinaram.*

*Meus tios (a), primos (a), cunhados (a) e sobrinhos (a) por todo apoio, carinho e amizade.*

*Aos meus cachorros Sara e Arthur, meus companheiros amorosos, por me ensinarem o amor e respeito aos animais.*

### *Ao meu orientador Prof. Dr. Mário Abbud Filho*

*Pela oportunidade, por acreditar em meu trabalho, pelos conhecimentos compartilhados, pelo exemplo de competência, ética e profissionalismo que contribuiu muito para meu crescimento profissional. Meu eterno respeito e gratidão.*

*À minha coorientadora Profa. Dra. Heloisa Cristina Caldas*

*Pela amizade, companheirismo, ajuda, competência, paciência, sabedoria e incansável apoio e incentivo. Minha eterna gratidão e amizade.*

*À Profa. Dra. Ida M. Maximina Fernandes Charpiot*

*Por todo incentivo, ajuda, ensinamentos, parceria e amizade. Minha sincera gratidão e amizade.*

*À toda a equipe do Laboratório de Imunologia e Transplante Experimental (LITEX)*

*Pelo apoio, aprendizado, amizade e por terem feito eu acreditar que seria possível. Especialmente a Camila R. Gauch que esteve disponível quando precisei de ajuda na coleta dos dados.*

*À Pós-graduação da FAMERP*

*Aos professores: Pelo conhecimento compartilhado nas aulas, incentivo e exemplo.*

*Aos funcionários José Antônio e Luis Henrique: por estarem sempre dispostos a ajudar com muita paciência e competência. Muito obrigada.*

*À equipe de nefrologia do Hospital de Base*

*Por todo trabalho e conhecimento compartilhado e por permitirem que eu faça parte dessa equipe que eu tenho muito orgulho, exemplo de dedicação e competência.*

*Aos pacientes que participaram deste estudo*

*Pela participação, exemplo de força de vida e pelo aprendizado. Vocês são o objetivo do trabalho.*

*Aos meus amigos*

*Pelos momentos de alegria, pela amizade, apoio e companheirismo.*

*“A persistência é o menor caminho do êxito”. (Charles Chaplin)”*

**Lista de Figuras**

<b>Figura 1</b>	Desenho do estudo de rins pareados considerando a presença ou ausência de função tardia do enxerto (DGF)	13
<b>Figura 2</b>	Desenho do estudo de rins pareados considerando o primeiro (receptor A) e o segundo (receptor B) rim implantado	14
<b>Figura 3</b>	Desenho do estudo de rins pareados considerando o tempo de isquemia fria (TIF) de 20 horas	15
<b>Figura 4</b>	Desenho do estudo de rins pareados considerando o Grupo Misto C onde um receptor possui TIF $\leq 20$ h e o outro TIF $> 20$ h	15

**Lista de Tabelas**

<b>Tabela 1</b>	Fatores de risco para DGF relacionados ao doador e ao receptor	08
<b>Tabela 2</b>	Dados demográficos e do transplante relacionados ao doador	23
<b>Tabela 3</b>	Características demográficas e dados do transplante dos receptores de acordo com a presença ou ausência de DGF nos pares	24
<b>Tabela 4</b>	Fatores de risco para desenvolvimento da função tardia do enxerto (DGF)	25
<b>Tabela 5</b>	Comparação entre o primeiro e o segundo rim transplantados	26
<b>Tabela 6</b>	Características dos pares de receptores em relação ao TIF	27
<b>Tabela 7</b>	Comparação entre o primeiro e o segundo rim a ser implantado pares mistos de TIF (Grupo C)	28

**Lista de Abreviaturas e Símbolos**

AA	<i>African American</i>
ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Orgãos
ATP	Trifosfato de adenosina
Bx	Biópsia
C	Caucasóide/ <i>Caucasian</i>
CEP-FAMERP	Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP
CI	<i>Confidence Interval</i>
CIT	<i>Cold Ischemia Time</i>
DCD	Doador com parada cardíaca
DCE	Doador de critério estendido
DCS	Doador de critério padrão ( <i>standard</i> )
DGF	<i>Delayed Graft Function</i>
dL	Decilitro
DM	Diabetes melito
DP	Desvio padrão
DRC	Doença Renal Crônica
ECD	<i>Expanded criteria donor</i>
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino/ <i>female</i>
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HB	Hospital de Base
HLA	Antígeno Leucocitário Humano

H	Horas/ <i>Hours</i>
IC	Intervalo de confiança
IL-18	Interleucina 18
IMC	Índice de massa corpórea
KDPI	<i>Kidney Donor Profile Index</i>
KDRI	<i>Kidney Donor Risk Index</i>
Ktx	<i>Kidney transplant</i>
KIM-1	<i>Kidney Injury Molecule-1</i>
L- FABP	<i>Liver-type fatty acid binding protein</i>
LITEX	Laboratório de Imunologia e Transplante Experimental da FAMERP
m	Meses/ <i>months</i>
M	Masculino/ <i>male</i>
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade
mg	Miligrama
min	minutos
mL	mililitro
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
Myf	Micofenolato Sódico
n	Número de indivíduos avaliados
NC	Não caucasoide
NGAL	Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica / <i>Neutrophil gelatinase associated lipocalin</i>
NS	Não significante
OR	<i>Odds ratio</i>
p	Valor de p

PRA	Painel de Anticorpos Reativos/ <i>Panel Reactive Antibody</i>
RA	Rejeição Aguda
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RTx	Receptores de transplante renal/ <i>Renal transplant recipients</i>
Scr	Creatinina Sérica/ <i>Serum creatinine</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SCD	<i>Standard criteria donor</i>
T	Timoglobulina/ <i>Thymoglobulin</i> ®
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TIF	Tempo de Isquemia Fria
Tx	Transplante
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vs.	<i>Versus</i>

## Resumo

**Introdução:** A função tardia do enxerto (DGF) é a complicação mais frequente no pós-transplante renal de doador falecido, com causas multifatoriais e impacto negativo no desfecho do transplante (Tx). Os fatores relacionados ao doador podem influenciar a função inicial do enxerto, portanto, a análise de dois receptores com enxerto renal proveniente do mesmo doador (rins pareados) pode minimizar o viés relacionado a esses fatores. **Objetivo:** Avaliar as causas e impacto de DGF em receptores de transplante renal (RTx) pareados. **Métodos:** Os 53 pares de RTx foram avaliados de acordo com a presença (+) ou ausência (-) de DGF: DGF (+/+), DGF (-/-) e DGF (+/-). Em uma segunda análise, devido a importância do tempo de isquemia fria (TIF) como fator de risco para DGF, os RTx também foram analisados comparando o primeiro e o segundo receptor a ser implantado e também conforme o TIF:  $TIF \leq 20$  horas,  $TIF > 20$  horas e pares mistos onde um receptor com  $TIF \leq 20$  horas e o outro  $TIF > 20$  horas. **Resultados:** Os 53 doadores eram predominantemente do sexo masculino (58%), com idade média de  $42 \pm 15$  anos; 70% eram doadores de critério *standard* (DCS) com taxa média de *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) de  $61,5\% \pm 28$ . Dos 106 RTx, 82% apresentaram DGF, com duração média de  $12 \pm 7$  dias. Comparados os grupos de acordo com a ocorrência de DGF, o TIF foi mais curto nos pares sem DGF (DGF (-/-):  $22 \pm 7$  horas vs. DGF (+/+):  $26 \pm 5$  horas;  $p = 0,003$ ) e pares com DGF possuíram idade mais avançada (DGF (+/+):  $50 \pm 11$  anos vs. DGF (-/-):  $40 \pm 9$  anos;  $p = 0,008$ ). A taxa do KDPI foi maior nos pares com DGF (DGF (+/+): 67% vs. DGF (-/-): 48%;  $p = 0,01$ ) e número de doadores de critério estendido (DCE) foi maior nos pares DGF (+/+), enquanto o grupo DGF (-/-) não apresentou nenhum DCE (33% vs. 0%;  $p = 0,03$ ). Não houve diferença estatística entre os 3 grupos com relação aos desfechos do Tx (função

renal, rejeição aguda e sobrevidas do paciente e do enxerto) em 1 ano de seguimento. A análise de regressão logística mostrou que maior idade do receptor (OR = 6,3; I.C = 1,5-25,8; p = 0,009) e maior TIF (OR = 4,6; I.C = 1,2-17,7; p = 0,002) foram fatores de risco para DGF. Em uma segunda análise relacionada ao TIF, comparado o primeiro e o segundo rim do mesmo doador a ser implantado, não observamos diferença estatística no desfecho do Tx entre os 2 grupos. Considerado os pares agrupados de acordo com o TIF: > 20 horas, ≤ 20 horas e pares mistos, a média do TIF foi diferente entre os 3 grupos (p = 0,0001) e DGF foi maior no grupo TIF > 20h (TIF > 20h: 87,5% vs. TIF ≤ 20h: 58%; p = 0,002). Não houve diferença estatística entre os 3 grupos no desfecho do Tx em um ano de seguimento em relação à função renal, rejeição aguda e sobrevida do enxerto. A análise de regressão logística demonstrou que TIF > 20h é um fator de risco para DGF (OR = 5,02; IC = 1,65-15,22; p = 0,004). **Conclusão:** Pares de receptores que apresentaram DGF foram associados com DCE e com maior KDPI. Maior idade do receptor (> 50 anos) e TIF > 20 horas foram os principais fatores de risco para DGF em nosso estudo. Medidas para diminuir o TIF podem reduzir a taxa de DGF principalmente em DCE, com maior KDPI e receptores > 50 anos.

