

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e
à Oftalmologia**

**INFLUÊNCIA DA DURAÇÃO DA FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO
EM TRANSPLANTES RENAIIS COM DOADOR FALECIDO**

Flávia Carvalho Leão Reis

**Belo Horizonte
2019**

INFLUÊNCIA DA DURAÇÃO DA FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO EM TRANSPLANTES RENAIIS COM DOADOR FALECIDO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Linha de pesquisa: resposta sistêmica a transplante de órgãos e tecidos.

Área de concentração: resposta inflamatória à agressão tecidual

Orientador: Professor Marcelo Dias Sanches

Co-orientador: Joseph Fabiano Guimarães Santos

Belo Horizonte
2019

R375i Reis, Flávia Carvalho Leão.
Influência da duração da função tardia do enxerto em transplantes renais com doador falecido [manuscrito]. / Flávia Carvalho Leão Reis. - - Belo Horizonte: 2019.
68 f.: il.
Orientador (a): Marcelo Dias Sanches.
Coorientador (a): Joseph Fabiano Guimarães Santos.
Área de concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Rim. 2. Função Retardada do Enxerto. 3. Sobrevivência de Enxerto. 4. Rejeição de Enxerto. 5. Isquemia. 6. Reperfusão. 7. Cadáver. 8. Estudos Retrospectivos. 9. Dissertação Acadêmica. I. Sanches, Marcelo Dias. II. Santos, Joseph Fabiano Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WJ 368



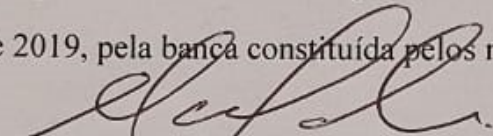
FOLHA DE APROVAÇÃO

Influência da duração da função tardia do enxerto em transplantes renais com doador falecido

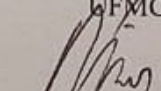
FLÁVIA CARVALHO LEÃO REIS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração RESPOSTA INFLAMATÓRIA À AGRESSÃO TECIDUAL, linha de pesquisa Resposta Sistêmica a Transplantes de Órgãos e Tecidos.

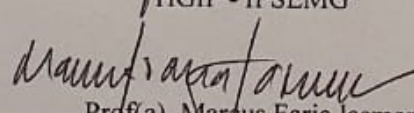
Aprovada em 19 de dezembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Marcelo Dias Sanches - Orientador

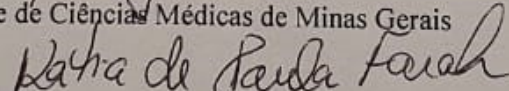
UFMG


Prof(a). Joseph Fabiano Guimarães Santos - Coorientador

HGIP - IPSEMG


Prof(a). Marcus Faria Ismar

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais


Prof(a). Kátia de Paula Farah

UFMG

Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Professor Sandra Regina Goulart Almeida

PRO-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Humberto José Alves

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Tarcizo Afonso Nunes

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E
OFTALMOLOGIA**

Prof.^a Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope

Artur William Caldeira Abreu Veloso (Representante Discente)

DEDICATÓRIA

À minha família de origem e à família que constituí com meu querido esposo, Guilherme, em especial aos meus filhos, Helena, Sofia e João Pedro.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me mostrar o caminho através de Suas Leis.

À minha família, em especial a Guilherme, pelo apoio incondicional e amor.

Ao Prof. Marcelo Dias Sanches, que acreditou no projeto.

Ao Joseph, pela análise estatística e ajuda nestes longos meses.

Aos queridos residentes, Júlia e Bernardo, pela ajuda na coleta de dados.

Ao David, pela assistência em informática e coleta de dados laboratoriais.

À Andreia, por nunca negar um pedido de socorro meu...

Aos colegas de trabalho do HUCM, Dr Euler e aos pacientes queridos.

EPIGRAFE

“ O segredo consiste em preparar os dias futuros com antecipação, semeando hoje
o que anelamos colher amanhã”

Carlos Bernardo González Pecotche

RESUMO

Introdução: A função tardia do enxerto (FTE), cuja definição mais usada é a necessidade de diálise na primeira semana após transplante, é um indicador prognóstico importante após o transplante renal. A depender da gravidade da injúria de isquemia-reperfusão, podemos ter vários tipos de apresentações clínicas da FTE, com tempos de recuperação da função renal diferentes. Ao que parece, não apenas a presença de FTE mas também sua duração, podem influenciar nos desfechos dos transplantes renais. Entretanto, essa associação e sua influência no prognóstico apresentam resultados conflitantes na literatura.

Objetivos: avaliar o impacto da duração da FTE nas sobrevidas de enxerto, paciente e incidência de rejeição aguda; avaliar a incidência de FTE e os fatores de risco associados, bem como a evolução da função renal nos diferentes padrões de função do enxerto.

Métodos: Estudo unicêntrico de coorte retrospectiva incluindo pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido entre novembro de 2008 a dezembro de 2015 (n=188). Os pacientes foram agrupados de acordo com o padrão de funcionamento do enxerto em função imediata do enxerto (FIE), função lenta do enxerto (FLE) e FTE. Este último foi avaliado de acordo com sua duração (< 8 dias ou ≥ 8 dias).

Resultados: a incidência de FTE foi de 62,2%. O tempo de isquemia fria acima de 14,5 horas e a idade do doador acima de 39 anos foram alguns dos fatores associados à ocorrência de FTE. Maior número de mismatches foi fator de risco independente para FTE prolongada. FTE com duração acima de 8 dias impactou na ocorrência de rejeição aguda, e a rejeição aguda associou-se com pior sobrevida do paciente em 3 anos.

Conclusão: FTE acima de 8 dias, associada a maior número de mismatches HLA, aumentou o risco de rejeição aguda, porém, perda de enxerto e sobrevida do paciente não foram afetados pela FTE, independente de sua duração.

Palavras-chave: Transplante de Rim; Função Tardia do Enxerto; Sobrevida do Enxerto; Rejeição do Enxerto; Isquemia; Reperfusão

ABSTRACT

Introduction: Delayed graft function (DGF), whose more common definition is the necessity of dialysis in the first week after transplantation, is an important prognostic indicator after kidney transplantation. Depending on the severity of the ischemia-reperfusion injury, DGF can have several clinical presentations, with different renal function recovery times. Both the presence and duration of DGF can have an impact on kidney transplantation outcomes. However, this association and its influence on prognosis show conflicting results in the literature.

Objectives: Investigate the impact of DGF and its duration on patient and graft survivals, besides the incidence of acute rejection; to study the overall incidence of DGF and risk factors associated with, besides the renal function.

Methods: Single center retrospective study including all deceased donors kidney transplants performed between Nov/2008 and Dec/2015 (n=188). Patients were grouped according to graft work standard in immediate graft function (IGF), slow graft function (SGF) and DGF. These patients were divided according to the duration of DGF (< 8 days or \geq 8 days) and the number of dialysis (1 session or \geq 2 sessions).

Results: The overall incidence of DGF was 62,2%; cold ischemic time \geq 14,5 hours and donor age \geq 39 years-old were some of the factors associated with DGF. Higher HLA mismatches was an independent risk factor for prolonged DGF. DGF with duration of more than 8 days was associated with acute rejection and this one was associated with patient death in 3 years.

Conclusion: DGF with a duration of more than 8 days, associated with higher HLA mismatches increases the risk of acute rejection but graft loss and patient survival are not affected by DGF, regardless of its duration.

Key words: Kidney transplantation; Delayed graft function; Graft survival; Graft rejection; Ischemia; Reperfusion

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Curva de ROC de predição de tempo de FTE para rejeição	31
GRÁFICO 2	Sobrevida livre de rejeição	44
GRÁFICO 3	Curvas de evolução da creatinina sérica de acordo com os padrões de função do enxerto	45
GRÁFICO 4	Curvas de evolução da creatinina sérica em relação à duração da FTE	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Características demográficas dos receptores	26
TABELA 2	Características demográficas dos doadores	28
TABELA 3	Desfechos na população	30
TABELA 4	Causas de perda de enxerto e óbito nos receptores	31
TABELA 5	Características dos receptores em relação aos grupos	32
TABELA 6	Características dos doadores em relação aos grupos	34
TABELA 7	Características relacionadas ao transplante nos grupos	35
TABELA 8	Análise multivariada para avaliação de risco de FTE	38
TABELA 9	Análise multivariada para avaliação de risco de FTE prolongada	38
TABELA 10	Óbitos e sobrevida dos pacientes nos grupos	39
TABELA 11	Perda e sobrevida do enxerto nos grupos	40
TABELA 12	Incidência de rejeição aguda em 6 meses nos grupos	41
TABELA 13	Confrontamento entre os desfechos principais em 1, 2 e 3 anos	41
TABELA 14	Rejeição aguda versus nível de tacrolimus	42
TABELA 15	Comparação entre os desfechos em relação à presença ou não de rejeição aguda	43
TABELA 16	Valores de creatinina sérica em relação aos padrões de função do enxerto	45
TABELA 17	Valores de creatinina sérica em relação à duração da FTE	46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ClCr	clearance de creatinina
DPO	dia de pós-operatório
DSA	anticorpo específico contra doador
DRC	doença renal crônica
FIE	função imediata do enxerto
FLE	função lenta do enxerto
FTE	função tardia do enxerto
HD	hemodiálise
HLA	antígeno de histocompatibilidade humano
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IMC	índice de massa corporal
IRA	injúria renal aguda
PCR	parada cardiorrespiratória
POI	Pós-operatório imediato
PRA	painel de reatividade a anticorpos
PTH	Paratormônio
TIF	tempo de isquemia fria
TRS	terapia renal substitutiva
TxDF	transplante doador falecido
VMI	ventilação mecânica invasiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Duração da função tardia do enxerto	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo primário	19
3.2 Objetivos secundários	19
4 MÉTODO	19
4.1 Tipo de estudo	19
4.2 População	19
4.3 Critérios de inclusão	20
4.4 Critérios de exclusão	20
4.5 Tamanho da amostra	20
4.6 Definições utilizadas	20
4.7 Imunossupressão	21
4.8 Avaliação dos desfechos	21
4.9 Variáveis avaliadas	22
4.10 Análise estatística	23
4.11 Aspectos éticos	24
5 RESULTADOS	25
5.1 Características da população	25
5.2 Características dos grupos	32
5.3 Fatores associados a FTE – análise multivariada	37
5.4 Fatores associados a FTE prolongada – análise multivariada	38
5.5 Desfechos principais	39
5.5.1 Sobrevida livre de rejeição aguda	43
5.5.2 Função renal	44
6 DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	55
ANEXO 1 – PROTOCOLO ANESTÉSICO/CIRÚRGICO DO HUCM	62
ANEXO 2 – FOLHA DE APROVAÇÃO NO COEP - UFMG	68

1-INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 2 milhões de pessoas no mundo estejam em tratamento devido a doença renal terminal (ROBINSON, 2016). Em janeiro de 2019, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, existiam aproximadamente 133.000 pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise no Brasil (SBN, 2018). Este número representa uma prevalência de 640 por milhão da população, e estima-se que cerca de 29.545 estejam em lista de espera para transplante renal (RBT, 2018). No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, foram realizados 3.397 transplantes renais em 2007 e em 2018, 5.923, o que representa aumento de 74%. Por outro lado, o número de pacientes em diálise aumentou de 73.605 para 133.464, ou seja, um aumento de mais de 80% (SBN, 2018). Conclui-se que o aumento do número de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) aptos para o transplante renal não foi acompanhado pelo aumento do número deste procedimento. Neste contexto, a sobrevida do enxerto renal torna-se fator importante para evitar o retorno destes pacientes à lista de espera para transplante e à TRS.

No Brasil, foram realizados 4.925 transplantes com doador falecido em 2018. Estudos brasileiros mostram que a sobrevida do enxerto renal para receptores deste tipo de transplante está próxima de 90% no final do primeiro ano e 70% em 5 anos (SANDES-FREITAS, 2015; HELFER, 2019).

Dentre os fatores que podem impactar na evolução do transplante renal, especialmente no transplante renal doador falecido (TXDF), está a função tardia do enxerto (FTE), reflexo da injúria aguda do enxerto renal, com ou sem oligúria. A FTE é, na maioria das vezes, definida como a necessidade de diálise dentro da primeira semana após o transplante (PERICO, 2004). Estudos brasileiros reportam incidência de função tardia do enxerto renal variando entre 54% e

71% (QUINTELLA, 2018; HELFER, 2014), o que representa 2 a 3 vezes as incidências descritas em coortes norte-americanas (OPTN, 2018).

2- REVISÃO DA LITERATURA

Mais comum nos transplantes com doador falecido, a FTE tem como fisiopatologia alterações que ocorrem durante a recuperação do enxerto que foi submetido a períodos de isquemia quente e fria. A hipóxia celular que ocorre durante a isquemia favorece o metabolismo anaeróbico, com geração de acidose láctica e depleção de ATP. Isto, por sua vez, interfere com o funcionamento da bomba Na/K ATPase, levando a edema celular e injúria do citoesqueleto (KOSIERADZKI, 2008).

Após a anastomose arterial e reperusão do enxerto, o metabolismo oxidativo é restaurado, com a produção de peróxido de hidrogênio e ânions superóxidos. Estes, além de serem diretamente citotóxicos, levam a liberação de citocinas que direcionam neutrófilos, macrófagos, células natural Killers e células T para injúria tubular e endotelial do enxerto. Isto potencializa a cascata pró-inflamatória e leva a vasoconstrição local, que, então, perpetua a injúria celular e aumenta a inflamação. (SHOSKES, 1996; SIEDLECKI, 2011)

A função inicial do enxerto é mais bem explicada como uma variável contínua, indo de função imediata do enxerto (FIE) observada com frequência após a doação com doador vivo, a períodos prolongados de dependência de diálise vistos mais comumente após transplante de rim captado de doador falecido com tempo de isquemia fria prolongado, por exemplo. Intuitivamente, o tempo despendido para recuperação da função renal pode refletir a gravidade da injúria e estar associada aos resultados. (SANDES-FREITAS, 2015).

Enxertos renais que evoluem com FIE mostram bons resultados a longo prazo, enquanto aqueles com FTE têm sido associados a maior incidência de episódios de rejeição aguda e subsequentemente, pior sobrevida. (OJO, 1997).

Rejeição aguda e possivelmente, FTE, têm efeitos adversos no enxerto a longo prazo e também na sobrevida dos pacientes. A importância clínica da FTE é clara: facilita processos infecciosos, requer diálise e pode favorecer episódios de rejeição aguda. Além disso, pode levar por si mesma, ou através de mecanismos imunológicos, à nefropatia crônica do enxerto, que é uma das maiores causas de perda de enxerto no primeiro ano após transplante. (BOOM, 2000)

Não há consenso na literatura sobre a definição de FTE. Em 2008, Yalargada e cols. compararam 65 diferentes ensaios clínicos publicados entre 1984 e 2007 e encontraram cerca de 18 definições (YALARGADA, 2008).

Em 2016, Decruyenaere e cols. compararam e avaliaram 22 definições diferentes de FTE em uma coorte de 7 anos. Tais definições foram separadas de acordo com os seguintes critérios: necessidade de diálise, débito urinário e/ou creatinina sérica ou combinação de necessidade de diálise e nível de creatinina sérica. Para as diversas definições, foram encontradas diferentes sensibilidades e especificidades, sendo que as definições com critérios combinados tiveram maior sensibilidade e conseguiram detectar maior número de receptores em risco de falência do enxerto (DECRUYENAERE, 2016)

Giral-classe e cols. optaram por utilizar uma definição de FTE baseada no clearance de creatinina (ClCr) estimado pela fórmula Cockcroft-Gault ($Clcr \leq 10ml/min$) em vez da definição de necessidade de diálise na primeira semana após transplante, por considerar que sua definição permitiria melhor previsão da sobrevida do enxerto a longo prazo. Esta definição incluiu, portanto, pacientes que realizaram diálise devido a baixo clearance mas também aqueles que não necessitaram de diálise, apesar da função renal deprimida (GIRAL-CLASSE, 1998).

Mallon e cols. compararam 10 definições muito utilizadas de FTE e concluíram que nenhuma definição era superior à outra em prever falência do enxerto; desta forma, estes autores

concluem que a definição mais simples, baseada na necessidade de diálise na primeira semana pós transplante, seria a mais adequada (MALLON, 2013).

A maioria dos estudos classifica os pacientes meramente como tendo ou não FTE. Porém, há aqueles com injúria renal significativa, mas que foram considerados com função renal “adequada” apenas por não necessitarem de diálise (AKKINA, 2009).

Um fenótipo intermediário, conhecido como função lenta do enxerto (FLE), pode ser caracterizado pelo declínio lento da creatinina no período pós transplante, quando comparado à FIE, mas sem necessidade de diálise. (BOOM, 2000; MOORE, 2010).

Segundo Wang e cols., a incorporação do conceito de FLE no cuidado pós transplante permite melhor estratificação de risco para desfechos de enxerto e pacientes a longo prazo, e talvez possa influenciar decisões terapêuticas precoces como a otimizar o status volêmico, reduzir a exposição aos inibidores de calcineurina ou evitar nefrotoxinas (WANG, 2018; PEETERS, 2008).

São encontradas várias definições para FLE na literatura: creatinina sérica acima de 3,0mg/dL no 5º dia de pós operatório (5ºDPO) (AKKINA, 2009); creatinina sérica acima de 2,5mg/dL no 7º DPO (TURKOWSKI-DUHEM, 2005; ZERAATI, 2009); taxa de queda da creatinina abaixo de 25% nas primeiras 24 horas (SCHMIDT, 1993); taxa de queda da creatinina abaixo de 25% nas primeiras 48 horas (YARLAGADDA, 2008); taxa de redução da creatinina abaixo de 30% entre o 1º e o 2º DPO (RODRIGO, 2004); redução da creatinina abaixo de 10% por dia nos primeiros 3 DPO (BOOM, 2000); redução da creatinina abaixo de 70% entre o 1º e o 7º DPO (JOHNSTON, 2006).

Hall e cols testaram estas definições e concluíram que a creatinina no 7º DPO maior ou igual a 2,5mg/dL era um forte preditor para função renal em 12 meses (HALL, 2017).

2.1 Duração da função tardia do enxerto

Além dos desfechos: FTE, FIE e FLE, a duração da FTE também tem sido motivo de estudo devido à sua possível influência nas sobrevidas de enxertos e pacientes.

Em revisão da literatura, a maioria dos estudos encontrados considera a duração da FTE como o tempo, em número de dias, decorrido entre o transplante e a última sessão de diálise realizada. Apenas um estudo definiu FTE prolongada baseada em critérios de número de diálises realizadas (JAYARAM, 2012). Giral-Classe e cols. definiram a duração da FTE como o tempo decorrido para atingir $\text{Clcr} \geq 10\text{ml/min}$ (GIRAL-CLASSE, 1998) e Fernandez e cols. pelo número de dias antes de queda espontânea na creatinina (FERNANDEZ-JUAREZ, 2002). A duração da FTE considerada como prolongada nos estudos variou de 6 a 15 dias, com mediana de 14 dias.

Destes artigos encontrados, foram avaliados desfechos primários variados como sobrevida de enxerto (SANDES-FREITAS, 2015; GIRAL-CLASSE, 1998; JAYARAM, 2012; FERNANDEZ-JUAREZ, 2002; LIM, 2019; HELFER, 2019), ocorrência de episódios de rejeição aguda em seis meses (FERNANDEZ-JUAREZ, 2002) e 1 ano (JAYARAM, 2012), função renal em um ano (MARQUES, 2014; HELFER, 2019; MAREK, 2014) além de sobrevida de pacientes em um ano (SANDES-FREITAS, 2015; JAYARAM, 2012; HELFER, 2019).

Todos os estudos concluíram que FTE de duração prolongada (de acordo com o ponto de corte adotado em cada um), em comparação com FTE de duração curta ou com pacientes sem FTE, leva a prognósticos desfavoráveis. O ponto de corte para definição de FTE prolongada nestes estudos variou de 6 a 15 dias, com mediana de 14 dias, a partir do qual os desfechos seriam piores.

3- OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Avaliar o impacto da duração da FTE na incidência de rejeição aguda e na sobrevida de enxertos e pacientes

3.2 Objetivos Secundários

Avaliar a incidência de FTE, os fatores de risco para FTE e FTE prolongada, bem como a evolução da função renal nos diferentes padrões de função do enxerto (FIE, FLE e FTE)

4- MÉTODO

4.1- Tipo de estudo

Estudo unicêntrico de coorte retrospectiva incluindo pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido entre novembro de 2008 a dezembro de 2015 no Hospital Universitário Ciências Médicas em Belo Horizonte, MG.

4.2- População

Foram incluídos todos os pacientes adultos transplantados renais com doador falecido no período de novembro de 2008 a dezembro de 2015 provenientes do Hospital Universitário Ciências Médicas.

Adotou-se técnica e protocolo padrão da Instituição (ANEXO 1) para captação de múltiplos órgãos e para anestesia de transplante renal. Os transplantes foram realizados de acordo com técnicas cirúrgicas de rotina bem estabelecidas por cirurgiões experientes em transplante. Todos os rins foram submetidos a preservação estática. O tempo de isquemia fria foi mensurado a partir do resfriamento do órgão no doador até a sua retirada da solução de preservação. Em todos os casos, independente da solução de preservação utilizada na captação (UW, IGL, Custodiol, Euro-Collins), o enxerto foi perfundido com solução de Euro-Collins durante o preparo em mesa auxiliar (“back table”).

4.3- Critérios de inclusão

Todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, transplantados renais com doador falecido, com tempo de seguimento igual ou superior a três anos.

4.4- Critérios de exclusão

- a) Receptores com perda de enxerto ou óbito na primeira semana após transplante;
- b) Receptores sem função primária do enxerto (“não função primária do enxerto”).
- c) Retransplantes

4.5- Tamanho da amostra

Foram incluídos 221 receptores de transplante renal com doador falecido. Dezoito pacientes foram excluídos do estudo, porque os critérios diagnósticos para FTE não puderam ser avaliados devido a não função primária do enxerto, óbito ou perda do enxerto na primeira semana. Quinze pacientes foram excluídos por serem casos de retransplante.

4.6- Definições utilizadas

- FTE: necessidade de diálise na primeira semana após o transplante.
- FLE: valor de creatinina sérica maior ou igual a 2,5mg/dL no sétimo dia pós transplante, sem necessidade de diálise.
- FIE: valor de creatinina sérica menor ou igual a 2,5mg/dL no sétimo dia pós transplante, sem necessidade de diálise
- Duração da FTE foi computada do dia do transplante até a data da última sessão de diálise realizada.

- Doador de critério expandido: idade superior a 60 anos ou entre 50 e 59 anos com pelo menos 2 fatores adicionais: história de hipertensão (HAS), morte como resultado de acidente vascular cerebral (AVC) ou creatinina sérica $\geq 1,5\text{mg/dL}$.
- Injúria renal aguda (IRA): critérios KDIGO - aumento da Creatinina sérica $\geq 0,3\text{ mg/dl}$ dentro de 48 horas; ou aumento da creatinina sérica $\geq 1,5$ vezes a basal, que é sabido ou presumido ter ocorrido dentro dos 7 dias anteriores; ou volume urinário $<0,5\text{ ml/kg/h}$ por 6 horas.
- Rejeição clínica: aumento da creatinina sérica acima de 30% dentro de 24 a 48 horas.

4.7- Imunossupressão

Terapia de indução com Thymoglobulina (Thymo, Genzyme, Mississauga, Canada) foi utilizada em todos os pacientes com valores de painel de reatividade a anticorpos (PRA) acima de 50%, por meio de infusão venosa durante o peroperatório e no pós transplante, em doses variando de 3,5 a 4,5 mg/kg ajustado para parâmetros de leucopenia e trombocitopenia.

Para a terapia imunossupressora de manutenção, utilizou-se regime de 3 drogas incluindo: Tacrolimus (Libbs Laboratory, São Paulo, Brasil) 0,25 mg/kg, Prednisona (Eurofam, São Paulo, Brasil) 0,5mg/kg, Micofenolato de Sódio (Novartis, Basel, Suíça) 720mg duas vezes ao dia ou Micofenolato de Mofetila 1000mg duas vezes ao dia. Terapia com Tacrolimus foi considerada efetiva quando os níveis sanguíneos da droga alcançavam 10 a 12 ng/dL no primeiro mês e 5 ng/dL no final de 3 meses. As medidas de nível sérico de tacrolimus foram realizadas em média com 3 dias (nível 1), 7 dias (nível 2) e 10 dias (nível 3) do início do uso da medicação.

4.8- Avaliação dos desfechos

- Perda de enxerto foi definida como retorno definitivo à diálise.

- Sobrevida do enxerto foi calculada da data do transplante à data de perda do enxerto ou término do período de estudo (31 de dezembro de 2018 – 3 anos de seguimento). Em caso de morte com enxerto funcionando, a sobrevida do enxerto foi censurada no momento do óbito.
- Sobrevida do paciente foi definida como o tempo decorrido entre o transplante e a data do óbito ou a data do término do período de estudo.
- Foram incluídos os episódios de rejeição aguda ocorridos nos primeiros seis meses de transplante, sejam eles comprovados por biópsia ou aqueles que responderam ao tratamento, mas não foram biopsiados (rejeição clínica).

O serviço de transplantes do referido centro, realiza biópsias protocolares nos receptores com FTE com duração a partir de 7 dias e a cada semana até melhora da função renal .

4.9- Variáveis avaliadas

- a) **Relativas ao receptor:** idade, sexo, doença de base, modalidade dialítica, tempo em diálise no pré-transplante, painel de reatividade a anticorpos (PRA) Classe I e II, número de *mismatches*, anticorpos específicos contra o doador, comorbidades (HAS, diabetes mellitus, doença arterial coronariana), hemoglobina pré-transplante e à alta, diurese no pós-operatório imediato (POI), necessidade de transfusão no POI;
- b) **Relativas ao doador:** idade, creatinina sérica final (creatinina no dia da captação), causa mortis, comorbidades (HAS, diabetes mellitus), critério expandido, tratamento de sepse, uso de amins, diurese em 24h, parada cardiorrespiratória (PCR), IRA;
- c) **Relativas ao transplante:** tempo de isquemia fria (TIF), terapia de indução, imunossupressão inicial, nível de inibidores de calcineurina, número de sessões de diálise, reabordagem cirúrgica em 24 horas, uso de antibiótico pelo receptor para tratamento de infecção.

d) Desfechos avaliados: função renal (determinada pela creatinina sérica), tempo de internação hospitalar, rejeição aguda, óbito, perda do enxerto.

4.10- Análise estatística

Inicialmente apresentou-se as características da população geral e conforme os grupos, divididos no tipo de função do enxerto no POI. Posteriormente foram realizadas comparações destas características entre estes grupos onde se utilizou o teste do qui-quadrado com o teste de Pearson ou teste de Fisher, para as variáveis categóricas, dependendo da situação. Para as variáveis contínuas paramétricas utilizou-se o teste-t, e o teste de U-Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas.

Após esta análise inicial, seguiu-se à análise univariada, com avaliação da diferença dos desfechos óbito e perda renal nos 1º, 2º e 3º anos, e a rejeição ao enxerto aos 6 meses, conforme cada tipo de função do enxerto no POI. No caso do grupo com FTE e seus subgrupos, realizaram-se comparações conforme a duração da FTE.

Para isto, na comparação para cada período, utilizou-se no cálculo, para as variáveis categóricas, a ANOVA de Kruskal Wallis, seguida do teste U-Mann-Whitney, e para as variáveis contínuas não paramétricas a ANOVA não paramétrica de Kruskal Wallis seguida do teste de Dunn. Para as variáveis contínuas paramétricas utilizou-se a ANOVA paramétrica seguida do teste de Tukey. Na análise ao longo do tempo, para cada desfecho, e conforme os tipos de função do enxerto, utilizou-se a curva de Kaplan-Meier, com o teste de Log-Rank.

Foram analisados também os pontos de corte de variáveis contínuas de importância clínica ou que foram alvo de análise conforme o objetivo do estudo, utilizando-se a construção da curva ROC. Avaliou-se o ponto de corte, procurando-se o valor que maximiza o índice de Youden (que corresponde à sensibilidade, mais a especificidade menos 1). Além disto, verificou-se o

valor com maior proximidade ao ponto superior esquerdo da curva ROC. Naqueles em que a área sob a curva foi significativamente diferente, analisou-se diferenças entre grupos conforme estes pontos de corte. Fez-se a análise de correlação entre variáveis contínuas e utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para variáveis paramétricas ou o teste de Spearman Ro para variáveis não paramétricas.