**Palavras-chave:** Transplante renal, Rins pareados, Função tardia do enxerto, Tempo de isquemia fria.

---

## Abstract

**Background:** Delayed graft function (DGF) is the most frequent post-transplantation (Tx) complication in renal recipients of deceased donors, with multifactorial causes and a negative impact on the transplantation outcome. Factors related to the donor can influence the initial function of the graft and therefore, an analysis concerning two kidney transplant recipients from the same donor (paired kidneys) can minimize the bias related to these factors. **Objective:** To evaluate risk factors and DGF influences on paired renal transplant recipients (RTx). **Methods:** The 53 pairs of RTx were grouped according to the presence (+) or absence (-) of DGF: DGF (+/+), DGF (-/-) and DGF (+/-). In a second analysis, due to the importance of the cold ischemia time (CIT) as a risk factor for DGF, Rtx were also assessed comparing the first and second receptors to be transplanted and also according to:  $CIT \leq 20$  hours,  $CIT > 20$  hours, and mixed pairs where one CIT receptor  $\leq 20$  hours and the other  $CIT > 20$  hours. **Results:** The 53 donors were predominantly male (58%), with mean age of  $42 \pm 15$  years, 70% were standard criteria donors (SCD) with mean Kidney Donor Profile Index (KDPI) of  $61.5\% \pm 28$ . Of the 106 RTx, 82% presented DGF, with a mean duration of  $12 \pm 7$  days. Comparing the pairs according to DGF occurrence, CIT was significantly shorter in pairs without DGF (DGF (-/-)  $22 \pm 7$  hours vs. DGF (+/+)  $26 \pm 5$  hours;  $p = 0.003$ ) and pairs who underwent DGF were significantly older (DGF (+/+)  $50 \pm 11$  years vs. DGF (-/-)  $40 \pm 9$  years;  $p = 0.008$ ). The KDPI was higher in pairs with DGF (DGF (+/+) 67% vs. DGF (-/-) 48%;  $p = 0.01$ ) and the number of extended criteria donors (ECD) was significantly higher in pairs who underwent DGF (+/+), while the DGF (-/-) did not present any ECD (33% vs. 0%;  $p = 0.03$ ). No statistical difference between the three groups regarding Tx outcomes (renal function, acute rejection, and patient and graft

survival) at 1 year follow-up were observed. A logistic regression analysis indicated that older recipient (OR = 6.3; CI = 1.5-25.8;  $p = 0.009$ ) and higher CIT (OR = 4.6; CI = 1.2-17.7;  $p = 0.002$ ) were significant risk factors for DGF. In a second CIT related analysis comparing the first with the second graft from the same donor to be transplanted, no statistical difference in Tx outcomes were observed. Considering pairs grouped according to CIT:  $> 20$  hours,  $\leq 20$  hours and mixed pairs, the mean CIT was different among the three groups ( $p = 0.0001$ ) and the DGF rate was higher in the CIT group  $> 20$  hours (CIT  $> 20$ h: 87.5% vs. CIT  $\leq 20$ h: 58%;  $p = 0.002$ ). No statistical difference between the three groups concerning Tx outcomes at 1 year follow-up regarding renal function, acute rejection, and patient and graft survival were observed. The logistic regression analysis indicated that CIT  $> 20$ h is a risk factor for DGF (OR = 5.02; CI = 1.65-15.22,  $p = 0.004$ ). **Conclusions:** Pairs that underwent DGF were associated to ECD donors and a higher KDPI. Older recipients ( $> 50$  years old) and CIT  $> 20$  hours were the main risk factors for DGF in the present study. Measures to decrease CIT may decrease DGF rates, mainly in ECD donors, with higher KDPI, and recipients  $> 50$  years old.

**Keywords:** Kidney transplant, Paired kidneys, Delayed graft function, Cold ischemia time.

## ***1.INTRODUÇÃO***

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Transplante (Tx) Renal

A Doença Renal Crônica (DRC) se caracteriza por anormalidades da estrutura e/ou função dos rins, presentes por mais de três meses.<sup>(1)</sup> A DRC se tornou uma epidemia mundial com número crescente de portadores da doença e um dos principais problemas de saúde pública.<sup>(2)</sup> No Brasil estima-se haver 133.464 pacientes em diálise e 22% desses em lista de espera de transplante (Tx) renal.<sup>(3)</sup> O crescimento decorre em grande parte do número crescente de indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito (DM), que juntas são causas responsáveis por DRC terminal de 65% dos pacientes em diálise no Brasil.<sup>(3)</sup>

Pacientes que evoluem para DRC terminal necessitam de terapia renal substitutiva podendo ser a hemodiálise, diálise peritoneal e Tx renal.<sup>(1)</sup> O Tx renal está associado a maior sobrevida e melhor qualidade de vida dos pacientes com DRC terminal quando comparado à terapia dialítica.<sup>(4)</sup>

O primeiro Tx renal bem-sucedido ocorreu em Boston, nos Estados Unidos (EUA) em 1954 entre gêmeos idênticos e desde então, com melhor conhecimento do sistema imunológico e dos novos agentes imunossuppressores, tornou-se o tratamento de escolha para pacientes com DRC terminal.<sup>(4)</sup>

No Brasil, em 1997, após a aprovação da Lei nº 9.434, o Programa Nacional de Transplantes foi mais bem estruturado no país e gradativamente tornou-se o maior programa público de Tx de órgãos e tecidos do mundo e o segundo colocado em números absolutos de Tx renais.<sup>(5)</sup> São José do Rio Preto, com histórico de 2.200 Tx renais realizados é a terceira cidade do estado de São Paulo em número absoluto de Tx renais.<sup>(6)</sup>

Apesar de toda a evolução científica e jurídica do Tx, com conseqüente aumento do número de Tx realizados, a lista de espera para o Tx renal tem aumentado ao longo dos anos.<sup>(6)</sup> Dados de 2018 da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), mostram um total de 5.923 transplantes renais realizados em 2018 ainda muito aquém da necessidade estimada de 30.000 pacientes em lista de espera.<sup>(3,6)</sup> Dos 5.923 Tx realizados em 2018, 83% foram provenientes de doadores falecidos.<sup>(6)</sup>

Na tentativa de diminuir a desproporção entre a oferta e a demanda de Tx renal de doadores falecidos, nas duas últimas décadas ocorreu uma flexibilização na aceitação de doadores com idade mais avançada. Em 2002 definiu-se como doador de critério estendido (DCE) doadores com  $\geq 60$  anos de idade ou com idade entre 50 a 59 anos e 2 dos seguintes fatores de risco: história de HAS, creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl na retirada do órgão ou doença cerebrovascular como causa do óbito.<sup>(7)</sup>

Tentando avaliar melhor a qualidade do órgão e com o intuito de refinar a classificação binária de DCE e doador de critério *standard*/padrão (DCS), onde a idade do doador é a base da classificação, foi proposto em 2009 o *Kidney Donor Profile Index* (KDPI).<sup>(8)</sup> O KDPI é um escore de sobrevida do enxerto que varia de 0 a 100% e quanto menor o escore melhor a sobrevida do enxerto. Por exemplo, um KDPI de 80% significa um risco de 80% maior de perda do enxerto do que a média dos rins transplantados no ano anterior nos EUA.<sup>(8)</sup> O KDPI é calculado com base em 10 características do doador: idade, peso, altura, raça, presença de HAS, presença de DM, doença cerebrovascular como causa do óbito, valor da creatinina sérica na retirada do órgão, presença de hepatite C e doador com parada cardíaca.<sup>(8)</sup>

Rins DCE ou com KDPI  $> 80\%$  permanecem como uma das maiores causas de descarte de órgãos, pois estão associados a um risco maior de perda do enxerto

comparado aos DCS.<sup>(7-11)</sup> A potencial utilização desses órgãos poderá aumentar a oferta de rins, diminuir o tempo em lista de espera dos candidatos para Tx e melhorar a qualidade de vida, se comparado aos pacientes que permanecem em diálise.<sup>(7-11)</sup> A alocação de rins DCE tem propostas com critérios estabelecidos como o programa *Eurotransplant Senior Program* que destina os rins para receptores também idosos.<sup>(12)</sup> A alocação apropriada desses rins reduz o tempo de isquemia fria (TIF) e consequentemente diminui o descarte desses órgãos, que são mais suscetíveis aos efeitos deletérios do TIF.<sup>(12-15)</sup> Portanto, potenciais receptores de Tx renal devem ser orientados sobre os riscos do Tx com DCE, que pode beneficiar pacientes diabéticos, aqueles com mais de 40 anos de idade e com longo tempo em fila de espera.<sup>(16)</sup>