Na análise de correlação entre variáveis contínuas, quando realizadas, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para variáveis paramétricas ou o teste de Spearman Ro para variáveis não paramétricas.

Realizou-se ainda análise multivariada para alguns desfechos, utilizando-se o modelo de regressão COX na análise ao longo do tempo e modelo de regressão logística nas análises por períodos. As variáveis foram escolhidas conforme significância clínica já descrita em estudos prévios, ou aquelas que tiveram significância estatística na análise univariada, com $p < 0,10$. Limitou-se nesta escolha de variáveis, a relação de 10 desfechos para 1 variável incluída. Foram ainda realizadas análises multivariadas e análises de colinearidade. Variáveis com colinearidade significativa foram excluídas dos modelos.

Os dados foram apresentados como a média com desvio padrão para as variáveis contínuas paramétricas e com a mediana e intervalo interquartil 25-75% (IQ) para as variáveis não paramétricas. As proporções foram descritas em porcentagens.

Foram consideradas como significativas, para todas as análises, diferenças com $p < 0,05$, excetuando-se o critério no modelo univariado, para escolha das variáveis nos modelos multivariados, que foi de $p < 0,10$. As análises foram realizadas no software SPSS versão 23.

4.11- Aspectos éticos

O Estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP – em 04/06/2018 (parecer número: 3.195.465) (ANEXO 2).

5- RESULTADOS

5.1- Características da população

Cento e oitenta e oito pacientes foram incluídos no estudo, por preencherem os critérios de inclusão. A idade mediana foi de 49 anos (39 - 59), sendo que 20,7% eram idosos (idade \geq 60 anos), 64,9% do sexo masculino, 30,9% brancos e 18,1% negros. As etiologias da doença renal crônica (DRC) mais frequentes foram diabetes mellitus (15,4%), HAS (13,3%) e glomerulonefrite crônica (11,7%), sendo que em 47,3% a etiologia da DRC era indeterminada. Em relação às comorbidades, as mais frequentes foram HAS, diabetes mellitus e doença arterial coronariana (TABELA 1).

A grande maioria dos pacientes estava em TRS por hemodiálise (HD) (93,1%), seguido de diálise peritoneal ambulatorial (5,3%). Três pacientes (1,6%) estavam ainda em tratamento conservador (transplante preemptivo) (TABELA 1).

Dos 188 pacientes, 12 (6,4%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI) no POI. Três pacientes (1,6%) necessitaram de transfusão de concentrados de hemácias no peroperatório e 16,5% no POI. Choque no peroperatório ocorreu em apenas 2 pacientes e no POI em 13 pacientes (7%). Antimicrobianos foram utilizados no POI em 13 pacientes (7%) devido à infecção no doador, e em 57 pacientes (30,8%) devido à infecção no pós-operatório, durante a primeira internação (TABELA 1).

Treze pacientes tinham anticorpos específicos contra o doador (7,1%), a média PRA classe 1 foi de $10,95 \pm 22,85$ e o PRA classe 2 foi de $5,35 \pm 16,05$. O número de mismatches teve

mediana de 3, sendo que a maioria dos pacientes teve de 0 a 3 mismatches (58,9%) (TABELA 1).

TABELA 1. Características demográficas dos receptores (continua)

Variáveis	N=188
Idade, anos, mediana (25-75%)	49 (39-59)
Idoso (≥ 60 anos), n(%)	39 (20,7)
Sexo – masculino, n(%)	122(64,90)
IMC, Kg/m², mediana (25-75%)	23,7 (20,55-27,58)
Raça, n(%)	
<i>Branco</i>	58 (30,90)
<i>Negro</i>	34 (18,10)
<i>Mulato</i>	57 (30,30)
<i>Outro</i>	2 (1,10)
<i>Não disponível</i>	35 (18,60)
Etiologia DRC, n(%)	
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	25 (13,30)
<i>Diabetes Mellitus</i>	29 (15,40)
<i>Glomerulonefrites crônicas</i>	22 (11,70)
<i>Doença renal policística (DRPAD)</i>	16 (8,50)
<i>Indeterminado</i>	89 (47,30)
<i>Outro</i>	8 (4,30)
Modalidade dialítica, n(%)	
<i>Hemodiálise</i>	175 (93,1)
<i>Diálise peritoneal</i>	10 (5,3)
<i>Transplante Preemptivo</i>	3 (1,6)
Tempo em diálise, meses, mediana (25-75%)	46 (29-74)
PRA classe I (média \pm DP)	10,95 \pm 22,85
PRA classe II (média \pm DP)	5,35 \pm 16,05
HLA Mismatches - mediana (25-75%)	3 (2- 4)
0 a 3 mismatches, n(%)	111 (58,9)

4 a 6 mismatches, n(%)	77 (41)
Indução, n(%)	28 (15,10)
Indução ATG, n(%)	28 (100)
Dose ATG, n(%)	
<4mg/Kg	15 (53,60)
4-6mg/Kg	13 (46,40)
Imunossupressão inicial, n(%)	
<i>TAC-PRED-MYF</i>	170 (90,40)
<i>CsA-PRED-MYF</i>	16 (8,50)
<i>Outro</i>	2 (1,10)
DSA pré-transplante, n(%)	13 (7,10)
Comorbidade, n(%)	
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	177 (94,10)
<i>Diabetes Mellitus</i>	39 (20,70)
<i>Doença arterial coronariana</i>	21 (11,20)
Fração de ejeção %, média ± DP	63,95 ± 6,35
PTH, média ± DP	399,20 ± 421,05
Hb pré tx, mg/dL, mediana (25-75%)	12,4 (11,15-13,55)
Hb à alta, mg/dL, mediana (25-75%)	8,5 (7,6-9,8)
Tempo internação CTI, mediana (25-75%)	2 (1,0-2,0)
Tempo internação hospitalar, mediana (25-75%)	15 (8-23)
Nº sessões de diálise pós tx, mediana (25-75%)	3 (2-5)
Necessidade VMI, n(%)	12 (6,4)
Necessidade transfusão hemácias, n(%)	
<i>Peroperatório</i>	3 (1,6)
<i>Pós-operatório imediato</i>	31 (16,5)
Uso de aminos, n(%)	
<i>Peroperatório</i>	2 (1,1)
<i>Pós-operatório imediato</i>	13 (7)
Uso de antibiótico, n(%)	

<i>Motivo: infecção doador</i>	13 (7)
<i>Motivo: infecção receptor</i>	57 (30,8)

Legenda Tabela 1: IMC: índice de massa corporal; DRC: doença renal crônica; PRA: painel de reatividade de anticorpos; HLA: antígeno de histocompatibilidade; ATG: globulina anti-timócito; TAC: tacrolimus; PRED: prednisona; MYF: micofenolato (sódio ou mofetil); CsA: ciclosporina; DSA: anticorpo contra doador; PTH: paratormônio; Hb: Hemoglobina; CTI: centro de terapia intensiva; tx: transplante; VMI: ventilação mecânica invasiva

Em relação aos doadores, 86,8% foram doadores de múltiplos órgãos, tinham idade mediana de 46 anos (35 - 54), 11,7% eram idosos, 62,1% do sexo masculino, 35,6% brancos e 13,3% negros. A principal comorbidade foi HAS (12,4%), sendo a principal causa de morte, acidente vascular cerebral (53,2%) e o traumatismo cranioencefálico (25,5%). IRA ocorreu em 27,7%, sepse em 40,4%, e 10,7% apresentou parada cardiorrespiratória (PCR) antes da captação (TABELA 2).

TABELA 2 – Características demográficas dos doadores (continua)

	N=188
Idade (anos), mediana (25%-75%)	46 (35-54)
Idoso (≥60 anos), n(%)	22 (11,7)
Sexo – masculino, n(%)	105 (62,1)
IMC (Kg/m²), mediana (25%-75%)	24,65 (23,03-26,23)
Raça, n(%)	
<i>Branco</i>	67 (35,6)
<i>Negro</i>	25 (13,3)
<i>Mulato</i>	61 (32,4)
<i>Outro</i>	1 (0,5)
<i>Não disponível</i>	34 (18,1)
Causa de óbito, n(%)	
<i>Cerebrovascular</i>	100 (53,2)
<i>Traumática</i>	48 (25,5)
<i>Hipóxica</i>	1 (0,5)
<i>Meningite</i>	1 (0,5)
<i>Outro</i>	5 (2,6)

<i>Não disponível</i>	33 (17,6)
Comorbidades, n(%)	
<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	24 (12,8)
<i>Diabetes Mellitus</i>	3 (1,6)
Doador de múltiplos órgãos, n(%)	131 (86,8)
Tempo de isquemia fria, mediana (25%-75%)	16,11 (13-21)
Creatinina final, mg/dL, mediana (25%-75%)	1,10 (0,7-1,5)
Critério expandido, n(%)	39 (21,8)
IRA, n(%)	52 (27,7)
Sepse em tratamento, n(%)	76 (40,4)
Uso de aminos, n(%)	114 (60,6)
PCR prévia à captação, n(%)	16 (10,7)
Diurese (ml/Kg/h), mediana (25%-75%)	1,39 (0,94-2,0)

IMC: índice de massa corporal; IRA: insuficiência renal aguda; PCR: parada cardiorrespiratória

Em relação aos desfechos principais, ao final do seguimento de 3 anos, ocorreram 21 (11,2%) óbitos e 19 (10,1%) perdas de enxerto, censurados os óbitos (TABELA 3).

Episódios de rejeição nos 6 primeiros meses ocorreram em 50 pacientes (26,6%), sendo 35 (70%) com diagnóstico clínico, 27 (54%) rejeição celular e 2 (3,9%) rejeição humoral, de acordo com critérios de BANFF (RACUSEN 1999; RACUSEN 2004).

FTE ocorreu em 117 pacientes (62,2%), FLE ocorreu em 28 (14,9%) e FIE em 43 (22,9%) pacientes. (TABELA 3).

TABELA 3 – Desfechos na população

	N=188
Óbito, n (%)	
<i>1 ano</i>	16 (8,5)
<i>2 anos</i>	20 (10,6)
<i>3 anos</i>	21 (11,2)
Perda de enxerto, n (%)	
<i>1 ano</i>	9 (4,8)
<i>2 anos</i>	18 (9,6)
<i>3 anos</i>	19 (10,1)
Creatinina, mg/dL, mediana (25%-75%)	
<i>30 dias</i>	1,88 (1,4-2,67)
<i>6 meses</i>	1,56 (1,2-2,1)
<i>1 ano</i>	1,50 (1,1-2,1)
<i>2 anos</i>	1,42 (1,12-1,9)
<i>3 anos</i>	1,39 (1,1-1,84)
Rejeição aguda em 6 meses, n(%)	
<i>Rejeição clínico</i>	35 (70,0)
<i>Rejeição celular</i>	27 (54,0)
<i>Rejeição humoral</i>	2 (4,0)
FTE, n(%)	117 (62,2)
FLE, n(%)	28 (14,9)
FIE, n(%)	43 (22,9)

FTE: função tardia do enxerto; FLE: função lenta do enxerto; FIE: função imediata do enxerto; CMV: citomegalovírus

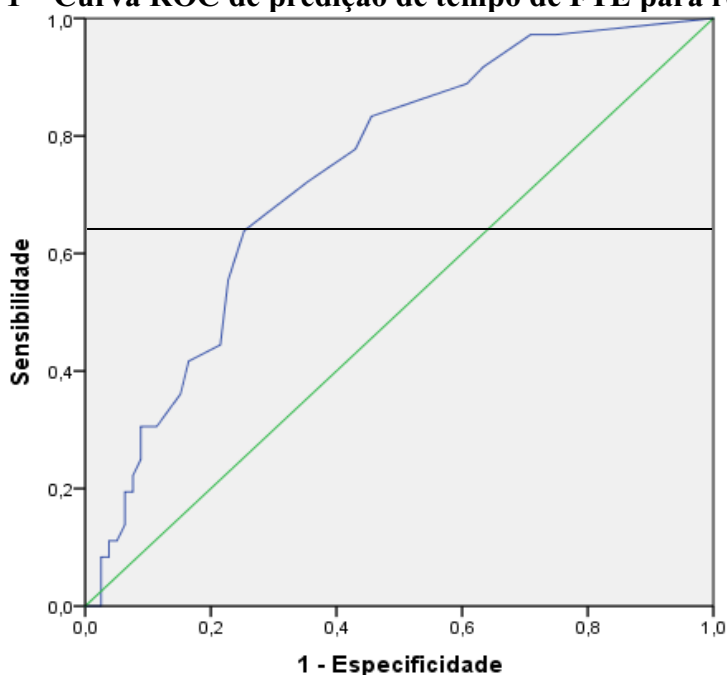
A tabela 4 mostra as causas de perda de enxerto e óbito dos receptores no período de seguimento (3 anos). A principal causa de perda do enxerto foi IFTA (fibrose intersticial/atrofia tubular), correspondendo a 42,3% dos casos. Infecção foi a principal causa de óbito em 3 anos e nos primeiros 6 meses após o transplante.

TABELA 4 – Causas de perda de enxerto e óbito dos receptores

Causas de perda do enxerto	3 anos N=19	Causas de óbito	3 anos N=21	Óbitos até 6 meses N=12
Trombose	1 (5,9)	Infecciosas	17 (81)	10 (83,3)
Polioma	4 (23,5)	Cardiovascular	0	0
Rejeição	4 (23,5)	Outras	4 (19)	2 (16,7)
IFTA	6 (35,3)			
Nefrite	2 (11,8)			
Desconhecido	2 (11,8)			

IFTA: fibrose intersticial/atrofia tubular

Encontrou-se que o tempo de FTE foi significativamente diferente entre grupos com e sem rejeição. Assim construiu-se a curva ROC, conforme descrito, para o desfecho rejeição, encontrando-se uma área sob a curva de 0,736 ($p < 0,001$), e o valor do ponto de corte igual ou maior do que 8 dias com melhor performance, com sensibilidade de 63,9% e especificidade de 74,7 na predição de rejeição. (GRÁFICO 1).

Gráfico 1 – Curva ROC de predição de tempo de FTE para rejeição

Os segmentos diagonais são produzidos por empates.

Área	Erro Padrão	Sig. assintótica	Intervalo de Confiança 95 Assintótico	
			Limite inferior	Limite superior
0,736	0,048	0,000	0,643	0,830

5.2- Características dos grupos

Dos 117 pacientes com FTE, 43 (37,4%) tiveram tempo de duração da FTE superior ou igual a 8 dias (grupo FTE \geq 8 dias ou FTE prolongada) e 74 pacientes (62,6%) tiveram duração da FTE menor que 8 dias (grupo FTE < 8 dias ou FTE curta) (TABELA 5).

A tabela 5 mostra que o grupo que evoluiu com FTE foi constituído por receptores que estavam há mais tempo em diálise antes do transplante (mediana de 51 meses), quando comparados ao grupo que evoluiu com FIE (mediana 37 meses, $p=0,01$) e ao grupo que evoluiu com FLE (mediana 35 meses, $p=0,001$).

TABELA 5 - Características dos receptores em relação aos grupos (continua)

Variável*	FIE N=43	FLE N=28	FTE N=117	FTE < 8 dias N=74	FTE \geq 8 dias N=43
Idade (anos)	51 (43-60)	47 (38-56,5)	49 (38-58)	49,5 (38,5-58)	47 (36-57)
Idoso (\geq60 anos)	11 (25,6)	4 (14,3)	24 (20,5)	14 (19,4)	9 (20,9)
Sexo (masculino)	25 (58,1)	23 (82,1)	74 (63,2)	47 (65,3)	25 (58,1)
IMC (kg/m²)	24,1 (20,5-26,6)	24,2 (20,9-27,8)	23,5 (20,4-27,7)	24,0 (30,3-28,2)	22,7 (20,4-27,7)
Etiologia DRC					
<i>Hipertensão</i>	5 (11,6)	5 (17,9)	15 (12,8)	8 (11,1)	7 (16,3)

<i>Diabetes</i>	5 (11,6)	2 (7,1)	22 (18,8)	13 (18,1)	9 (20,9)
<i>DRPAD</i>	25 (58,1)	15 (53,6)	59 (50,4)	6 (8,3)	1 (2,3)
<i>GN</i>	4 (9,3)	4 (14,3)	14 (12)	8 (11,1)	5 (11,6)
<i>Indeterminada</i>	18 (41,9)	13 (46,4)	58 (49,6)	36 (50)	21 (48,8)
TRS - HD	39 (90,7)	25 (89,3)	111 (94,9)	69 (95,8)	40 (93)
Tempo em diálise (meses)	37 (21-60)	35 (20,5-46)	51 (34-84) [#]	47,5 (33-72,5)	53 (38-89) [#]
Tx preemptivo	2 (4,7)	1 (3,6)	0 (0) [¶]	0 (0)	0 (0)
PRA classe I	12,26±27,21	8,11±17,52	11,12±22,31	10±21,23	11,76±23,42
PRA classe II	10,63±24,53	6,74±16,67	3,06±10,78	3,91± 13,12	1,8± 5,28
Nº mismatch	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (3-4)	3 (2-4)	4(3-4) ^{#β}
DSA pré tx	2 (4,8)	2 (7,1)	9 (8,0)	4 (5,7)	4 (9,8)
Comorbidades					
<i>Hipertensão</i>	39 (90,7)	27 (96,4)	111 (94,9)	67 (93,1)	42 (97,7)
<i>Diabetes</i>	8 (18,6)	5 (17,9)	26 (22,2)	16 (22,2)	10 (23,3)
<i>DAC</i>	6 (14)	3 (10,7)	12 (10,3)	6 (8,3)	5 (11,6)

* Variáveis categóricas expressas em número absoluto (percentagem válida); variáveis contínuas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico)
 DRC: doença renal crônica; DRPAD: doença renal policística autossômica dominante; GN: glomerulonefrite; Tx: transplante; PRA: painel de reatividade de anticorpos; DSA: anticorpo contra doador; DAC: doença arterial coronariana

[#] p<0,005 vs. FIE e FLE [¶] p<0,05 vs. FIE ^β p<0,05 vs. FTE<8 dias

Comparando-se o grupo FTE ao grupo FIE, seus doadores eram mais velhos (mediana 48 vs. 36 anos, p<0,001), mais idosos (12,8% vs. 2,3%, p<0,05), com maior creatinina no momento da captação (1,2 vs. 0,94 mg/dL, p=0,02) e com critério expandido (25,9% vs. 5,1%, p=0,006) (TABELA 6).

TABELA 6 - Características dos doadores em relação aos grupos

Variável*	FIE N=43	FLE N=28	FTE N=117	FTE < 8 dias N=74	FTE ≥ 8 dias N=43
Idade doador (anos)	36 (27-47)	47,5 (36-57,5) [§]	48 (38-56) ^π	46 (36-55,5)	51 (42-56) ^π
Doadores idosos (≥60 anos)	1 (2,3)	6 (21,4) [¶]	15 (12,8) [¶]	10 (13,9)	5 (11,6)
Doador múltiplos órgãos	29 (96,7)	18 (78,3) [¶]	84 (85,7)	48 (84,2)	34 (87,2)
Comorbidade doador – Diabetes	0 (0)	0 (0)	3 (2,6)	1 (1,4)	2 (4,7)
Creatinina doador (mg/dL)	0,94 (0,7-1,1)	1,1 (0,76-1,5)	1,2 (0,74-1,7) [¶]	1,3 (0,9-1,85)	1,2 (0,7-1,65)
IRA doador	3 (7)	6 (21,4)	43 (36,8) [#]	24 (33,3)	18 (41,9)
Critério expandido	2 (5,1)	8 (28,6) [¶]	29 (25,9) [¶]	14 (20,3)	14 (34,1)
Sepse	19 (44,2)	8 (28,6)	49 (41,9)	31 (43,1)	16 (37,2)
Uso de amins	24 (55,8)	19 (67,9)	71 (60,7)	42 (58,3)	28 (65,1)
PCR doador	6 (20)	0 (0) [¶]	10 (10,2)	9 (15,8)	1 (2,6) ^β
Diurese doador (ml/Kg/h)	1,5 (1,29-2,49)	1,5 (1-2)	1,2(0,8-1,86) [¶]	1,2 (0,86-2)	1,2 (0,6-1,8)

* Variáveis categóricas expressas em número absoluto (percentagem válida); variáveis contínuas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico)

IRA: insuficiência renal aguda; DM: diabetes mellitus; PCR: parada cardiorespiratória

[§] p<0,005 vs. FIE [¶] p<0,05 vs. FIE ^π p<0,001 vs. FIE ^β p<0,05 vs. FTE<8 dias

[#] p<0,005 vs. FIE e FLE

Os receptores do grupo FTE tiveram enxerto com TIF significativamente maior em relação ao grupo FIE (mediana 17 horas vs. 14,5 horas, p<0,001) e os níveis séricos de tacrolimus 2 (aos 7 dias do início do uso da medicação) e 3 (aos 10 dias do início do uso da medicação) foram

significativamente menores. Estes receptores também evoluíram com mais anúria e necessitaram mais de transfusão de concentrado de hemácias no POI (TABELA 7).

O grupo FTE também apresentou maior tempo de internação tanto em CTI (mediana 2 dias) quanto hospitalar (mediana 20 dias) quando comparado aos grupos FIE (mediana 1 dia para CTI, $p=0,001$; mediana 7 dias para internação hospitalar, $p<0,001$) e FLE (mediana 1 dia para CTI, $p=0,003$; mediana 10 dias para internação hospitalar, $p<0,001$) (TABELA 7).

TABELA 7 - Características relacionadas ao transplante nos grupos (continua)

Variável *	FIE N=43	FLE N=28	FTE N=117	FTE < 8 dias N=74	FTE ≥ 8 dias N=43
TIF (horas)	14,5 (12-17)	15,9 (12,4-21,5)	17 (14-22) ^π	16,55 (14,25-22,15)	18,3 (14-22) [§]
Tempo internação CTI (dias)	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3) [#]	2 (1-2)	2 (1-4) [#]
Tempo internação hospitalar (dias)	7 (6-9)	10 (8-17,5) [§]	20 (15-26) [#]	16 (12,5-22)	25 (23-53) ^{#α}
Número sessões HD	0 (0-0)	1 (1-1)	3 (2-5)	2 (1-3)	6 (5-10) ^β
Reabordagem 24h	1 (2,3)	3 (10,7)	16 (13,7) [¶]	7 (9,7)	9 (20,9)
Creatinina POI (mg/dL)	5,85 (5-8,35)	8,4 (6,86-10,8) [§]	8,16 (6,39-10,0) ^π	7,65 (5,7-9,45)	9,11 (6,5-11,2)
Anúria POI	1 (2,4)	0 (0)	36 (33) ^π	23 (37,8)	12 (30)
Transfusão POI	3 (7)	2 (7,1)	26 (22,2) [¶]	16 (22,2)	10 (23,3)
Hb pré tx (mg/dL)	12,7 (11,7-14,2)	12,2 (11,25-14)	12,2 (11,1-13,4)	12,1 (10,9-13,3)	12,5 (11,2-13,4)

Hb à alta (mg/dL)	9,9 (9,1-11,3)	9,8 (8-11,1)	8 (7,2-8,9) [#]	8 (7,2-9,1)	8,1 (7,5-8,7)
Indução ATG	6 (14,3)	5 (17,9)	17 (14,8)	10 (14,3)	6 (14)
IMS inicial TAC-MYF-PRED	39 (90,7)	27 (96,4)	104 (88,9)	66 (91,7)	37 (86)
IMS inicial CSA-MYF-PRED	3 (70)	1 (3,6)	11 (10,3)	5 (6,8)	6 (14)
Nível de tacrolimus (ng/dL)					
<i>Nível 1</i>	21,04±47,48	11,5±8,31	10,95±6,41	11,29±6,29	10,52± 6,59
<i>Nível 2</i>	16,66±8,37	11,86±6,57 [¶]	10,93±6,02 ^π	11,24±6,45	10,39± 6,32
<i>Nível 3</i>	16,65±8,85	13,16±6,5 [¶]	10,37±5,66 ^{πΔ}	11,03±6,37	9,03± 3,84
Uso de ATB infecção	2 (4,8)	6 (22,2) [¶]	49 (42,2) ^π	21 (29,2)	28 (65,1) ^α

* Variáveis categóricas expressas em número absoluto (percentagem válida); variáveis contínuas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) TIF: tempo de isquemia fria; CTI: centro de terapia intensiva; Hb: hemoglobina; Tacro: tacrolimus; ATB: antibiótico; hosp.: hospitalar; CMV: citomegalovírus

[#] p<0,005 vs. FIE e FLE [§] p<0,005 vs. FIE [¶] p<0,05 vs. FIE ^Δ p<0,05 vs. FLE
^π p<0,001 vs. FIE ^α p<0,001 vs. FTE<8 dias ^β p<0,05 vs. FTE<8 dias

Na comparação entre os pacientes do grupo FTE ≥ 8 dias e FTE < 8 dias, os primeiros apresentaram maior tempo de internação hospitalar (mediana 25 dias vs 16 dias, p<0,001), maior número de sessões de diálise no pós transplante (mediana 6 vs. 2 dias, p<0,001) (TABELA 7), maior número de mismatches (p=0,012) (TABELA 5). Porém, o grupo FTE ≥ 8 dias teve menor número de doadores que tiveram PCR revertida prévia à captação (TABELA 6).

Em relação aos grupos FLE e FIE, o grupo FTE ≥ 8 dias apresentou receptores com maior tempo de diálise antes do transplante (mediana 53 dias vs. 35 dias, p<0,005; vs. 37 dias,

$p < 0,005$, respectivamente), maior número de mismatches HLA (mediana 4 vs. 3, $p < 0,005$ para ambos) (TABELA 5) além de maior tempo de internação em CTI (mediana 2 dias vs. 1 dia, $p < 0,005$) e hospitalar (mediana 25 dias vs. 10, $p < 0,005$; vs. 7 dias, $p < 0,005$, respectivamente) (TABELA 7).

O grupo FTE ≥ 8 dias teve doadores mais velhos em comparação ao grupo FIE (mediana 51 anos vs. 36 anos, $p < 0,001$) (TABELA 6).

Analisando-se agora o grupo FLE, vê-se que seus receptores foram semelhantes aos receptores do grupo FIE em relação às características demográficas e clínicas (TABELA 5). Entretanto, vê-se que o grupo FLE apresentou doadores mais velhos (mediana 47,5 anos vs. 36 anos, $p < 0,005$) e com maior número de doadores idosos (6 vs. 1, $p < 0,05$) e critério expandido (8 vs. 2, $p < 0,05$) em relação ao grupo FIE (TABELA 6), além de menores níveis séricos de tacrolimus ($p < 0,05$) (TABELA 7).

5.3 - Fatores associados a FTE – análise multivariada

Oito variáveis entraram no modelo multivariado (TABELA 8), estabelecendo-se os seguintes pontos de corte para as variáveis abaixo, após análise na curva ROC:

- TIF $\geq 14,5$ horas
- Idade do doador ≥ 39 anos
- Tempo de TRS $\geq 45,5$ meses

Fatores de risco associados a FTE: tempo em TRS do receptor antes do transplante maior ou igual a 45,5 meses, presença de IRA no doador no momento da captação dos órgãos, idade do doador maior ou igual a 39 anos, receptor anúrico no POI, necessidade de transfusão de concentrado de hemácias no POI e tempo de isquemia fria maior ou igual a 14,5 horas (TABELA 8).

TABELA 8 - Análise multivariada para avaliação de risco de FTE

Variáveis	OR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
IRA no doador	4,003	1,810	8,853	< 0,001*
Idade doador ≥ 39 anos	3,417	1,813	6,439	< 0,001*
Anúria POI	3,351	1,825	10,800	0,001*
Transfusão POI	2,771	1,376	10,336	0,015*
Tempo TRS ≥ 45,5 meses	2,488	1,355	4,567	0,003*
TIF ≥ 14,5 horas	2,231	1,186	4,195	0,045*
Reabordagem até 24 horas	2,653	,850	8,283	0,072
Número de mismatches – Variável contínua	0,894	0,368	5,235	0,401

Regressão logística, entrada em bloco, forçada

*Variáveis com p < 0,05

IRA: insuficiência renal aguda; POI: pós operatório imediato; TRS: terapia renal substitutiva; TIF: tempo de isquemia fria

5.4 – Fatores associados a FTE prolongada – análise multivariada

Seis variáveis entraram no modelo multivariado, após avaliação de colinearidade. Ao final, apenas o número de mismatches se associou significativamente com a ocorrência de FTE prolongada (≥ 8 dias) – TABELA 9.