Outra forma de avaliar a qualidade do enxerto é a biopsia renal pré-implante que se trata de um procedimento invasivo e não há uma associação clara entre os achados histológicos e os desfechos do Tx.<sup>(17,18)</sup>

Após o Tx, a principal complicação em receptores de Tx renal de doadores falecidos é a função tardia do enxerto.<sup>(19)</sup>

## 1.2 Função Tardia do Enxerto (DGF)

O rim transplantado pode evoluir com função imediata do enxerto, função lenta ou com necessidade de diálise na primeira semana pós-Tx que está correlacionada com piores desfechos.<sup>(19)</sup>

Existem diversas definições utilizadas para caracterizar a função tardia do enxerto (DGF), que utilizam a variação da creatinina, o volume de diurese e a necessidade de diálise. Essa diversidade ocorre porque o funcionamento lento do enxerto, sem a necessidade de diálise, também está associado à piores desfechos no pós-Tx. A

definição de DGF de necessidade de diálise na primeira semana pós-Tx, é a mais utilizada pela simplicidade e boa acurácia e foi a utilizada nesse estudo.<sup>(19)</sup>

DGF é a principal complicação pós-Tx renal de doadores falecidos, pode ocorrer com a frequência de 5 a 50% dos Tx realizados nos EUA e de 60 a 80% no Brasil.<sup>(2)</sup> No Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB), onde são realizados em média 120 transplantes renais por ano, DGF ocorre em quase 70% dos pacientes (dados anuais de 2018 não publicados). A discrepância entre taxas de DGF nos estudos é devido às diferentes definições existentes, características do local onde o estudo foi realizado e do tipo de doador utilizado.<sup>(19)</sup>

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DGF são multifatoriais, mas a isquemia parece ser o principal fator.<sup>(19)</sup> O processo de isquemia renal inicia-se com a liberação de catecolaminas e mediadores inflamatórios na morte cerebral antes mesmo da retirada do enxerto renal.<sup>(19)</sup> A redução da oferta de oxigênio no enxerto renal, provoca vasoconstricção renal, disfunção mitocondrial, redução de trifosfato de adenosina (ATP), expressão de moléculas de adesão, produção de citocinas, alteração dos íons intracelulares e expressão antigênica de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC).<sup>(19)</sup> O processo de isquemia e reperfusão do órgão implantado acentua as alterações pró-inflamatórias, ocorre proliferação de células intersticiais locais e recrutamento de leucócitos periféricos.<sup>(19)</sup>

Vários fatores relacionados ao doador e ao receptor podem contribuir para o desenvolvimento da DGF, como exposto na Tabela 1.<sup>(19-22)</sup>

Devido à variedade de fatores causais e ao impacto negativo da DGF no pós-Tx, foram realizados estudos envolvendo calculadoras tentando prever DGF, sendo a mais utilizada devido sua melhor predição (70%), a calculadora *Irish*, que analisa 10

variáveis do receptor, 8 variáveis do doador e 4 variáveis do transplante, porém, não é validado para crianças, doador vivo, transplante duplo, transplante preemptivo e máquina de perfusão.<sup>(23-24)</sup> Estudos com biomarcadores para predição e diagnóstico de DGF também foram realizados, porém, são pouco utilizados na prática o uso de *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL), *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *liver fatty acid binding protein* (L-FABP) e Interleucina 18 (IL-18).<sup>(25)</sup>

A DGF tem duração média de 10 dias e quanto maior a duração pior o prognóstico. A recuperação incompleta da DGF também está associada a pior sobrevida do enxerto e do paciente.<sup>(19,26)</sup>

A DGF também pode causar maior tempo de internação com maior custo hospitalar. É controverso na literatura o impacto negativo da DGF no Tx renal em relação a: rejeição aguda, função renal e sobrevidas do enxerto e do paciente.<sup>(27)</sup> Uma revisão sistemática que avaliou o impacto da DGF no Tx renal apresentou resultados heterogêneos e discrepantes entre os estudos, porém, enfatizou a associação de DGF com a rejeição aguda, pior função renal e menor sobrevida do enxerto.<sup>(27)</sup>

Como prevenção da DGF várias medidas já foram estudadas, como o adequado manejo do doador, preservação do órgão com solução de perfusão adequada e máquina de perfusão, diminuição do tempo de isquemia quente e fria e controle da volemia no perioperatório.<sup>(19)</sup> Existem atualmente no *clinicaltrials.gov*, mais de 30 estudos em andamento com drogas para prevenir DGF como por exemplo o uso de globulina antilinfocitária e eculizumab.<sup>(28)</sup> Drogas com ação antioxidantes, anti-inflamatórias e vasodilatadores foram estudadas com resultados conflitantes e não são usados na prática clínica do Tx.<sup>(19,29)</sup>

Portanto, o estudo e o melhor entendimento dos fatores de risco da DGF são importantes para realização de intervenções visando reduzir sua ocorrência e suas complicações.

**Tabela 1:** Fatores de risco para DGF relacionados ao doador e ao receptor <sup>(19-22)</sup>

<b>Doador</b>
Doador falecido
Doador com coração parado
Idade > 50 anos
Instabilidade hemodinâmica no doador
Perfusão estática do enxerto
Doador de critério estendido
Obesidade
Doença cerebrovascular como causa do óbito
Valor da creatinina sérica na retirada do órgão
Hipertensão arterial sistêmica
Diabetes melito
Desproporção entre a massa de néfrons e estrutura do receptor
Anormalidades vasculares do enxerto renal
Preservação do órgão inadequada
Número de HLA <i>mismatches</i>
<b>Receptor</b>
Obesidade
Tempo em diálise pré-transplante
Diabetes melito
Idade > 50 anos
Hipertensão arterial sistêmica
Hipovolemia no peritransplante
Hipotensão no peritransplante
Tempo de isquemia quente e fria
Retransplante
Pacientes hipersensibilizados
Ateromatose vascular
Trombofilia
Presença de anticorpos contra o doador pré-formados

### 1.3 Tempo de Isquemia Fria (TIF)

Dentre os fatores de risco para DGF, um dos principais é o tempo de isquemia fria (TIF), que é o período que se estende desde o início da perfusão do enxerto renal com a solução de perfusão (na captação) até o momento em que são liberados os clampeamentos cirúrgicos vasculares no receptor e restabelecida a circulação sanguínea no interior do enxerto.<sup>(30)</sup> De acordo com a teoria de lesão de isquemia e reperfusão, a lesão precoce causada pela isquemia fria pode causar danos que podem levar a perda crônica do enxerto, e os idosos são mais susceptíveis ao impacto negativo da isquemia fria.<sup>(31)</sup>

O TIF prolongado aumenta o risco de DGF ou não funcionamento primário do enxerto renal, principalmente devido a necrose tubular aguda isquêmica.<sup>(32)</sup> Essa correlação entre TIF e DGF é a principal razão que DGF é uma condição rara em Tx com doadores vivos.<sup>(33-34)</sup>

Apesar da maioria dos estudos concordarem que o TIF deve ser mantido o mais curto possível, os resultados ainda permanecem controversos em relação ao impacto do TIF prolongado no desfecho do Tx renal e também qual o limite aceitável do TIF a fim de evitar seus efeitos deletérios.<sup>(35)</sup>

Alguns estudos com rins pareados, mostraram a associação entre TIF prolongado e maior ocorrência de DGF, a importância do estudo com rins pareados será discutida a seguir.<sup>(36-40)</sup>

### 1.4 Rins Pareados

Nosso estudo utilizou o modelo de rins pareados (rins provenientes do mesmo doador implantados em 2 receptores). O modelo de rins pareados é um método bem

---

reconhecido, considerado uma boa forma de análise do transplante renal, minimizando o viés dos diversos fatores relacionados à qualidade do enxerto.<sup>(41-49)</sup>

Diversos fatores relacionados ao doador foram associados a DGF: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), raça, doenças pré-existentes (HAS, DM, ateromatose), causa do óbito, manejo hemodinâmico do doador, anatomia e histologia do enxerto e o processo envolvendo a captação e preservação do órgão.<sup>(09,41)</sup> Porém, há fatores relacionados ao doador ainda não conhecidos (fatores biológicos) e que não podem ser medidos, que influenciam na função inicial do enxerto.<sup>(42)</sup>

Alguns estudos com rins pareados foram realizados a fim de avaliar os desfechos do Tx renal.<sup>(42-49)</sup> Um dos primeiros estudos avaliou se os fatores relacionados ao doador ou ao receptor influenciariam na sobrevida do enxerto, e observou que fatores do doador, nem todos identificados, seriam os principais determinantes dos desfechos do Tx renal nos primeiros 6 meses.<sup>(44)</sup> Gourishankar e colaboradores em estudo de rim pareados, observaram efeito pareado na função e sobrevida do enxerto renal em 10 anos de seguimento.<sup>(43)</sup>

Um estudo que avaliou os riscos de DGF em quase 20 mil pares de Tx renais, analisou pares do mesmo doador (*nature*) e do mesmo centro transplantador (*nurture*) e sugeriu que tanto os fatores naturais do doador quanto os fatores relacionados ao centro transplantador influenciam na DGF e na perda do enxerto renal.<sup>(42)</sup>

Outro estudo de rins pareados avaliou os fatores relacionados ao doador como causas de DGF, resultou que a maior idade do doador e o maior TIF foram associados a DGF.<sup>(41)</sup>

Por isso, o presente estudo avaliou receptores pareados de Tx renal a fim de melhor avaliar as causas e impacto da DGF.