TABELA 9 - Análise multivariada para avaliação de risco de FTE prolongada

Variáveis	B	OR	IC 95%		p
			Inferior	Superior	
Número mismatches	0,413	1,512	1,037	2,203	0,032*
IRA doador	0,109	1,116	,515	2,416	0,781
Creatinina POI	0,026	1,026	,899	1,173	0,700
Idade doador	0,018	1,018	,982	1,055	0,330
Tempo TRS meses	0,007	1,007	,998	1,016	0,117
Critério expandido	-0,126	,882	,332	2,341	0,800

Regressão COX com entrada em bloco

*estatisticamente significativo (p < 0,05)

IRA: insuficiência renal aguda; POI: pós operatório imediato; TRS: terapia renal substitutiva

5.5- Desfechos principais

As tabelas 10, 11 e 12 mostram a relação entre o padrão de função do enxerto no pós-operatório e os principais desfechos avaliados (óbito, perda de enxerto e rejeição aguda), no período de 3 anos de seguimento. Nesta análise vê-se que pacientes que desenvolveram FIE apresentaram a mesma taxa de mortalidade e mesma taxa de perda de enxerto, em relação aos que evoluíram com FLE ou FTE (TABELAS 10 e 11). Entretanto, tiveram significativamente menor incidência de rejeição (11,6% vs. 31,6% - $p=0,011$) do que o grupo FTE (TABELA 13). Já os pacientes que apresentaram FLE não tiveram diferença destes mesmos desfechos em relação aos outros dois grupos (FIE e FTE), $p>0,05$ (TABELAS 10, 11, 12).

Na divisão do grupo FTE em relação à sua duração, se ≥ 8 dias ou menor, não houve diferença entre as taxas de mortalidade e perda de enxerto, mas o grupo FTE ≥ 8 dias teve maior incidência de rejeição aguda em relação aos demais grupos (FIE, FLE e FTE <8 dias). Além disso, o grupo FTE < 8 dias, apresentou taxas de rejeição semelhantes aos grupos FLE e FIE (TABELA 12).

TABELA 10 – Óbito e sobrevida de pacientes nos grupos (continua)

Variáveis	1 ano		2 anos		3 anos	
	Óbitos (n)	Sobrevida (%)	Óbitos (n)	Sobrevida (%)	Óbitos (n)	Sobrevida (%)
Geral	16	91,5	20	89,4	21	88,8
FIE	3	93	4	90,7	5	88,4
FLE	1	94,4	3	87,4	3	87,4
FTE	12	89,7	13	88,9	13	88,9
<i>FTE < 8 dias</i>	5	93,2	6	91,9	6	91,9
<i>FTE ≥ 8 dias</i>	7	83,7	7	83,7	7	83,7
	p		p		p	
FIE vs. FTE	0,528		0,742		0,927	
FLE vs. FTE	0,266		0,952		0,952	
FLE vs. FIE	0,543		0,845		0,905	

FTE\geq8d vs. FIE	0,166	0,312	0,505
FTE\geq8d vs. FLE	0,092	0,486	0,486
FIE vs. FTE$<$ 8 d	0,953	0,743	0,503
FLE vs. FTE$<$ 8 d	0,541	0,588	0,588
FTE$<$8d vs. FTE\geq 8 dias	0,244	0,244	0,244

Testes qui-quadrado de Pearson

FIE: função imediata do enxerto; FLE: função lenta do enxerto; FTE: função tardia do enxerto

TABELA 11 – Perda e sobrevida do enxerto nos grupos

Variáveis	1 ano		2 anos		3 anos	
	Perda (n)	Sobrevida (%)	Perdas (n)	Sobrevida (%)	Perdas (n)	Sobrevida (%)
Geral	9	95,2	18	90,4	19	89,9
FIE	1	97,6	2	93,0	5	88,4
FLE	0	100	1	96,4	3	87,4
FTE	8	93,2	6	88,0	13	88,9
FTE < 8 dias	4	94,6	3	90,5	6	91,9
FTE\geq8 dias	4	90,7	3	83,7	7	83,7
		p		p		p
FIE vs. FTE		0,272		0,364		0,364
FLE vs. FTE		0,155		0,190		0,464
FLE vs. FIE		0,416		0,543		0,979
FTE\geq8d vs. FIE		0,158		0,166		0,166
FTE\geq8d vs. FLE		0,093		0,092		0,244
FIE vs. FTE$<$ 8 d		0,974		0,953		0,953
FLE vs. FTE$<$ 8 d		0,253		0,215		0,215
FTE$<$ 8 d vs. FTE\geq 8 dias		0,274		0,244		0,244

Testes qui-quadrado de Pearson

* estatisticamente significativo

FIE: função imediata do enxerto; FLE: função lenta do enxerto; FTE: função tardia do enxerto

TABELA 12 – Incidência de rejeição aguda em 6 meses nos grupos

Variáveis n (%)	N=50	Incidência de rejeição aguda (%)	Sobrevida livre de rejeição (%)	P
FIE	5	11,6	88,4	
FLE	8	28,6	71,4	
FTE	37	31,6	68,4	
<i>FTE < 8 dias</i>	13	17,6	81,9	
<i>FTE ≥ 8 dias</i>	24	55,8	44,2	
FIE vs. FTE				0,011*
FLE vs. FTE				0,754
FLE vs. FIE				0,071
FTE≥8d vs. FIE				0,000*
FTE≥8d vs. FLE				0,031*
FIE vs. FTE < 8 dias				0,131
FLE vs. FTE < 8 dias				0,560
FTE < 8d vs. FTE ≥ 8d				0,015*

Testes qui-quadrado de Pearson/Teste post hoc: U-Mann Whitney * estatisticamente significativo
 FIE: função imediata do enxerto; FLE: função lenta do enxerto; FTE: função tardia do enxerto

Avaliando-se a relação dos desfechos entre si, vê-se que rejeição se associou significativamente com óbito, mas não se associou com perda do enxerto. Ao mesmo tempo, perda do enxerto não se associou com óbito em 2 e 3 anos, mas sim com óbito em 1 ano. (TABELA 13)

TABELA 13 - Confrontamento entre desfechos principais em 1, 2 e 3 anos (continua)

		ÓBITO EM 1 ANO		
		N (%)	N (%)	P
		NÃO	SIM	
PERDA DE ENXERTO 1 ANO	SIM	6 (3,5)	3 (18,8)	0,006*
REJEIÇÃO 6 MESES	SIM	40 (23,3)	10 (62,5)	0,001*

		ÓBITO EM 2 ANOS		
		N (%)	N (%)	P
		NÃO	SIM	
PERDA DE ENXERTO 2 ANOS	SIM	15 (8,9)	3 (15)	0,383
REJEIÇÃO 6 MESES	SIM	38 (22,6)	12 (60)	< 0,001*

		ÓBITO EM 3 ANOS		
		N (%)	N (%)	P
		NÃO	SIM	
PERDA DE ENXERTO 3 ANOS	SIM	16 (9,6)	3 (14,3)	0,500
REJEIÇÃO 6 MESES	SIM	38 (22,8)	12 (57,1)	0,001*

* estatisticamente significativo

Avaliou-se também a relação dos níveis de tacrolimus dos receptores com episódios de rejeição aguda, encontrando-se que níveis mais baixos associaram-se a maior incidência deste desfecho (TABELA 14).

TABELA 14 - Rejeição aguda versus nível de Tacrolimus

Nível de tacrolimus (ng/dL), média±DP	Rejeição		P
	NÃO	SIM	
Nível 1	14,74±27,04	9,32±5,69	0,018*
Nível 2	13,33±7,43	9,67±5,08	0,003*
Nível 3	13,33±7,64	9,21±4,01	0,001*

Comparando-se os pacientes que desenvolveram o desfecho combinado FTE e rejeição com aqueles que só tiveram rejeição e aqueles que só tiveram FTE, vê-se que o número de óbitos foi maior no grupo com a combinação de desfechos, sendo esta diferença estatisticamente significativa nos 3 primeiros anos de seguimento. Não houve impacto sobre a perda de enxerto (TABELA 15).

TABELA 15 - Comparação entre os desfechos em relação à presença ou não de rejeição aguda

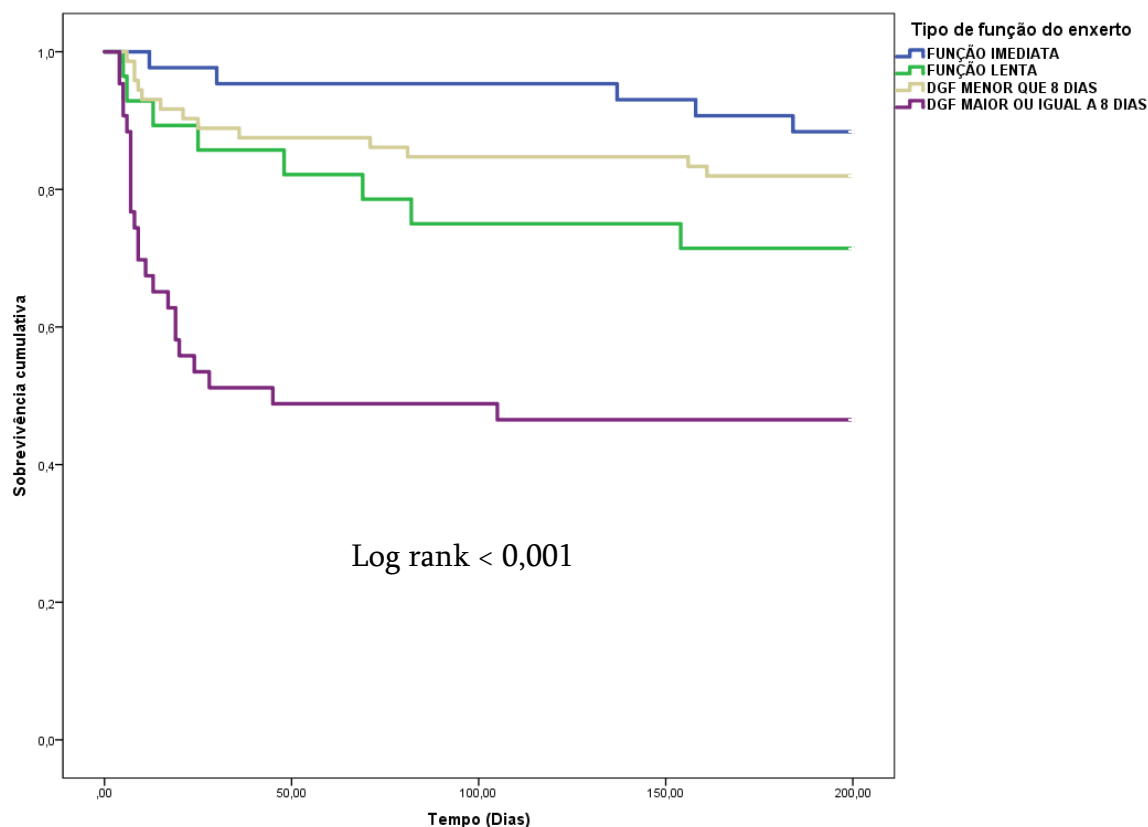
	FTE + Rejeição	FTE s/ rejeição	Rejeição s/ FTE	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
ÓBITO 1 ANO	8 (21,6)	4 (5,0)	2 (15,4)	0,023*
ÓBITO 2 ANOS	8 (21,6)	5 (6,3)	4 (30,8)	0,010*
ÓBITO 3 ANOS	8 (21,6)	5 (6,3)	4 (30,8)	0,010*
PERDA ENXERTO 1 ANO	5 (13,5)	3 (3,8)	0 (0,0)	0,079
PERDA ENXERTO 2 ANOS	7 (18,9)	7 (8,8)	0 (0,0)	0,109
PERDA ENXERTO 3 ANOS	7 (18,9)	7 (8,8)	0 (0,0)	0,109

Teste de Kruskal Wallis para variáveis ordinal com análise post hoc * estatisticamente significativo

5.5.1- Sobrevida livre de rejeição aguda

Somente na análise do desfecho rejeição aguda, os pacientes com FTE prolongada tiveram pior sobrevida livre de rejeição em relação aos demais grupos (GRÁFICO 2). Apesar de pior sobrevida sem rejeição dos pacientes do grupo FLE em relação aos grupos FIE e FTE curta, esta diferença não foi estatisticamente significativa (TABELA 12).

Gráfico 2 – Sobrevida livre de rejeição



DGF: delayed graft function

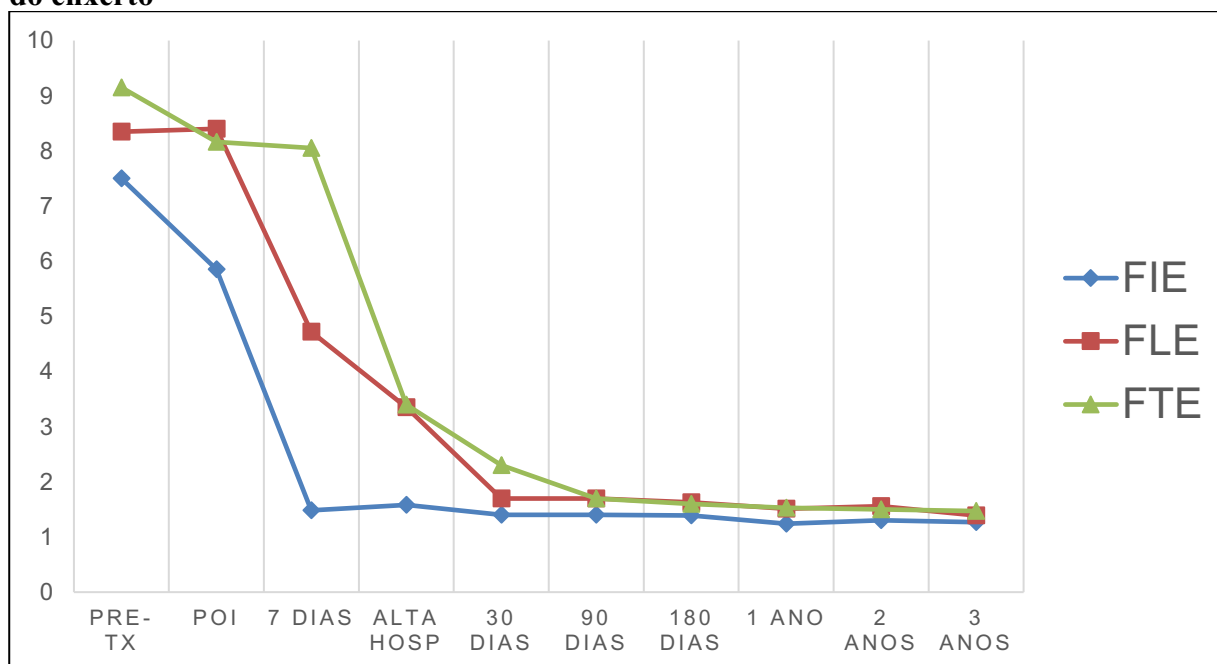
5.5.2- Função renal

O grupo de pacientes que evoluiu com FTE apresentou maiores valores de creatinina sérica após o transplante em relação aos pacientes que evoluíram com FIE e esta diferença foi estatisticamente significativa até 1 ano de seguimento. Já em relação ao grupo que evoluiu com FLE, a creatinina sérica foi maior no grupo FTE apenas no sétimo e trigésimo DPO. Ao final do segundo ano de seguimento, porém, o grupo FTE teve função renal estatisticamente semelhante a todos os outros grupos. O mesmo ocorrendo ao final do seguimento de 3 anos (TABELA 16 e GRÁFICO 3)

TABELA 16 – Valores de creatinina sérica em relação aos padrões de função do enxerto

Creatinina sérica (mg/dL) mediana	FIE	FLE	FTE	P FTE vs. FIE	P FTE vs. FLE
Pré tx	7,50 (5,9-9,4)	8,35 (6,6-10,8)	9,15 (6,8-11,0)	0,003*	NS
POI	5,85 (5-8,3)	8,40 (6,9-10,8)	8,16 (6,4-10,0)	<0,001*	NS
7 dias	1,48 (1,2-1,7)	4,72 (3,2-6,5)	8,05 (5,7-10,5)	< 0,001*	<0,001*
Alta hosp	1,58 (1,27-2,38)	3,35 (2,3-4,2)	3,40 (2,3-4,9)	< 0,001*	NS
30 dias	1,40 (1,1-1,8)	1,70 (1,4-2,38)	2,30 (1,6-3,1)	< 0,001*	0,012*
90 dias	1,40 (1,2-1,8)	1,7 (1,4-2,3)	1,7 (1,3-2,3)	0,006*	NS
180 dias	1,39 (1,2-1,7)	1,63 (1,3-2,4)	1,60 (1,3-2,2)	0,003*	NS
1 ano	1,24 (1,0-1,79)	1,51 (1,2-2,47)	1,53 (1,2-2,2)	0,031*	NS
2 anos	1,30 (1,0-1,6)	1,56 (1,13-2,2)	1,50 (1,16-1,98)	NS	NS
3 anos	1,27 (1,1-1,5)	1,39 (1,01-1,9)	1,47 (1,1-1,92)	NS	NS

POI: pós operatório imediato *estatisticamente significativo NS: não significativo

Gráfico 3 – Curvas de evolução da creatinina sérica de acordo com os padrões de função do enxerto

Pré tx: pré transplante; POI: pós operatório imediato; hosp: hospitalar

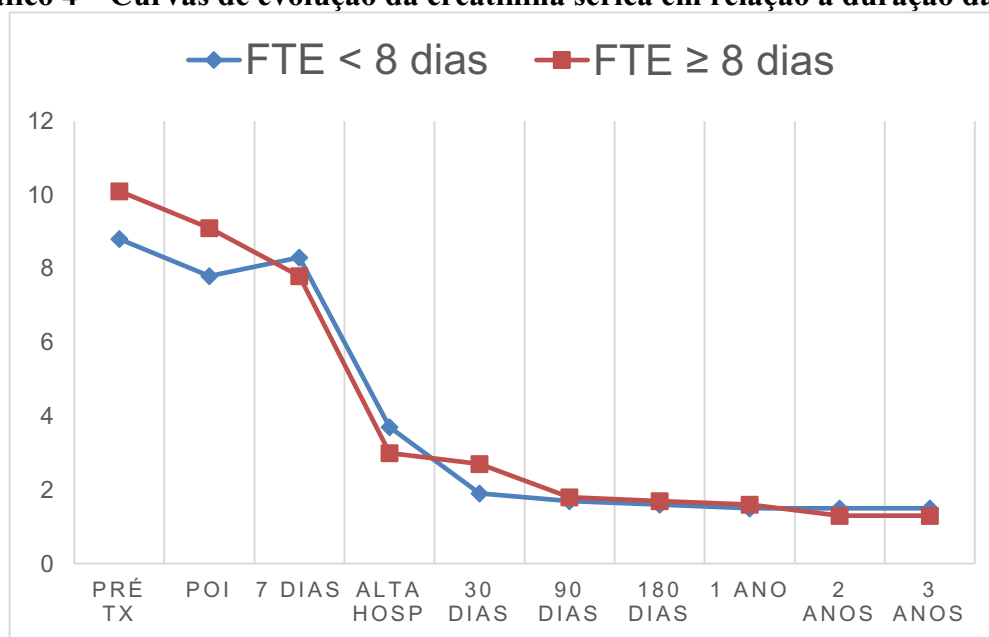
A tabela 17 compara os valores de creatinina sérica de acordo com as durações da FTE. Somente a creatinina após 30 dias de transplante foi estatisticamente diferente, sendo que os pacientes com FTE prolongada apresentaram pior função renal neste período (TABELA 17).

TABELA 17 – Valores de creatinina sérica em relação à duração da FTE

Creatinina sérica (mg/dL) mediana	FTE < 8 dias	FTE ≥ 8 dias	P
Pré transplante	8,8 (6,8-10,8)	10,1 (6,9-12,1)	NS
POI	7,8 (6,3-9,5)	9,1 (6,5-11,2)	NS
7 dias	8,3 (5,7-10,8)	7,8 (5,3-10)	NS
Alta hospitalar	3,7 (2,3-4,9)	3,0 (2,2-4,6)	NS
30 dias	1,9 (1,5-2,7)	2,7 (1,8-3,4)	0,004*
90 dias	1,7 (1,3-2,3)	1,8 (1,3-2,5)	NS
180 dias	1,6 (1,3-2,2)	1,7 (1,3-2,2)	NS
1 ano	1,5 (1,2-2,15)	1,6 (1,6-1,2)	NS
2 anos	1,5 (1,1-2,1)	1,3 (1,2-1,9)	NS
3 anos	1,5 (1,1-2,0)	1,3 (1,0-1,8)	NS

O gráfico 4 mostra a curva de evolução da creatinina sérica ao longo do seguimento de 3 anos e pode-se notar a grande semelhança no padrão das curvas dos grupos FTE prolongada e FTE curta (GRÁFICO 4).

Gráfico 4 – Curvas de evolução da creatinina sérica em relação à duração da FTE



Pré tx: pré transplante; POI: pós operatório imediato; hosp: hospitalar

6- DISCUSSÃO

6.1 Incidência de FTE

Há grande variabilidade nas incidências relatadas de FTE nos vários estudos já publicados. Recentemente, o registro norte-americano avaliou os desfechos de 29.598 transplantes renais pareados para doador semelhante e identificou apenas um caso de transplante em que houve FTE (GILL, 2016). Por outro lado, um estudo retrospectivo multicêntrico realizado no Brasil relatou incidência de FTE de 55,6% (AZEVEDO, 2005). Mais recentemente, estudos unicêntricos encontraram incidências ainda mais elevadas (HELFER, 2019; MARQUES, 2013). Aparentemente, esta grande variabilidade mundial resulta principalmente das diferenças das taxas relatadas pelos registros de transplantes, alguns incluindo doadores com coração batendo e outros com coração parado, além da ambiguidade da definição de FTE (MATAS, 2014). No presente estudo, a incidência de FTE foi significativamente maior que a média observada nos Estados Unidos porém semelhante a valores relatados em estudos anteriormente realizados no Brasil (MATAS, 2014; BRONZATTO, 2009; SANDES-FREITAS, 2015; HELFER, 2019; MARQUES, 2013).

Por tratar-se de estudo retrospectivo, o presente trabalho não permite identificar as causas deste achado, porém, podemos especular que esta elevada incidência esteja relacionada às características e aos cuidados prestados aos doadores, à demora na notificação de morte encefálica, às técnicas de captação e ao tempo de conservação dos órgãos, conforme já constatado por outros autores (BAPTISTA, 2013; SANDES-FREITAS, 2015).

6.2 Fatores associados a FTE e à sua duração

FTE tem sido associada a inúmeros fatores de risco. Em 2010, Irish e cols., analisando registros de mais de 20 mil pacientes, descreveram cinco fatores de risco principais: TIF, creatinina do doador na captação, IMC do receptor, rins de doadores com critério expandido e idade do

doador maior ou igual a 16 anos. Sugeriram ainda que para cada 1 hora de aumento no TIF, eleva-se o risco de desenvolver FTE em 4%, ou seja, para um TIF de 10 horas, a chance de FTE aumenta em aproximadamente 50% (IRISH, 2010).

O presente estudo analisou que TIF com duração superior a 14,3 horas pode prever FTE. Realmente, TIF tem sido relatado como um dos fatores de risco chave para FTE, por contribuir para a intensidade do estresse oxidativo na reperfusão, com liberação de radicais livres de oxigênio e liberação de citocinas inflamatórias que perpetuam a injúria renal (MCLAREN, 1999).

Estudo publicado avaliou 7.542 receptores de transplantes de doador falecido e também constataram que TIF de 14 horas ou mais aumentou o risco de FTE e este efeito foi mais importante entre aqueles com doadores mais velhos, havendo uma interação significativa entre TIF, idade do doador e perda de enxerto ($p=0,03$) (WONG, 2017).

Irish e cols. também notaram que, com o tempo, a importância da função renal do doador tem aumentado enquanto a importância dos fatores de risco imunológicos tem reduzido, provavelmente devido à melhora dos protocolos de imunossupressão utilizados. No presente estudo foram encontrados fatores de risco para FTE relacionados à função renal do doador (creatinina de captação na análise univariada e presença de IRA na análise multivariada), mas também, fatores ligados ao receptor. Além do tempo aumentado de TRS prévio ao transplante, já relatado na literatura como fator de risco para FTE (ACETO, 2019; ALFHAUSER JR, 2018), destaca-se a ausência de diurese e transfusão de hemácias no POI.

A função inicial do enxerto pode ir de total anúria ou necrose tubular aguda não oligúrica, a recuperação lenta da função e a rápida e imediata função. Os termos necrose tubular aguda e FTE são frequentemente usados para definir a mesma desordem, embora o primeiro seja um diagnóstico histológico e o último, clínico (PERICO, 2004). A anúria no POI associada a FTE

pode então refletir o grau de injúria isquemia-reperusão sofrido pelo enxerto. Importante esta associação já poder ser notada tão precocemente, podendo ajudar predizer a ocorrência de FTE.

A necessidade de transfusão de hemácias no POI pode indicar maior sangramento do receptor durante o procedimento cirúrgico ou níveis de hemoglobina mais baixos em receptores sem tratamento adequado da anemia secundária à DRC. Porém, no presente estudo, os níveis de hemoglobina dos pacientes no pré transplante eram acima de 12mg/dL. Quanto ao impacto da transfusão, estudo retrospectivo avaliou seus efeitos no período peroperatório de receptores de transplantes renais com doador vivo e observou que a taxa de rejeição foi levemente maior nos pacientes que receberam transfusão de hemácias em comparação com aqueles que não receberam, apesar de não ser uma diferença estatisticamente significativa (TSUJIMURA, 2018).

O impacto da duração da diálise no período pré transplante na incidência de FTE, revelado no presente estudo como acima de 45,5 meses, é consistente com publicações prévias e pode ser explicado por vasos mais calcificados e pior função cardíaca, que são comumente observados entre receptores com exposição crônica à TRS (LE DINH, 2012; SALAZAR, 2016).

A literatura confirma o tempo prolongado de internação hospitalar nos pacientes que evoluem com FTE (FREELAND, 1999; SALAZAR, 2016). Isso provavelmente aumenta a chance de infecções e pode interferir no prognóstico, além de impactar economicamente.

Outro dado importante encontrado no presente estudo foi a associação entre nível sérico de inibidor de calcineurina e FTE na análise univariada. Esta associação também ocorreu em relação ao número de episódios de rejeição aguda. Em ambas as situações, os níveis séricos de tacrolimus foram significativamente mais baixos no grupo FTE quando comparados aos demais grupos. Estudos epidemiológicos prévios têm mostrado associação independente entre FTE e rejeição aguda, presumivelmente devido a uma redução da imunossupressão durante períodos de FTE (OJO, 1997; TROPFMANN, 1996; WU, 2015) . Este achado nos faz pensar na

importância da imunologia. Pacientes com níveis de imunossupressão mais baixos estariam mais propensos a desenvolver FTE e naturalmente, rejeição. Pode-se especular que os níveis mais baixos se devem à redução da dose da medicação pela equipe assistente em cenários de piora da função renal e suspeita de nefrotoxicidade pelos inibidores de calcineurina, em pacientes com FTE.

Na definição de FTE prolongada, Giral-classe e cols. determinaram o ponto de corte de 6 dias (GIRAL-CLASSE, 1998), outros, 14 dias (HELPER, 2019; LIM, 2019; FERNANDEZ-JUAREZ, 2002; MAREK, 2013), 15 dias (SANDES-FREITAS, 2015) e 12 dias (MARQUES, 2014). De comum entre a maioria destes estudos foi a definição de FTE prolongada de forma arbitrária, sem avaliação prévia da relação da duração com os desfechos. No presente estudo, o ponto de corte para FTE prolongada foi 8 dias, obtido na curva ROC, dando-se mais respaldo aos resultados encontrados.

Neste estudo, receptores com FTE com duração superior ou igual a 8 dias apresentaram na análise multivariada maior número de mismatches HLA, associando-se independentemente a esta variável. Sandes-Freitas e cols. também encontraram que o número de mismatches HLA associou-se com FTE prolongada (SANDES-FREITAS, 2015). Este dado nos diz que fatores imunológicos podem estar implicados no prolongamento da FTE.

6.3 Função renal

Em relação à função renal, estudo brasileiro realizado por Salazar e cols. encontrou valores de creatinina à alta mais elevados no grupo de receptores que desenvolveu FTE em relação ao grupo sem FTE (SALAZAR, 2016), mas não foi analisada a função em 1 ano.