## 1.5 OBJETIVOS

### **Objetivo primário:**

Avaliar as causas e impacto da função tardia do enxerto renal (DGF) em modelo de rins pareados.

### **Objetivo secundário:**

Avaliar o impacto do TIF na DGF em rins pareados.

## ***2.MATERIAIS E MÉTODOS***

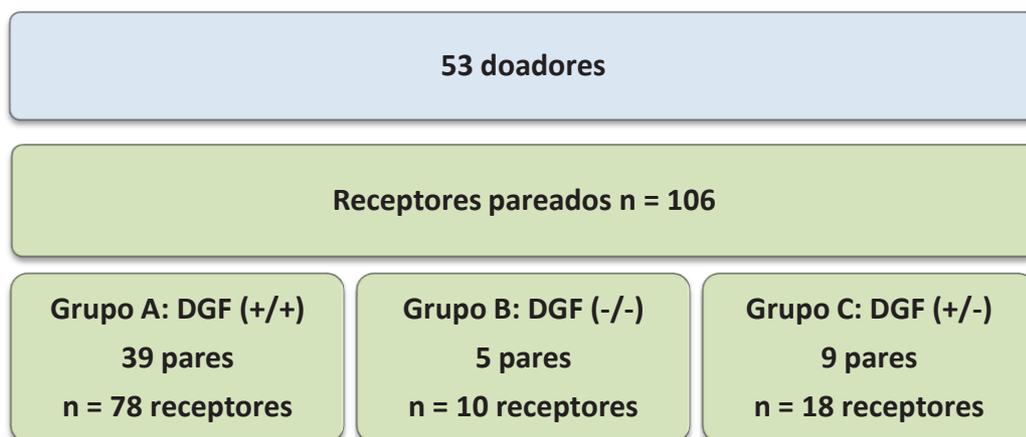
---

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Desenho do estudo

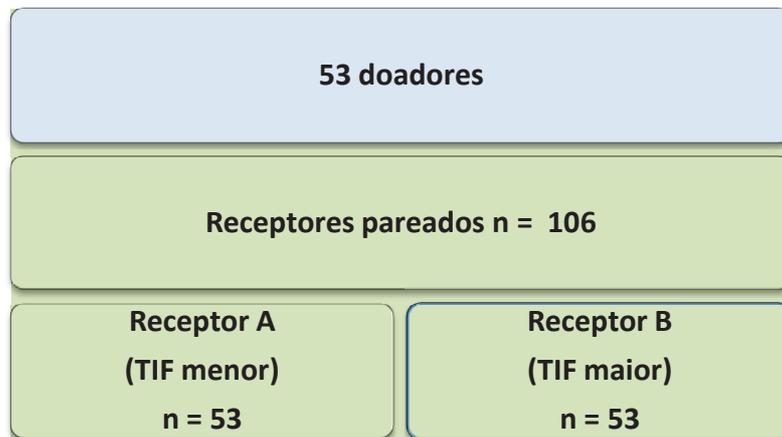
Trata-se de um estudo retrospectivo, de centro único, baseado em dados obtidos de prontuários médicos de pacientes que foram submetidos à Tx renal realizados no Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB) no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2017, com seguimento por 1 ano. Foram incluídos no estudo 106 receptores que receberam enxerto renal de 53 doadores. Os 2 receptores de enxerto renal provenientes de um mesmo doador constituíram um par, que chamamos de rins pareados. Todos os doadores eram falecidos e tiveram diagnóstico confirmado de morte cerebral. Não foi utilizada neste estudo máquina de perfusão durante o tempo de isquemia fria.

Na primeira análise, os pares de receptores foram separados em 3 grupos de acordo com a presença (+) ou ausência (-) de DGF. Grupo A: DGF (+/+) quando ambos receptores apresentaram DGF, Grupo B: DGF (-/-) quando ambos não apresentaram DGF e Grupo C: DGF (+/-), considerado grupo misto, onde um receptor apresentou DGF e outro não (Figura 1).



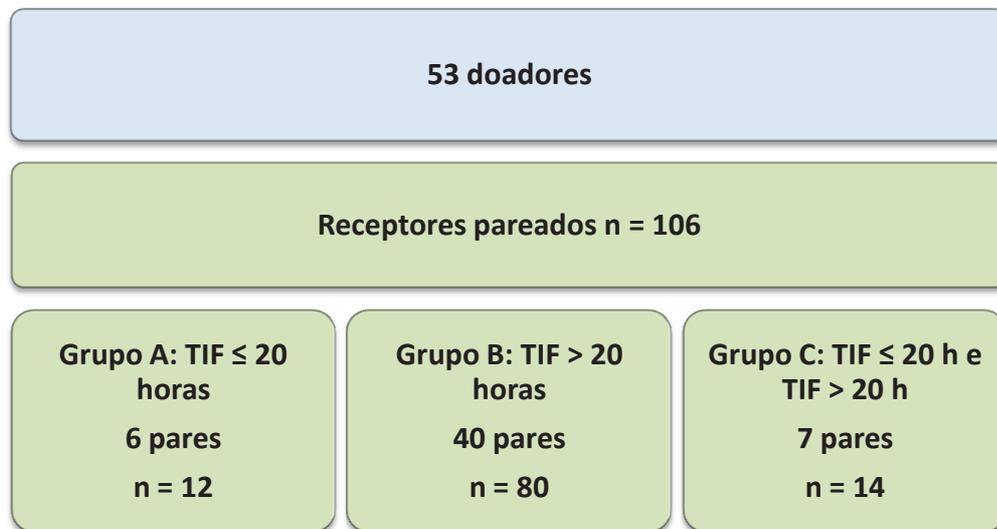
**Figura 1.** Desenho do estudo de rins pareados considerando a presença ou ausência de função tardia do enxerto (DGF).

Em uma segunda análise, considerando a importância do TIF como fator de risco para DGF, analisamos se a diferença do TIF entre o primeiro e o segundo rim a ser implantado influenciaria na DGF (Figura 2).

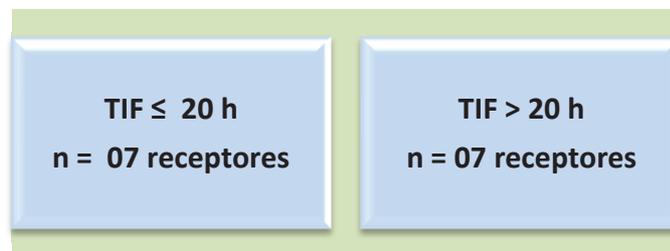


**Figura 2.** Desenho do estudo de rins pareados considerando o primeiro (receptor A) e o segundo (receptor B) rim implantado.

Assumindo que um TIF de 20 horas seria aceitável para a realização do Tx renal no nosso meio de acordo com as condições logísticas local, avaliamos o papel do TIF em rins pareados conforme: Grupo A: pares de receptores com TIF  $\leq$  20 horas, Grupo B: pares com TIF  $>$  20 horas, e Grupo C: pares mistos onde um receptor com TIF  $\leq$  20 horas e o outro TIF  $>$  20 horas (Figura 3). Foi também comparado o desfecho dos dois receptores do Grupo C, onde um receptor com TIF  $\leq$  20 horas e o outro TIF  $>$  20 horas (Figura 4).



**Figura 3.** Desenho do estudo de rins pareados considerando o tempo de isquemia fria (TIF) de 20 horas.



**Figura 4.** Desenho do estudo de rins pareados considerando o Grupo Misto C onde um receptor possui TIF ≤ 20 h e o outro TIF > 20 h.

Todos pacientes receberam como tratamento terapia de indução e também terapia de manutenção com inibidores da calcineurina ou inibidores da mTOR associados com micofenolato sódico (MYF) e prednisona (P), conforme protocolo local.

Foram colhidos dos prontuários médicos dos pacientes os seguintes dados relacionados ao doador: sexo, raça, idade, peso, altura, causa da morte, presença de HAS, presença de DM, uso de droga vasoativa, presença de hepatite C, identidades de antígeno leucocitário humano (HLA), creatinina sérica na data da retirada do órgão, tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tipo de doador (DCS ou DCE) e KDPI.

Dados colhidos dos prontuários médicos dos pacientes relacionados ao receptor: raça, idade, sexo, doença de base, identidades HLA, painel de anticorpos reativos (PRA), tipo de terapia de indução, TIF, função renal em 1 ano (creatinina sérica, taxa de filtração glomerular e proteinúria de 24h), DGF, tempo de DGF, taxa de rejeição aguda, sobrevida do enxerto e do paciente em 1 ano.

## **2.2 Critérios de inclusão**

- 1- Receptores de transplante renal que receberam rim do mesmo doador (pareados);
- 2- Receptores com idade maior que 18 anos.

## **2.3 Critérios de exclusão**

- 1- Não foram avaliados receptores que apresentaram primariamente enxerto não funcional ou com trombose vascular.