Uma análise retrospectiva de mais de 105.000 transplantes renais realizados entre 1988 e 1998 identificou que a função renal no primeiro ano após transplante é uma das variáveis mais importantes influenciando a sobrevida do enxerto a longo prazo. Creatinina sérica superior a

1,5mg/dL em 6 meses e 1 ano, e variação da creatinina maior ou igual a 0,3mg/dL dentro de 1 ano foram associados com redução da sobrevida do enxerto em 5 anos (HARIHARAN, 2002).

O presente estudo mostrou que o grupo com FTE apresentou valores mais altos de creatinina sérica em relação ao grupo FIE desde o POI até o final do primeiro ano de seguimento. No final de 3 anos, porém, não houve diferença estatística entre os grupos em relação à função renal.

Marek e cols. analisaram pacientes com FTE e sugeriram que aqueles pacientes com tempo em diálise superior a 14 dias, após o transplante, tinham pior função renal em 1 ano (MAREK, 2013), dado corroborado no presente estudo, porém com duração da FTE superior a 8 dias.

6.4 Impacto da FTE prolongada na incidência de rejeição aguda e na sobrevida de pacientes e enxertos

Alguns estudos observacionais retrospectivos mostram que a incidência de rejeição aguda é maior no grupo com FTE prolongada (SANDES-FREITAS, 2015; GIRAL-CLASSE, 1998; JAYARAM, 2012; FERNANDEZ-JUAREZ, 2002; LIM, 2019) em comparação aos grupos sem FTE ou com FTE de duração mais curta, corroborando os dados do presente estudo. Entre eles, a mediana considerada ponto de corte para FTE prolongada foi 14 dias.

Weber e cols. concluíram, após análise de 417 receptores de transplante doador falecido, que FTE é fator de risco independente para rejeição aguda em 1 ano (sem qualquer perda de enxerto neste período), resultado também encontrado no estudo de Wu e cols. (WEBER, 2015; WU, 2018).

Ainda em relação à incidência de rejeição aguda nos pacientes com FTE prolongada, alguns autores têm apontado que a realização de biópsias protocolares nestes receptores pode aumentar o diagnóstico de rejeição (GIRAL-CLASSE, 1998). De fato, os pacientes com FTE prolongada do presente estudo foram submetidos a biópsias durante o período de não funcionamento do

enxerto, o que pode ter superestimado a incidência de rejeição aguda histológica neste grupo. Porém, as rejeições clínicas também foram consideradas, o que poderia reduzir este viés.

Alguns autores sugerem também que, na ausência de rejeição aguda, FTE não leva a piores desfechos (TROPDMANN, 1995). De fato, nesta presente coorte, rejeição aguda foi associada a óbito quando sozinha ou acompanhada de FTE. Pacientes sem rejeição, mas com FTE, não tiveram impacto na sua sobrevida.

A relação entre FTE e rejeição é explicada por estudos experimentais. Estes sugerem que a lesão de isquemia-reperfusão pode causar aumento da expressão de moléculas MHC classe I e II, fenômeno associado a acúmulo de células inflamatórias e liberação de citocinas, aumentando assim o risco de rejeição aguda (TROPDMANN, 1995; PERICO, 2004).

Na avaliação da sobrevida do paciente, estudo publicado em 2012, mostra que FTE prolongada (com necessidade de 2 ou mais sessões de diálise) foi associada a risco aumentado para morte (JAYARAM, 2012). Porém, quando considerados apenas óbitos com enxerto funcional, os resultados entre os grupos foi similar.

Sandes-Freitas e cols. também constataram que FTE prolongada associa-se com sobrevida inferior de paciente em 1 ano. Na análise multivariada, FTE prolongada foi fator de risco independente para óbito censurado por perda de enxerto e óbito em 1 ano, sendo que idade do receptor e história de HAS no doador foram fatores de risco (SANDES-FREITAS, 2015).

O presente estudo não encontrou relação entre FTE prolongada e sobrevida do paciente, diferentemente dos estudos citados anteriormente, porém, Helfer e cols., em estudo de coorte com alta incidência de FTE (69%) também não viram impacto da FTE prolongada na sobrevida dos pacientes até seis anos após o transplante (HELFER, 2019).

Avaliando a sobrevida dos enxertos, seis estudos, com mediana de tempo de seguimento de 8 anos, constataram que a sobrevida do enxerto foi inferior nos receptores com FTE prolongada (FERNANDEZ-JUAREZ, 2002; SANDES-FREITAS, 2015; GIRAL-CLASSE, 1998; JAYARAM, 2012; HELFER, 2019; LIM, 2019). Entretanto, Fernandez e cols., quando censuraram a perda de enxerto para os enxertos nunca funcionantes, não encontraram diferença na sobrevida entre os grupos (FERNANDEZ-JUAREZ, 2002). Jayaram e cols. não encontraram diferença na sobrevida do enxerto entre os grupos com apenas uma sessão de diálise após transplante e o grupo com necessidade de mais de uma sessão de diálise (JAYARAM, 2012).

No presente estudo, mesmo encontrando-se relação entre FTE prolongada e rejeição, o que levaria a pensar em pior sobrevida do enxerto, não se observou este desfecho.

Entre as limitações do estudo destaca-se sua natureza retrospectiva, realização em centro único e a base de dados baseada em registros de prontuários, que podem ter erros inerentes a qualquer atividade humana. Apesar do pequeno número de pacientes incluídos no estudo, a alta incidência de FTE aumenta seu poder estatístico.

São necessários mais estudos que foquem em identificar outros potenciais fatores que interfiram na duração da FTE e seus desfechos. Intervenções clínicas que previnam ou reduzam a duração da FTE podem per si melhorar potencialmente os resultados de transplantes renais de receptores com risco de desenvolver FTE pós transplante.

7- CONCLUSÃO

1 - A incidência de FTE foi de 62,2%, valor semelhante ao encontrado em vários centros brasileiros mas 2 a 3 vezes ao encontrado em centros americanos ou europeus.

2 - FTE com mais de 8 dias de duração associa-se significativamente com rejeição aguda em 6 meses, não havendo associação da mesma com a mortalidade ou com a perda do enxerto.

3 – Receptor com tempo de diálise pré transplante maior ou igual a 45 meses e meio, com anúria e necessidade de transfusão no POI, idade do doador acima de 39 anos, presença de IRA no doador e TIF acima de 14,5 horas foram fatores de risco para FTE.

4 - O maior número de mismatches associou-se como fator de risco independente a FTE prolongada.

5- A função renal medida pela creatinina sérica foi pior no grupo FTE em relação ao grupo FIE somente no primeiro ano de seguimento.

Referências

1. Aceto P, Perilli V, Luca E, Salerno MP, Punzo G, Ceaichisciuc I, Cataldo A, Lai C, Citterio F, Sollazzi L. Perioperative-, Recipient-, and Donor-Related Factors affecting Delayed Graft Function in Kidney Transplantation. *Exp and Clin Transplant* (2019) 5: 575-579
2. Aitken E, Cooper C, Dempster N, McDermott M, Ceresa C, Kingsmore D. Delayed graft function is a syndrome rather than a diagnosis. *Exp Clin Transplant*. 2015 Feb;13(1):19-25.
3. Akkina SKCJ, Israni AK, et al. Similar outcomes with diferente rates of delayed graft function may reflect center practice, not center performance. *Am J Transplant*. 2009;9(6):1460–6
4. Azevedo LS, Castro MC, Monteiro de Carvalho DB, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc* 2005;37:2746-7.
5. Baptista AP, Silva HT Jr, Pestana JO. Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipients renal function. *J Bras Nefrol* 2013;35:289-98.
6. Boom H, Mallat MJK, de Fijter JW, et al: Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 58:859, 2000
7. Bronzatto EJ, da Silva Quadros KR, Santos RL, Alves-Filho G, Mazzali M. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc* 2009;41:849-51.
8. Decruyenaere P, Decruyenaere A, Peeters P, Vermassen F. A single-center comparison of 22 competing definitions of delayed graft function after kidney transplantation. [AnnTransplant](#).2016 Mar 15; 21(98):152-9. DOI: 10.12659/AOT.896117

9. Domínguez J, Lira R, Rebolledo R, Trancoso P, Aravena C, Ortiz M, Gonzalez R. Duration of delayed graft function is an important predictor of 1-year serum creatinine. *Transplant Proc* 2009;41:131-132
10. Fernandez-Juarez G, Marcén R, Pascual J, Teruel JL, Rivera ME, Villafruela JJ, et al. Prolonged delayed graft function decreases graft survival in transplant patients taking cyclosporine. *Transplant Proc.* 2002;34(1):338-9. PMID: 11959314.
11. Freeland SJ, Shoskes DA. Economic impact of delayed graft function and suboptimal kidneys. *Transplant Reviews* 1999;13:23-30
12. Gill J, Dong J, Rose C, Gill JS. The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function. *Kidney Int* 2016;89:1331-6.
13. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int.* 1998;54:972–978
14. Hall IE, Reese PP, Doshi MD, Weng FL. Delayed graft function phenotypes and 12-month kidney transplant outcomes. *Transplantation* 2017; 8 (101):1913-1923
15. Hariharan S, Mc Bride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311–318
16. Helfer MS, Pompeo J, Costa O, Vicari A, Ribeiro A, Manfro R. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *Braz J Nephrol.* 2019;41(2):231-241 doi: 10.1590/2175-8239
17. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F, Gonçalves LF, Manfro RC. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. *Transplant Proc* 2014;46:1727-9

18. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. Arisk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010; 10(10):2279-2286.
19. Jayaram D, Kommareddi M, Sung RS, Luan FL. Delayed graft function requiring more than one-time dialysis treatment is associated with inferior clinical outcomes. *Clin Transplant.* 2012;26(4):E536-E543. DOI: 10.1111.
20. Johnston O, O'Kelly P, Spencer S, et al. Reduced graft function (with or without dialysis) vs immediate graft function—a comparison of long-term renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2270–2274
21. Kosieradzki MRW. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplant Proceedings.* 2008;2008(40):10
22. Le Dinh H, Weekers L, Bonvoisin C, et al. Delayed graft function does not harm the future of donation-after-cardiac death in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:2795e802
23. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association between duration of delayed graft function, acute rejection and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2019;103(2):412-9. doi: 10.1097/TP.0000000000002275
24. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation.* 2013;96(10):885-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a19348 PMID: 24056620.
25. Marques ID, Repizo L, Pontelli R, Paula F, Nahas W, David D, et al. Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation delays recovery of graft function after deceased-donor kidney transplantation. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):54-8
26. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2014;14:11-44

27. McLaren AJ, Jassem W, Gray DWR, Fuggle SV et al. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplantation* 1999; 13: 266–272.
28. Moore J, Shabir S, Chand S et al: Assessing and comparing rival definitions of delayed renal allograft function for predicting subsequent graft failure. *Transplantation*, 2010; 90: 1113–16
29. Ojo, A. O., Wolfe, R. A., Held, P. J., Port, F. K. & Schmourer, R. L. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. **63**, 968–974 (1997).
30. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2018.
31. Peeters P, Vanholder R: Therapeutic interventions favorably influencing delayed and slow graft function in kidney transplantation: mission impossible? *Transplantation*, 2008; 85: S31–37
32. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004;364(9447):1814–27
33. Potluri VS et al. Validating early post-transplant outcomes reported for recipients of deceased donor kidney transplants. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(2):324–31.
34. Quintella AHDS, Lasmar MF, Fabreti-Oliveira RA, Nascimento E. Delayed Graft Function, Predictive Factors, and 7-Year Outcome of Deceased Donor Kidney Transplant Recipients With Different Immunologic Profiles. *Transplant Proc* 2018;50:737-42

35. Racusen, LC, Solez, K, Colvin, RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723
36. Racusen, LC, Halloran, PF, Solez, K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant*. 2004; 4 (10): 1562-1566
37. Registro Brasileiro de Transplantes - ABTO - Ano XXIV - Núm 4 –Janeiro/Dezembro 2018. Disponível em http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf
38. Robinson BM et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet*. 2016; 388 (10041):294-306
39. Rodrigo E, Ruiz JC, Piñera C, et al. Creatinine reduction ratio on post-transplant day two as criterion in defining delayed graft function. *Am J Transplant*. 2004;4:1163–1169
40. Salazar Meira SF, Zemiacki J, Figueiredo AE, et al. Factors associated with delayed graft function and their influence on outcomes of kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48:2267-2271
41. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment. *World J Transplant*. 2015 Jun 24;5(2):52-67. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.52.
42. Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Aguiar WF, Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Prolonged delayed graft function is associated with inferior patient and kidney allograft survivals. *PLoS One*. 2015;10(12): DOI 10.1371: e0144188.
43. Schmidt R, Kupin W, Dumler F, et al. Influence of the pretransplant hematocrit level on early graft function in primary cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1993; 55(5):1034–1040
44. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol*. 1996;155(6):1831–40

45. Siedlecki AIW, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279–96
46. Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN – Censo de diálise 2018 - <http://www.censo-sbn.org.br>
47. Troppmann C, Gillingham KJ et al. Delayed graft function, acute rejection and outcome after cadaver renal transplantation. *Transplantation.* 1995;59(7):962-968
48. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RW, et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation.* 1996;61:1331-7
49. Tsujimura K, Ota M, Chinen K et al. Effect of perioperative blood transfusions in renal transplant patients. *Transplantation proceedings* 2018;345(18)30415-9. Ahead of print
50. Turkowski-Duhem A, Kamar N, Cointault O, et al. Predictive factors of anemia within the first year post renal transplant. *Transplantation.* 2005; 80:903–909
51. Wang CJ, Tuffaha A, Phadnis MA, Mahnken JD, Wetmore JB. Association of Slow Graft Function with Long-Term Outcomes in Kidney Transplant Recipients *Ann Transplant.* 2018 Apr 3;23:224-231
52. Weber S, Dienemann T, Jacobi J, Eckardt K-U, Weidemann A. Delayed graft function is associated with an increased rate of renal allograft rejection: A retrospective single center analysis. *PLoS ONE* 2018 13(6): e0199445.doi:10.1371:0199445
53. Wong G, Teixeira-Pinto A, Chapman JR, Craig JC, Pleass H, McDonald S, Lim WH. The impact of total ischemic time, donor age and the pathway of donor death on graft outcomes after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2017;101: 1152–1158
54. Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;88:851-8.

55. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(3):1039–47. doi: 10.1093/ndt/gfn667
PMID: 19103734
56. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2995–3003
57. Yokoyama I, Uchida K, Kobayashi T, Tominaga Y, Orihara A, Takagi H. Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1994;8(Pt 1):101.
58. Zeraati AA, Naghibi M, Kianoush S, et al. Impact of slow and delayed graft function on kidney graft survival between various subgroups among renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2009;41:2777–2780

ANEXO 1 – PROTOCOLO ANESTÉSICO/CIRÚRGICO – TRANSPLANTE RENAL

– HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CIÊNCIAS MÉDICAS

1. Objetivo

Definir as diretrizes assistenciais para realização de anestesia no transplante renal.

2. Abrangência

Unidade de Transplante Renal e Bloco Cirúrgico

3. Materiais Necessários

NA

4. Descrição das Atividades

4.1. Definições e siglas

ECG: Eletrocardiograma

PCA: Anestesia Peridural Contínua

SO: Sala de Operação

PAM: Pressão Arterial Média

RPA: Recuperação pós-anestésica

ETCO₂: CO₂ final expirado

USG: Ultrassonografia

PVC: Pressão Venosa Central

ACM a Critério do médico assistente do caso

4.2. Transplante renal intervivos

4.2.1. Doador:

- Medicação pré-anestésica: com midazolam 0,1 mg/kg intramuscular 30 minutos antes do horário programado para a cirurgia- ACM
- Monitorização: ECG, spO₂, PANI
- Venoclise com jelco 18G ou 16G após botão anestésico com xilocaína 2% s/ vaso (2-3 ml) - Anestesia Peridural Contínua ou não- ACM
- Anestesia peridural após sedação (midazolam e/ou fentanil e/ou Cetamina) com ropivacaína 1% (fentanil 50 – 100 mcg , clonidina e/ou morfina ACM) nos casos de cirurgia aberta (incisão convencional ou reduzida).
- Manter cateter com PCA peridural (ACM) por 48-72 hs de pós-operatório com visita do anestesista entre 10:00 e 12:00 diariamente. Solução da PCA padronizada em Naropin 0,15% com fentanil 4 mcg/ml. Sugestão de diluição: SF 0,9% - 118 ml

Naropin 0,75% - 20 ml

Fentanil 0,005% - 12 ml

Ritmo entre 3-4 ml/h com bolus de 3-4 ml a cada 15-20 min

- Quando o paciente receber profilaxia para TVP com Clexane, o mesmo deve ser dado até no máximo as 22:00hs.
- Nos casos de nefrectomia videolaparoscópica utiliza-se a peridural ACM

Anestesia geral:

- Indução convencional (propofol, sufentanil, remifentanil e atracúrio, TCI ACM), intubação orotraqueal e ventilação controlada mecânica, monitorização com Tesof, BIS e ETCO₂.

Passagem de sonda orogástrica nos casos de videolaparoscopia.

Cefazolina 2,0 g em SO; Ranitidina 50 mg.

Manutenção da anestesia com propofol e remifentanil em infusões contínuas e bolus de fentanil e cisatracúrio

- Posicionamento em decúbito lateral e quebra de mesa
- Colocação da manta térmica - Hidratação intra-operatório:
- Solução de Ringer Lactato aquecida considerando o princípio da reposição do jejum, das perdas insensíveis e da perda intra-operatória, com objetivo de manutenção de ritmo de diurese adequado (0,5-1 ml/kg/h)
- Uso de manitol 0,5 g/Kg de peso em 30 minutos, durante a dissecação do pedículo vascular
- Manutenção da PAM no intra-operatório com bolus de vasopressores se necessário (efedrina ou metaraminol). Meta de PAM: ≥ 80 mmHg.
- Descurarização com atropina e neostigmine ao final do procedimento
- Extubação e transporte para a RPA
- Exames laboratoriais intra-operatórios somente se necessário - Transfusão: Hemoglobina $< 7,0$ g/dl.

4.3. Receptor

- Encaminhamento para o centro cirúrgico sem medicação pré-anestésica 30 minutos antes do horário do procedimento
- Monitorização com ECG, spO₂, PANI e BIS
- Venóclise com jelco 18G ou 16G após botão anestésico com xilo 2% s/ vaso (1 ml) - Punção arterial com cateter radial e medida da PAi somente nos casos de indicações convencionais. Feita antes da indução, com botão anestésico com xilo 2% sem vaso (2 ml) - Anestesia geral:
- Indução convencional (sufentanil, propofol e cisatracúrio TCI ou balanceada) nos casos de pacientes não obesos e não urêmicos (nos quais está indicada a indução em sequência rápida com fentanil, propofol e succinilcolina). Intubação orotraqueal e ventilação controlada mecânica - Cefazolina 1,0 g; Solumedrol 15 mg/kg de peso; Ranitidina 50 mg.

- Manutenção anestésica com propofol e remifentanil em infusões contínuas e bolus de fentanil e cisatracúrio
- Monitorização de ETCO₂ e Tesof
- Passagem de acesso venoso central duplo lúmen com auxílio do USG e monitorização contínua da PVC ACM
- Colocação de manta térmica superior - Hidratação:
- Ringer Lactato (50 – 90 ml / Kg de peso)
- Restritivo no início (PVC em torno de 5 - 8 mmHg) + infusão rápida durante isquemia renal (PVC em torno de 15 mmHg no momento da reperfusão)
- Manitol: 0,7 g / Kg de peso (infusão em 30 minutos). Iniciar durante a realização da primeira anastomose vascular.
- Não utilizar colóides sintéticos
- Descurarização com atropina e prostigmine ao término do procedimento
- Manutenção da PAM no intra-operatório com bolus de vasopressores se necessário (efedrina ou metaraminol). Meta de PAM antes e após a reperfusão: ≥ 90 mmHg. Se necessário iniciar Noradrenalina. Diluição: 8 mg em SG5% 242 ml ou 16 mg em SG5% 234 ml.
- Extubação em SO se diurese e ausculta pulmonar adequadas
- Encaminhamento para a UTI - Exames intra-operatórios:
- Gasometria venosa no início da cirurgia (incisão cirúrgica)
- Gasometria venosa 30 minutos antes da reperfusão (pré-reperfusão)
- Gasometria venosa ao final da cirurgia (final)
- Outras gasometrias venosas podem ser colhidas se necessário.
- Transfusão: Hemoglobina $< 7,0$ g/dl. Se sinais de isquemia miocárdica aguda, manter hemoglobina ≥ 10 g/dl.

4.4. Transplante renal com doador falecido

- Encaminhamento para o centro cirúrgico sem medicação pré-anestésica
- Monitorização com ECG, spO₂, PANI e BIS
- Venóclise com jelco 18G após botão anestésico com xilo 2% s/ vaso (2-3 ml)
- Punção arterial com cateter radial e medida contínua da PAi somente nos casos de indicações convencionais, antes da indução com botão anestésico com xilo 2% sem vaso (2-3 ml).
- Anestesia geral:
- Indução em sequência rápida (sufentanil, propofol e succinilcolina ACM). Intubação orotraqueal e ventilação controlada mecânica
- Succinilcolina segura para pacientes com K⁺ até 7,0
- Manutenção anestésica com propofol e remifentanil em infusões contínuas e bolus de fentanil e atracúrio
- Monitorização de ETCO₂ e Tesof
- Passagem de acesso venoso central duplo lúmen com auxílio do USG e monitorização contínua da PVC

- Iniciar a Thymoglobulina após passagem do acesso central, conforme prescrito pelo nefrologista na enfermaria, SEMPRE em bomba de infusão contínua.
- Colocação de manta térmica
- Cefazolina 1,0 g; Solumedrol 15 mg/kg de peso; Ranitidina 50 mg.
- Hidratação:
 - SF0,9% (50 - 90 ml/kg) → Tratar acidose intra-operatória com NaHCO₃ a 8,4% suficiente para manter pH ≥ 7,35.
 - Restritivo no início + infusão rápida durante anastomoses vasculares (PVC em torno de 15 mmHg no momento da reperfusão)
 - Manitol durante a anastomose vascular: 0,7 g / Kg de peso (infusão em 30 minutos).
Iniciar durante a realização da primeira anastomose vascular.
- Não utilizar colóides sintéticos
- Descurarização com atropina e prostigmine ao término do procedimento
- Manutenção da PAM no intra-operatório com bolus de vasopressores se necessário (efedrina ou metaraminol). Meta de PAM antes e após a reperfusão: ≥ 90 mmHg. Se necessário iniciar Noradrenalina. Diluição: 8 mg em SG5% 242 ml ou 16 mg em SG5% 234 ml. - Extubação em SO se ausculta pulmonar adequada
- Encaminhamento para a UTI - Exames intra-operatórios:
 - Gasometria venosa no início da cirurgia (incisão cirúrgica)
 - Gasometria venosa 30 minutos antes da reperfusão (pré-reperfusão)
 - Gasometria venosa ao final da cirurgia (final)
 - Outras gasometrias venosas podem ser colhidas se necessário.
- Transfusão: Hemoglobina < 7,0 g/dl. Se sinais de isquemia miocárdica aguda, manter hemoglobina ≥ 10 g/dl.

5. Registros

Prontuário

Atividade: Técnica cirúrgica

Responsável: Corpo Clínico do Transplante Renal do Hospital Universitário Ciências Médicas

1- INTRODUÇÃO

A partir da metade do século XX com o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, o conhecimento do sistema imunológico e o surgimento dos imunossuppressores, ampliavam-se as chances de êxito do transplante renal, isso passando a ser realizados em diversos centros.

O transplante renal é uma cirurgia complexa que engloba aspectos vasculares e urológicos. O receptor do transplante geralmente é uma paciente em tratamento dialítico com várias doenças associadas, sendo os cuidados com a técnica cirúrgica essenciais para o sucesso da terapia.

2- PREPARO DO PACIENTE

Admissão deve-se realizar toda propedêutica pré-operatória, com correção das alterações encontradas (incluindo diálise).

3- INDUÇÃO ANESTÉSICA

São administradas durante indução 500mg de metilprednisolona como medida imunossupressora e 500mg de cefolaxima como profilaxia antibacteriana. Não se deve adotar a utilização de cateter venoso central ou punção arterial para monitorização como rotina

Posiciona-se sonda de Foley nº20 cm com 3 vias, conectada a um equipo de irrigação.

4- INCISÃO

Incisão arciforme parenteral externa que se estende ao nível da cicatriz umbilical até a sínfise púbica utilizando sempre que possível, a fossa ilíaca direita para implante do rim.

5- PREPARO DO LEITO

Após a exposição da fáscia transversal e do peritônio, abre-se fáscia e disseca-se o espaço retroperitoneal até exposição dos vasos ilíacos e bexiga, deixando um espaço suficiente para a acomodação e alojamento do enxerto do órgão.

Realiza-se uma linfadenectomia ilíaca, com ligadura cuidadosa de todos os vasos linfáticos anteriores aos vasos ilíacos, como prevenção da linfocele Durante o pós-operatório. É importante evitar cauterização elétrica dos vasos linfáticos.

A artéria e veia ilíaca externa são isoladas e mobilizadas para o implante vascular. Preferencialmente deve-se utilizar a artéria ilíaca externa para a anastomose, como na maioria dos grandes centros transplantadores.

Prepara-se a bexiga para a reconstrução do trato urinário como último passo antes do implante. A bexiga é distendida com solução salina pela terceira via da sonda de Foley. A seguir, isola-se a superfície vesical mais favorável tecnicamente para o implante. Realiza-se uma pequena incisão longitudinal na camada muscular até atingir a mucosa, sem abri-la. Em seguida, inicia-se um deslocamento submucoso até atingir uma boa mobilidade dos mucos. Dessa forma, o leito está preparado para o enxerto.

6- PREPARO DO RIM

Antes do implante, o rim é perfundido com um preparo em solução de Custodiol gelada. Os vasos são isolados e preparados para as anastomoses atentando e levando sempre em consideração a irrigação ureteral, estando prontos para as anastomoses.

Caso haja mais de uma artéria, elas devem ser unidas por meio de anastomose de acordo com o calibre (látero-lateral ou término-lateral), sempre que possível, visando uma única anastomose no receptor.

As veias supranumerárias podem ser ligadas após avaliação meticulosa da drenagem venosa. Cuidado especial deve tomado com linfáticos do hilo renal como prevenção de linfocele.

7- IMPLANTE DO ENXERTO

- Anastomose Venosa

Após clampeamento da veia ilíaca externa, abre-se uma incisão longitudinal na mesma, proporcional ao orientado pelo diâmetro da via renal. Realiza-se anastomose término-lateral utilizando fio prolene 5-0 ou 6-0, com sutura contínua.

- Anastomose Arterial

A artéria renal é implantada preferencialmente na artéria ilíaca externa, por meio de anastomose término lateral, utilizando prolene 6-0 com sutura em quatro quadrantes, pode-se também utilizar a artéria ilíaca interna. Nessa situação alternativa, a anastomose deverá ser término-terminal, utilizando prolene 6-0 contínua em quatro quadrantes. O

posicionamento do rim deve ser muito bem avaliado antes de determinar a escolha do local da artéria ilíaca externa a ser utilizado para a anastomose arterial, uma vez que pode haver dobras da artéria após a acomodação de órgão, o que compromete a função do enxerto.

- **Implante Ureteral**

A técnica mais utilizada é a extravesical (Lich-Gregoir). O ureter é anastomosado na mucosa vesical com sutura contínua com fio PDS 6-0 ou catégute cromado 5-0, após o preparo vesical descrito anteriormente.

No final toda anastomose PE avançada sob a camada muscular. A seguir, a abertura da camada muscular é fechada sobre o ureter, obtendo-se assim um túnel submucoso de aproximadamente 3cm.

Pode-se utilizar diversas outras técnicas que deverão ser consideradas de acordo com cada caso específico, como a técnica intravesical (Leadberter-Politano), utilização do ureter ou pelve primitiva.

A utilização de stent ureteral (duplo J), deve ser considerada em casos com maiores riscos de complicação urológica. Nestes casos, o cateter (duplo J) deve ser mantido por 15 dias.

8- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve-se realizar hemostasia rigorosa antes do fechamento. Não há necessidade de drenagem do retroperitônio, salvo casos especiais.

O paciente permanece com sonda por 4 dias com a técnica extravesical, e por 7 dias quando utilizada a intravesical.