## 2.4 Definições

- a. Função tardia do enxerto (DGF): necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante.<sup>(19)</sup>
- b. Rejeição Aguda (RA): critérios clínicos como aumento sustentado da creatinina, confirmado em alguns casos com biopsia renal, e com melhora da função renal após tratamento clínico da rejeição.<sup>(27)</sup>
- c. Doadores de critério estendido (DCE): doadores com  $\geq 60$  anos de idade ou com idade entre 50 a 59 anos e 2 dos seguintes fatores de risco: história de HAS, creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl na retirada do órgão ou doença cerebrovascular como causa do óbito.<sup>(7)</sup>
- d. *Kidney Donor Profile Index* (KDPI): Medida contínua da qualidade do doador, envolvendo 10 fatores, calculada por uma fórmula desenvolvida por *Rao et al.*<sup>(8)</sup>

## 2.5 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas como média e desvio padrão. A comparação das variáveis contínuas e categóricas entre as características do doador com os desfechos DGF foi feita por meio dos testes t de *Student*, quando a distribuição dos dados foi normal e, com teste U de *Mann-Whitney* (dois grupos) e *Kruskal Wallis* (mais de dois grupos), quando a distribuição não foi normal.

Para a identificação das variáveis do doador associadas de forma independente com os desfechos do transplante, foi utilizada a regressão logística binomial multivariada. As variáveis dependentes incluídas nas análises multivariadas foram aquelas com nível de significância (p) menor que 0,20 na respectiva análise univariada.

Foi usado para regressão logística como variáveis independentes: idade do receptor > 50 anos, TIF > 20 horas, creatinina sérica > 1,5 mg/dL, TFG > 60 mL/min, número de incompatibilidades HLA > 3 e PRA > 30%.

As sobrevidas dos enxertos e dos pacientes em 1 ano pós-transplante foi avaliada usando as curvas de *Kaplan Meyer*. Para todos os testes estatísticos serão utilizados um nível de significância de 5%, com  $p < 0,05$ .

## **2.6 Aprovação na Comissão de Ética em Pesquisa**

O trabalho foi submetido e aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa da FAMERP (anexo I).

O estudo está de acordo com os valores éticos declarados na Declaração de Helsinki e na Declaração de Istanbul de 2008.

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento de transplante renal (Modelo em anexo II).

### ***3.RESULTADOS***

---

### 3. RESULTADOS

A população estudada foi de 106 receptores de enxerto renal provenientes de 53 doadores. As características dos doadores estão demonstradas na Tabela 2. Os doadores possuíam média de idade de  $42 \pm 15$  anos, maioria do sexo masculino (58%), 70% eram doadores de critério *standard* (DCS), com média de KDPI de  $61,5\% \pm 28$  variando de 1 a 100% e média de tempo de internação em UTI de  $6 \pm 5$  dias.

As análises dos receptores são demonstradas na Tabela 3. Os receptores apresentaram uma média de idade de  $49 \pm 11$  anos, maioria do sexo masculino (56%), 82% apresentaram DGF com duração média de  $12 \pm 7$  dias e a média do TIF foi de  $25,3 \pm 6$  horas. Rejeição aguda ocorreu em média em 17% e a creatinina sérica média em 1 ano de seguimento foi de  $1,6 \pm 0,6$  mg/dL com taxa de filtração glomerular de  $63,3 \pm 32$  mL/min. As sobrevidas do enxerto e do paciente em 1 ano de seguimento foram de 86% e 90%, respectivamente.

#### 3.1. Análises da DGF em modelo de rins pareados

Os 53 pares de receptores foram agrupados de acordo com a presença (+) ou ausência (-) de DGF como demonstrado na Tabela 3. Somente 5 pares não apresentaram DGF (DGF -/-), 39 pares ambos apresentaram DGF (DGF +/+) e em 9 pares um receptor apresentou DGF e outro não (DGF +/-). Não houve diferença nas características dos receptores nos 3 grupos em relação ao número de incompatibilidades HLA e valor de PRA. Entretanto, o TIF foi significativamente mais curto nos pares sem DGF: DGF (-/-):  $22 \pm 7$  horas vs. DGF (+/+):  $26 \pm 5$  horas ( $p = 0,003$ ) e receptores com DGF possuíam idade mais avançada: DGF (+/+):  $50 \pm 11$  anos vs. DGF (-/-):  $40 \pm 9$  anos ( $p = 0,008$ ).

A taxa do KDPI foi maior nos pares com DGF: DGF (+/+): 67% vs. DGF (-/-): 48% ( $p = 0,01$ ) e o número de DCE foi significativamente maior nos pares com DGF, pois o grupo sem DGF não apresentou nenhum DCE (DGF (+/+): 33% vs. DGF (-/-): 0%;  $p = 0,03$ ).

A sobrevida do paciente em 1 ano foi menor no grupo DGF (+/+): 88% vs. DGF (-/-): 100% ( $p = 0,1$ ) e sobrevida do enxerto em 1 ano foi menor no grupo DGF (+/+): 84% vs. DGF (-/-): 95% ( $p = 0,2$ ) apesar de ambas análises não alcançarem significância estatística (Tabela 3).

Em relação ao desfecho do transplante renal avaliado em 1 ano de seguimento, não houve diferença estatística entre os 3 grupos em relação a função renal (TFG e creatinina sérica) e rejeição aguda (Tabela 3). Apesar de não alcançar significância estatística, o Grupo DGF (+/+) apresentou pior função em relação ao grupo DGF (-/-): TFG (mL/min):  $66,3 \pm 28$  vs.  $83,6 \pm 40$  e creatinina sérica (mg/dl):  $1,6 \pm 0,6$  vs.  $1,2 \pm 0,5$  ( $p = 0,1$ ).

Quando avaliamos as variáveis estatisticamente significantes no modelo de regressão logística multivariada verificamos que dentre os fatores relacionados ao doador e ao receptor, a idade do receptor (OR = 6,3; IC= 1,5-25,8;  $p = 0,009$ ) e o TIF (OR = 4,6; IC= 1,2-17,7;  $p = 0,002$ ) foram fatores de risco significantes para o desenvolvimento da DGF (Tabela 4).

### 3.2 Análises do TIF em rins pareados

Devido à importância do TIF como um dos principais fatores de risco para DGF, analisamos os pares de receptores com relação à ordem cirúrgica do implante, sendo o valor do TIF menor no primeiro receptor a ser implantado comparado com o segundo

receptor (Rim A: TIF =  $23,6 \pm 5$  horas vs. Rim B: TIF =  $27 \pm 5$  horas;  $p = 0,001$ ). Não foram encontradas diferenças estatísticas em relação às características dos receptores e no desfecho do transplante (Tabela 5).

Assumindo que 20 horas seria um TIF aceitável em nosso centro de acordo com as condições logísticas, os pares foram divididos em 3 grupos de acordo com o TIF: Grupo A: TIF  $\leq 20$  horas ( $n = 6$  pares), Grupo B: TIF  $> 20$  horas ( $n = 40$  pares) e Grupo C: pares mistos onde um receptor com TIF  $\leq 20$  horas e o outro TIF  $> 20$  horas ( $n = 7$  pares), como demonstrado na Tabela 6. O valor médio do TIF foi estatisticamente diferente nos 3 grupos estudados ( $p = 0,0001$ ). A taxa de DGF foi significativamente mais frequente no Grupo B (TIF  $> 20$  horas) em relação ao Grupo A (TIF  $\leq 20$  horas): 87,5% vs. 58%;  $p = 0,002$ . O grupo B (TIF  $> 20$  horas) apresentou em relação ao grupo A (TIF  $\leq 20$  horas) pior função renal (creatinina sérica, TFG e proteinúria de 24 horas), embora sem diferença estatística. Os 3 grupos tiveram sobrevida semelhante do enxerto em 1 ano de seguimento (Tabela 6).

Comparando os receptores do Grupo C (pares mistos onde um receptor com TIF  $\leq 20$  horas e o outro TIF  $> 20$  horas), a taxa de DGF foi menor no grupo TIF  $\leq 20$  horas (DGF 57% vs. 86%), porém, sem significância estatística (Tabela 7).

A análise de regressão logística mostrou que TIF  $> 20h$  é um fator de risco cinco vezes maior para a ocorrência de DGF no nosso estudo (OR: 5,02; 95% C.I: 1,65-15,22;  $p = 0,04$ ).

**Tabela 2:** Dados demográficos e do transplante relacionados ao doador

<b>Características do Doador</b>	<b>n = 53</b>
Idade (anos)	42,4 ± 15
Sexo (Masculino/Feminino)	31/22
DCS [n (%)]	37 (70)
DCE [n (%)]	16 (30)
<b><i>Causa do óbito</i></b>	
Cerebrovascular [n (%)]	34 (64)
Trauma [n (%)]	29 (55)
Creatinina na retirada (mg/dL)	2 ± 1,9
HAS [n (%)]	23 (43)
DM [n (%)]	3 (6)
Tempo de internação em dias	6,2 ± 5,3
KDPI	61,5 ± 28

DCS: doador de critério padrão (*standard*); DCE: doador de critério estendido; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes melito; KDPI: *Kidney Donor Profile Index*.

**Tabela 3:** Características demográficas e dados do transplante dos receptores de acordo com a presença ou ausência de DGF nos pares

Características do Receptor	Total n= 106 receptores	Pares sem DGF (-/-) n =10	Pares com DGF (+/+) n = 78	Pares Mistos DGF (-/+) n = 18	Valor p
Idade (anos)	49 ± 11	40 ± 9 <sup>a,b</sup>	50 ± 11 <sup>a</sup>	48 ± 10 <sup>b</sup>	<b>0,008<sup>a</sup>; 0,03<sup>b</sup></b>
Raça C/NC	68 /38	8/2	47/31	13/5	0,3
Sexo M/F	60/46	5 /5	31/47	9/9	0,7
DGF [n (%)]	87 (82)	-	-	-	-
Duração DGF (dias) (média ± DP)	12 ± 7	-	12,3 ± 8	10 ± 7	0,45
Rejeição Aguda [n (%)]	18 (17)	1 (10)	9 (11)	3 (17)	0,4
Incompatibilidades HLA (média ± DP)	3,5 ± 1	3,8 ± 1,4	3,6 ± 1	3 ± 0,7	0,06
PRA > 30% (%)	9,4	0	12,8	0	0,2
TIF (h) (média ± DP)	25,3 ± 6	22 ± 7 <sup>c</sup>	26 ± 5,4 <sup>c</sup>	24,7 ± 5	<b>0,003<sup>c</sup></b>
Creatinina sérica (mg/dL) (média ± DP)	1,6 ± 0,6	1,24 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,63 ± 0,8	0,11
TFG (mL/min) (média ± DP)	63,3 ± 32	83,6 ± 40	66,3 ± 28	60 ± 32	0,11
Proteinúria 24 h (mg/24h) (média ± DP)	353 ± 873	258 ± 216	287 ± 362	198 ± 177	0,56
DCE [n (%)]	32 (30)	0 <sup>d</sup>	26 (30) <sup>d</sup>	6 (30)	<b>0,03<sup>d</sup></b>
KDPI (média ± DP)	62 ± 28	48 ± 23 <sup>e</sup>	67 ± 24 <sup>e</sup>	55 ± 35	<b>0,04<sup>e</sup></b>
Sobrevida do enxerto em 1 ano (%)	86	90	86	84	0,7
Sobrevida do paciente em 1 ano (%)	90	100	90	89	0,6

DGF: função tardia do enxerto; C: caucasóide; NC: não caucasóide; M: sexo masculino; F: sexo feminino; HLA: antígeno leucocitário humano; PRA: painel de anticorpos reativos; TFG: taxa de filtração glomerular; DCE: doador de critério estendido; KDPI: *Kidney Donor Profile Index*.

<sup>a</sup> DGF(-/-) vs. DGF (+/+); <sup>b</sup> DGF (-/-) vs. DGF (+/-); <sup>c</sup> DGF(-/-) vs. DGF (+/+); <sup>d</sup> DGF(-/-) vs. DGF (+/+); <sup>e</sup> DGF(-/-) vs. DGF (+/+).

**Tabela 4:** Fatores de risco para desenvolvimento da função tardia do enxerto (DGF)

Variáveis	DGF		
	OR	95% IC	Valor p
Idade do receptor > 50 anos	6,3	1,5-25,8	<b>0,009</b>
Tempo de isquemia fria > 20 h	4,6	1,2-17,7	<b>0,002</b>
Creatinina sérica > 1,5 mg/dl	1,6	0,3-7,3	0,5
TFG	2,1	0,5-8,8	0,3
Rejeição Aguda	0,5	0,08-3,1	0,4
Incompatibilidades HLA	3,2	0,8-11,6	0,07
PRA > 30 %	2,9	0,3-26	0,34
Sobrevida do enxerto em 1 ano	0,8	0,05-13	0,9
Sobrevida do paciente em 1 ano	1,8	0,15-21,4	0,6

DGF: função tardia do enxerto; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; TFG: taxa de filtração glomerular; HLA: antígeno leucocitário humano; PRA: painel de anticorpos reativos.

**Tabela 5:** Comparação entre o primeiro e o segundo rim transplantados

Variáveis	Rim A	Rim B	Valor p
	TIF mais curta n = 53 receptores	TIF mais longa n = 53 receptores	
Idade do receptor (anos)	48 ± 11	50 ± 10	0,3
Sexo do receptor M/F	27/26	33/20	0,3
Raça C/NC	30/23	38/15	0,1
TIF (horas) (média ± DP)	<b>23,6 ± 5</b>	<b>27 ± 5</b>	<b>0,001</b>
Incompatibilidades HLA (média ± DP)	3,6 ± 1	3,5 ± 1	0,9
PRA > 30 % (%)	11,3	9,4	1,0
DGF [n(%)]	44 (83)	43 (81)	0,9
Duração de DGF (dias) (média ± DP)	12 ± 6	13 ± 9	0,7
Rejeição aguda [n (%)]	10 (19)	8 (15)	0,8
Proteinúria (mg/24h) (média ± DP)	305 ± 435	239 ± 177	0,6
TFG (mL/min) (média ± DP)	62 ± 26	64,5 ± 37	0,8
Terapia de indução T [n(%)]	11 (21)	11 (21)	1,0
Creatinina sérica (mg/dL) (média ± DP)	1,6 ± 0,7	1,55 ± 0,6	0,8
Sobrevida enxerto em 1 ano (%)	94	92	0,7

TIF: tempo de isquemia fria; M: masculino; F: feminino; C: caucasóide; NC: não caucasóide; HLA: antígeno leucocitário humano; PRA: painel de anticorpos reativos; DGF: função tardia do enxerto; TFG: taxa de filtração glomerular; T: timoglobulina.

**Tabela 6:** Características dos pares de receptores em relação ao TIF

Características dos Receptores	Todos os pares (n=106 receptores)	Pares com TIF ≤ 20h (n=12 receptores) A	Pares com TIF > 20h (n=80 receptores) B	Pares Mistos TIF ≤ 20h e TIF > 20h (n=14 receptores) C	Valor p
Idade (anos) (média ± DP)	49 ± 11	47 ± 13	49 ± 10,5	48,6 ± 10	0,81
Raça C/NC	68/38	9/3	48/32	10/4	0,52
Sexo M/F	60/46	10/2	43/37	7/7	0,07
DGF [n (%)]	87 (82)	7(58) <sup>*</sup>	70 (87,5) <sup>*</sup>	10 (71)	<b>0,002<sup>*</sup></b>
Duração DGF (dias) (média ± DP)	1,2 ± 7,6	10,7 ± 3	13 ± 8	8,7 ± 4,4	0,2
Rejeição aguda [n (%)]	18 (17)	3 (25)	15 (19)	0	0,2
Incompatibilidades HLA (média ± DP)	3,5 ± 1	3,1 ± 1	3,3 ± 1	3,8 ± 1,4	0,44
PRA >30% (%)	10,4	0	12,5	7	0,7
TIF (h) (média ± DP)	25,3 ± 5,5	17 ± 2,4 <sup>**</sup>	27,3 ± 4,5 <sup>**</sup>	20,7 ± 3,6 <sup>**</sup>	<b>0,0001<sup>**</sup></b>
Creatinina sérica (mg/dL) (média ± DP)	1,57 ± 0,6	1,4 ± 0,4	1,57 ± 0,7	1,74 ± 0,6	0,1
TFG (mL/min) (média ± DP)	63 ± 32,4	73 ± 41	64 ± 32,6	53 ± 22	0,1
Proteinúria 24 horas (mg/24h) (média ± DP)	271 ± 328	248 ± 153	294 ± 358	115 ± 64	0,49
Sobrevida do enxerto em 1 ano (%)	92	92	94	86	0,57

TIF: tempo de isquemia fria; C: caucasoide; NC: não caucasoide; M: masculino; F: feminino; DGF: função tardia do enxerto; HLA: antígeno leucocitário humano; PRA: painel de anticorpos reativos; TFG: taxa de filtração glomerular.

\* Grupo A vs. B; \*\* Grupo A vs. B vs. C.

**Tabela 7:** Comparação entre o primeiro e o segundo rim a ser implantado nos pares mistos de TIF (Grupo C)

Características dos Receptores	A	B	Valor p
	(TIF ≤ 20 horas)	(TIF > 20 horas)	
	n=07 receptores	n=07 receptores	
DGF [n (%)]	4 (57%)	6 (86%)	0,34
Duração DGF (dias) (média ± DP)	7,5 ± 6	9,5 ± 3,5	0,33
TIF (h) (média ± DP)	17,7 ± 1,5	23,7 ± 2,3	<b>0,0001</b>
Creatinina sérica (mg/dL) (média ± DP)	1,6 ± 0,6	1,85 ± 0,7	0,56
TFG (mL/min) (média ± DP)	55,6 ± 29	50,6 ± 14	0,7
Proteinúria 24 horas (mg/24h) (média ± DP)	101,2 ± 63	134 ± 7	0,48
Sobrevida do enxerto em 1 ano (%)	86	86	1

TIF: tempo de isquemia fria; DGF: função tardia do enxerto; TFG: taxa de filtração glomerular.

## ***4.DISCUSSÃO***

---

#### 4. DISCUSSÃO

Com o aumento do número de transplantes e a flexibilização dos critérios para os doadores e receptores de transplante renal, a taxa de DGF continua sendo um assunto de grande preocupação por estar associada a piores desfechos no pós-Tx. Os principais fatores associados a DGF no desfecho do transplante são: maior tempo de internação, maior custo hospitalar, maior taxa de rejeição aguda, pior função do enxerto e menores sobrevidas do enxerto e do paciente.<sup>(47)</sup>

As causas de DGF são inúmeras, multifatoriais e nem todas conhecidas.<sup>(19-22)</sup> Uma estratégia para minimizar o impacto das características naturais do doador é o estudo de rins pareados. No presente estudo analisamos 106 receptores, em pares, de rins provenientes de 53 doadores e nosso objetivo foi identificar possíveis fatores que predispõem a DGF e avaliar suas consequências no desfecho do transplante renal após 1 ano.

Nossos resultados mostraram que nos pares em que ambos os rins tiveram DGF (DGF+/+), o número de DCE e a taxa de KDPI eram maiores, sugerindo a pior qualidade dos rins dos doadores nesse grupo. A maior idade do receptor e o maior TIF também foram significativamente maior nos pares com DGF. Entretanto, não evidenciamos impacto da DGF no desfecho do transplante em 1 ano de seguimento em relação a: função renal, rejeição aguda ou nas sobrevidas do enxerto e do paciente. A maior idade do receptor (> 50 anos) e o TIF > 20 horas foram fatores de risco significativos para DGF no nosso estudo.

Um estudo com o mesmo desenho analisando 3 grupos de pacientes de acordo com presença, ausência e grupo misto de DGF, concluiu que os fatores relacionados ao

doador: maior idade e instabilidade hemodinâmica, e os fatores relacionados ao receptor: maior idade e o maior TIF, foram associados a DGF.<sup>(41)</sup>

Uma revisão sistemática e meta análise de 33 estudos envolvendo 151.594 receptores de transplante renal, avaliou o impacto da DGF e reportou resultados heterogêneos na literatura. A DGF foi associada com risco maior de perda do enxerto, rejeição aguda e pior função renal em 3,5 anos de seguimento, sem associação com a menor sobrevida do paciente.<sup>(27)</sup>

Outros estudos com rins pareados em concordância com o nosso, evidenciaram a associação entre o maior TIF e a ocorrência de DGF<sup>(31,36,38,40,48,49)</sup>, entretanto outros não mostraram essa associação.<sup>(39)</sup> Estudo multicêntrico analisando os fatores de risco de DGF em 5.382 receptores pareados, demonstrou os seguintes fatores de risco relacionados ao receptor: TIF > 20 horas, sexo masculino, obesidade, raça negra, DM e maior tempo em diálise pré-Tx.<sup>(38)</sup>

Não existe consenso, em relação ao tempo ideal de TIF para evitar a ocorrência de DGF. Estudo recente demonstrou que TIF > 14 horas é fator de risco para DGF e perda do enxerto, e a cada 1 hora de aumento do TIF aumenta o risco de DGF.<sup>(35)</sup> Outro estudo demonstrou pior desfecho do Tx renal a cada 6 h de aumento do TIF.<sup>(20)</sup> O nosso estudo demonstrou que TIF > 20 horas é um fator de risco de DGF, essa associação também foi encontrada em outros estudos.<sup>(31,40-41,33,38,50)</sup>

No presente estudo, pares com DGF (+/+) apresentaram DCE, média de KDPI de 67% e TIF de 26 horas comparado com os pares sem DGF (-/-) que apresentaram DCS, média de KDPI de 45% e TIF de 22 horas, sugerindo que DGF está associado a rins de doadores limítrofes expostos ao maior TIF. Uma revisão sistemática de Tx renal, mostra uma maior prevalência de DGF em receptores de DCE comparado com DCS, em parte

relacionado ao maior tempo de isquemia fria.<sup>(13)</sup> Ressaltando a importância de manter o menor TIF possível para doadores limítrofes a fim de prevenir DGF, Sampaio e colaboradores em estudo recente de rins pareados com KDPI  $\geq 85\%$ , mostraram que o risco de DGF era maior em receptores com TIF  $> 24$  horas e que TIF  $< 12$  horas foi fator de proteção contra DGF.<sup>(49)</sup> Em outro estudo, Gill e colaboradores mostraram que pacientes transplantados que evoluíram com DGF possuíam maior sobrevida que os pacientes em diálise, porém, esse benefício diminuiu quando a taxa de KDPI  $> 80\%$ .<sup>(47)</sup>

Alguns estudos, em concordância com o nosso também mostraram associação entre a maior idade do receptor e a presença de DGF.<sup>(41,51-52)</sup> Em um estudo que analisou 400 RTx, a idade do receptor (46 vs. 52 anos;  $p < 0,001$ ) e o TIF (15,3 vs. 18,7 horas;  $p < 0,001$ ) estavam associados a DGF.<sup>(4)</sup> Uma revisão sistemática mostrou que os rins de receptores e doadores  $> 50$  anos são mais sensíveis ao TIF, aumentando a taxa de DGF.<sup>(13)</sup>

Em relação a DGF não ter impacto na sobrevida do enxerto e do paciente, como observado no nosso estudo, Puche-Sanz e colaboradores demonstraram, em estudo com 860 receptores pareados de Tx renal, que o TIF prolongado é associado a DGF, porém, sem influência na sobrevida do enxerto.<sup>(48)</sup> Outros estudos, em rins pareados de doadores limítrofes, o maior TIF foi associado a DGF sem impacto nas sobrevidas do enxerto e do paciente.<sup>(31,49)</sup> Esses estudos relatam a importância do uso da máquina de perfusão para rins de doadores limítrofes e com maior TIF a fim de prevenir DGF.<sup>(31,49)</sup> É importante ressaltar nesses estudos que o TIF é menor que os obtidos no Brasil, assim com a taxa média de DGF (30%).<sup>(31,49)</sup>

Por isso a redução da ocorrência de DGF, passa pela definição de novas estratégias para diminuir o TIF em Tx de receptores idosos e com doadores DCE e

KDPI mais elevado. Sugerimos que o TIF seja mantido o mais curto possível, porém, rins com TIF prolongado devem ter alocações apropriadas para não serem descartados por não ter consequências no desfecho do transplante em seguimento por 1 ano. Portanto é possível que a realidade da taxa de DGF no Brasil esteja longe de ser melhorada, assim como a manutenção do potencial doador.

## ***5. CONCLUSÕES***

---

## **5. CONCLUSÕES**

- 1- A análise de receptores pareados de transplante renal evidenciou que os pares que apresentaram DGF estão associados à doadores de critério estendido e KDPI elevado;
- 2- O TIF > 20 horas e a idade do receptor > 50 anos foram fatores de risco para DGF;
- 3- A presença de DGF e o TIF não impactaram negativamente na função renal e nas sobrevidas do paciente e do enxerto em seguimento por 1 ano.

## ***6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. (Suppl)* 2013; 3:1-150.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72.
3. Censo Sociedade Brasileira de Nefrologia 2018. [internet] [acesso em 10 de abril de 2019]. Disponível em: <https://sbn.org.br>.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RT, Agodoa LYC, 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; 341:1725-1730.
5. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr H, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol* 2011z; 33 (4): 472-84.
6. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes 2018. [internet] [acesso em 10 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/RBT2018-final.pdf>.
7. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002; 74:1281-6.
8. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009; 88:231-6.

9. Miles CD, Schaubel DE, Jia X, Ojo AO, Port FK, Rao PS. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *Am J Transplant* 2007; 7:1140.
10. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005; 294:2726.
11. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:589.
12. Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2-3.
13. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:553-86.
14. Mota LS, Oliveira CMS, Pinheiro Junior FML, Santos LCO, Nóbrega DG. Comparative study between kidney transplantation with expanded criteria deceased donor and standard criteria donor in a single center in Brazil. *J Bras Nefrol* 2016; 38:348-57.
15. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:532.
16. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*. 2005; 294:2726-33.

17. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, et al. A simple clinic-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcome in marginal donors. *Am J Transplant* 2008; 8:2325-2334.
18. Ramalho ALAS, Custodio FB, Tokuda BM, Caldas HC, Fernandes IM, Abbud-Filho M, et al. Clinical and Histopathologic Comparative Analysis Between Kidney Transplant Recipients from Expanded-Criteria Donors and Standard-Criteria Donors. *Transplantation Proceedings* 2013; 45:3234-3238.
19. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Review. *Lancet* 2004; 364:1814-27.
20. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997; 63:968-74.
21. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011; 11:2279-296.
22. The MOST International Study Group. Delayed graft function: risk factors, consequences and parameters affecting outcome results from MOST, a multinational observational study. *Transplant Proc*. 2005; 37:345-47.
23. Chapal M, Le Borgne F, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, et al. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney Int* 2014; 86: 1130.
24. Michalak M, Wouters K, Fransen E, Hellemans R, Craenenbroeck AHV, Couttenye MM, et al. Prediction of delayed graft function using different scoring algorithms: A single-center experience. *World J Transplant* 2017 October 24; 7(5): 260-268.

25. Salvadori M, Tsalouchos A. Biomarkers in renal transplantation: An updated review. *W J Transplant* 2017, June 24; 7 (3): 161-178.
26. Lee J, Song SH, Lee JY, Kim DG, Lee JG, Kim BS, et al. The recovery status from delayed graft function can predict long-term outcome after deceased donor kidney transplantation. *Nature* 2017; 7: 13725.
27. Yalagadda S, Coca S, Formica RJ, Poggio ED, Parikh C. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1039-1047.
28. Clinical trials. [internet] [acesso em 11 de abril de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov>
29. Nashan B, Abbud-Filho M, Criterio F. Prediction, prevention and management of delayed graft function: where are we now? Review Article. *Clin Transplant*. 2016; 30(10):1198-1208.
30. Ojo AO. Expanded criteria donors: process and outcomes. *Semin Dial*. 2005; 18:463-8.
31. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas L, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: A paired kidney analysis. *Am J Transplant* 2011; 11: 2647-2656.
32. Lechevallier EL, Dussol B, Luccioni A, Thirion X, Vacher-Copomat H, Jaber K, et al. Posttransplantation acute tubular necrosis: risk factors and implications for graft survival. *Am J Kidney Dis*. 1998 Dec; 32(6): 984-91.
33. Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend PJ, Fuggle S, et al. Major effects of delayed graft function and cold ischemia on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (6): 1689-96.

34. Van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CL, Teerenstra S, Hoitsma AJ. Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clin Transplant*. 2011; 25 (6): E 612-6.
35. Hansson J, Mjornstedt J, Lindner P. The risk for graft loss 5 years after kidney transplantation is increased if cold ischaemia time exceeds 14 hours. *Clin Transplant* 2018. Aug 10: e13377.
36. Kyllonen L, Salmela K. Transplantation of both kidneys from 408 donors; comparison of results. *Transplant Int* 2000; 13 (Suppl): S 95-8.
37. Tandon V, Botha JF, Banks J, Pontin AR, Pascoe MD, Kahn D. A tale of two kidneys-how long can a kidney transplant wait? *Clin Transplant* 2000; 14: 189-192.
38. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: A paired kidney analysis. *Transplantation* 2011; 91: 666–671.
39. Giessing M, Fuller TF, Friedersdorff F, Deger S, Schmidt D, Neumayer HH, et al. Comparison of first and second kidney transplants from the same deceased donor. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4055-4061.
40. Giblin I, O’Kelly P, Little D, Hickey D, Donohue J, Walshe JJ, et al. A comparison of long-term graft survival rates between the first and the second donor kidney transplanted- the effect of a longer cold ischaemic time for the second kidney. *Am J Transplant* 2005; 5: 1071-1075.
41. René R, Guillhot J, Pinsard M, Longeard PL, Jacob JP, Gissot V, et al. A pair analysis of the delayed graft function in kidney recipient: The critical role of the donor. *Journal of Critical Care* 2010; 25, 582-590.

- 
42. Louvar DW, Snyder NLJ, Kasiske BL, Israni AK. “Nature versus Nurture” Study of Deceased – Donor Pairs in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:1351-1358.
  43. Gourishankar S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PH. Donor Tissue Characteristics Influence Cadaver Kidney Transplant Function and Graft Survival but Not Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 493-499.
  44. Cosio FG, Qju W, Henry ML, Falkenhain ME, Elkhammas EA, Davies EA, et al. Factors Relates to the Donor Organ are Major Determinants of Renal Allograft Function and Survival. *Transplantation.* 1996; 62: 1571-1576.
  45. Johnson JF, Jevnikar AM, Mahon JL, Muirhead N, House AA. Fate of the Mate: The Influence of Delayed Graft Function in Renal Transplantation on the Mate Recipient. *Am J Transplant,* 2009; 9: 1796-1801.
  46. Suri D, Meyer TW. Influence of Donor Factors on Early Function of Graft Kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1317-1323.
  47. Jagbir Gill, Jianghu Dong, Caren Rose, Gill JS. The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation and complicated by delayed graft function. *Kidney International* 2016; 89, 1331-1336.
  48. Puche-Sanz I, Flores-Martin JF, Vazquez-Alonso F, Exposito-Ruiz M, Bravo-Soto J, Vicente-Prados J, et al. Cold ischemia and renal graft survival: A paired analysis comparing first and second grafts from the same donor. *Arch Esp Urol.* 2016 Apr; 69(3):121-127.
  49. Sampaio MS, Chopra B, Tang A, Sureshkumar KK. Impact of cold ischemia time on outcomes of kidneys with Kidney Donor Profile Index  $\geq$  85%: mate kidney analysis- a retrospective study. *Transplant International* 2018.

50. Kayler LK, Sirinvas TR, Schold JD. Influence of CIT- induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* 2011; 11 (12): 2657-64.
51. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, et al. Delayed Graft Function and Long-Term Outcome in Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2012; 44, 1879-1883.
52. Martinez EG, Mateu LMP, Catabuig AS, Catalán SB, Berga JK, Bernabeu ALA, et al. Delayed Graft Function after Renal Transplantation: An Unresolved Problem. *Transplantation Proceedings* 2011; 43, 2171-2173.

## ***7. ANEXOS***

---

**Anexo I. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

Parecer n.º 695.578

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O projeto de pesquisa CAAE 30918214.7.0000.5415 sob a responsabilidade de **Mário Abbud Filho** com o título "Análise de disfunção tardia do enxerto (DGF) em receptores de rins pareados" está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio das relatas de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 24 de junho de 2014.

**Prof. Dr. Fernando Batigália**  
Presidente do CEP/FAMERP

## Anexo II: Trabalho Publicado em Anais de Eventos (Resumo)



Articles & Issues ▾ Editor's Picks ▾ Collections ▾ Videos For Authors ▾ Journal Info ▾

Home > July 2018 - Volume 102 - Issue > Delayed Graft Function in Kidney Transplant: A Pair Analysis...

< Previous Abstract | Next Abstract >

## Delayed Graft Function in Kidney Transplant: A Pair Analysis

Gorayeb-Polacchini, Fernanda S.<sup>1,2,3</sup>; Caldas, Heloisa C.<sup>1</sup>; Fernandes-Charpiot, Ida M. M.<sup>1,2</sup>; Gauch, Camila R.<sup>1</sup>; Silva, Kamilla L.<sup>2</sup>; Ferreira-Baptista, Maria Alice S.<sup>1,2</sup>; Abbud-Filho, Mario<sup>1,2,3</sup>

Transplantation; July 2018 - Volume 102 - Issue - p S461-S462  
doi: 10.1097/01.tp.0000543258.61345.ed  
P.003: PDF Only

**FREE**

Abstract Author Information Article Metrics

**Background** There are still many controversies about the factors influencing delayed graft function (DGF) and its impact on kidney transplantation outcome. **Methods:** We performed a retrospective single-center analysis of the outcomes of both kidneys from the same deceased donor transplanted consecutively into the recipients. One hundred six mate kidneys, transplants performed during the period of 2006 at 2017 were followed during one year post-transplant. We compared outcomes of pairs according to the presence or absence of DGF (DGF+/DGF-, DGF-/DGF-, DGF+/DGF+). **Results:** The donors were analyzed with characteristic in the table 1. Comparing pairs, recipient DGF+/DGF+ were older vs DGF-/DGF- and DGF+/DGF- ( $p = 0.008$ ) and longer cold ischemia time in DGF+/DGF+ compared with DGF-/DGF- ( $26 \pm 5$  vs  $22 \pm 7$  hours  $p = 0.003$ ) (table 2). Logistic regression showed that only donor age ( $OR = 6.3$ ,  $95\% IC = 1.5-25.8$ ,  $p = 0.009$ ) and cold ischemia ( $OR = 4.6$ ,  $95\% IC = 1.2-17.7$ ,  $p = 0.002$ ) were retained as independent predictors of DGF among donor variables (table 3). We did not find difference in relation of acute rejection, one-year kidney function, and patient and allograft survival between the groups. **Conclusion:** Pairs that developed DGF were associated with older receptors and longer cold ischemic time. Therefore, strategies aimed to reduce the cold ischemic time could reduce risk of delayed graft function.

Anexo III: Artigo científico *In Press*

Transplantation Proceedings

Available online 21 January 2019  
In Press, Accepted Manuscript 



## Factors that influence delayed graft function in kidney transplants – A single center paired kidney analysis

Fernanda Salomão Gorayeb-Polacchini <sup>1, 2, 3</sup>, Heloisa Cristina Caldas <sup>1</sup>, Camila Ravazzi Gauch <sup>1</sup>, Maria Alice Sperto Ferreira-Baptista <sup>1, 2</sup>, Ida Maria Maximina Fernandes-Charpiot <sup>1, 2</sup>, Mario Abbud-Filho <sup>1, 2, 3</sup>  

 [Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.040> [Get rights and content](#)

### Highlights

This single center paired kidney transplant analysis, highlights the role of higher Kidney Donor Profile Index (KDPI), longer cold ischemia time (CIT) and older recipients associated with delayed graft function (DGF).