

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES DE RISCO E DESFECHOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO  
INICIAL DO ENXERTO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL  
COM ÓRGÃO DE DOADOR FALECIDO. ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Alessandra Rosa Vicari

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES DE RISCO E DESFECHOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO  
INICIAL DO ENXERTO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL  
COM ÓRGÃO DE DOADOR FALECIDO. ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO**

Alessandra Rosa Vicari

Orientador: Prof. Dr. Roberto C Manfro

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção de Doutorado em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2023

## CIP - Catalogação na Publicação

Vicari, Alessandra Rosa

FATORES DE RISCO E DESFECHOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL COM ÓRGÃO DE DOADOR FALECIDO. ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO / Alessandra Rosa Vicari. -- 2023.

95 f.

Orientador: Roberto Ceratti Manfro.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. transplante de rim. 2. função retardada do enxerto. 3. análise de sobrevida. 4. fatores de risco. I. Manfro, Roberto Ceratti, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Honorato e Lúdia, pelo exemplo de determinação, honestidade e amor e por me incentivarem a estudar e a lutar pelos meus sonhos.

Ao meu esposo Alex e ao meu filho do coração Guilherme pelo amor, compreensão e por me apoiarem nessa trajetória, entendendo os momentos em que eu não estive presente.

A minha irmã, Sabrina por me ajudar nos momentos difíceis.

Aos meus amigos e colegas de trabalho por me incentivaram constantemente nesses anos de estudo.

Ao meu orientador, Prof Dr Roberto Manfro, pelo incentivo, aprendizado e por compartilhar o seu conhecimento, contribuindo para o meu crescimento profissional.

## RESUMO

**Introdução:** A disfunção inicial do enxerto (DIE) é uma complicação frequente em pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido. Apesar de ter sido estudada em curto e médio prazos, seu impacto em longo prazo nos desfechos do paciente e do enxerto ainda não está claro. Este estudo tem como objetivo avaliar os fatores de risco e o impacto da DIE na sobrevida do paciente e do enxerto e na função do enxerto em receptores de transplante renal de doador falecido. **Pacientes e métodos:** Este é um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 1.182 pacientes submetidos a transplante renal entre janeiro de 2008 e dezembro de 2019. Os principais desfechos avaliados foram: fatores de risco para DIE, sua incidência e duração, função renal do paciente e sobrevida do enxerto e do paciente. **Resultados:** Os principais fatores de risco encontrados foram o tempo de isquemia fria e tempo de anastomose vascular, idade do doador, creatinina final do doador, enxertos de doadores do sexo masculino e órgãos de outros estados brasileiros. A taxa de incidência de DIE foi de 68,5%. Aos 10 anos de seguimento, a sobrevida dos pacientes foi de 71,7% e 60,4% ( $P=0,010$ ); a sobrevida do enxerto foi de 86,5% e 73,7% ( $P=0,001$ ); e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi de  $54,2\pm 27,9$  e  $61,0\pm 24,5$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> ( $P=0,079$ ), para pacientes sem e com DIE, respectivamente. Além disso, a duração da DIE superior a sete dias foi associada a uma sobrevida inferior do enxerto com censura de morte e a uma menor função do enxerto. **Conclusão:** Em longo prazo, a DIE afeta negativamente a sobrevida de pacientes e enxertos renais e reduz a TFGe. Além disso, a DIE prolongada está associada a uma redução da TFGe a longo prazo.

Palavras chaves: Transplante de rim, função retardada do enxerto, análise de sobrevida, fatores de risco

## ABSTRACT

**Introduction:** Delayed Graft Function (DGF) is a frequent complication in kidney transplantation. Despite having been studied in the short- and medium-term, its long-term impact on patient and graft outcomes remains unclear. This study aims to evaluate the risk factors and impact of DGF on patient and graft survival and graft function in recipients of deceased-donor kidney transplantation. **Patients and Methods:** This is a retrospective cohort study that included 1182 patients who underwent kidney transplantation between January 2008 and December 2019. The main outcomes assessed were: risk factors for DGF, its incidence and duration, patient renal function, and graft and patient survival. **Results:** The main risk factors were cold ischemia time and time of vascular anastomosis, donor age, donor final creatinine, grafts from male donors and organs from other Brazilian states. The incidence rate of DGF was 68.5%. At 10 years of follow-up, patient survival was 71.7% and 60.4% ( $P=0,010$ ); graft survival was 86.5% and 73.7% ( $P=0,001$ ); and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was  $54.2\pm 27.9$  and  $61.0\pm 24.5$  mL /min/1.73 m<sup>2</sup> ( $P=0.079$ ), for patients without and with DGF, respectively. Furthermore, DGF duration longer than seven days was associated with inferior death-censored graft survival and lower graft function. **Conclusions:** In the long run, DGF negatively affects the survival of patients and renal grafts, and reduces eGFR. Furthermore, prolonged DGF is associated with a reduction in eGFR in the long term.

Key words: Kidney transplantation, Delayed Graft Function, Survival Analysis, risk factor

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Estratégias para localizar e selecionar as informações.

**Figura 2** – Mecanismo de injúria de isquemia e reperfusão no processo de transplante.

**Figura 3** – Marco conceitual da Disfunção Inicial do Enxerto.

**Figura 1 do artigo** – Composição da amostra de estudo.

**Figura 2 do artigo** – Sobrevida do paciente (A) e sobrevida do enxerto censurada por óbito de acordo com a ocorrência de DIE (B).

**Figura 3 do artigo** – Sobrevida do enxerto censurada por óbito de acordo com a duração da DIE.

**Figura 4 do artigo** – Taxa de filtração glomerular estimada pela equação MDRD até 120 meses após o transplante de acordo com a ocorrência da DIE (A) e de sua duração (B).

**Figura 5 do artigo** – Sobrevida do enxerto censurada por óbito de acordo com a ocorrência da DIE e rejeição aguda (A) e a taxa de filtração glomerular estimada pela equação MDRD de acordo com a DIE e rejeição aguda (B).

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

rATG: globulina anti-timócito de coelho, (do inglês *rabbit antithymocyte globuline*)

DCE: Doador de critério expandido

DIE: Disfunção inicial do enxerto

DM: Diabetes mellitus

DSA: Anticorpo específico contra HLA do doador, (do inglês *donor specific antibody*)

FTE: Função tardia do enxerto

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HLA: Antígeno Leucocitário Humano, (do inglês *human leukocyte antigen*)

IRA: Insuficiência renal aguda

KDRI: Índice de risco de doadores de rim (do inglês *Kidney donor risk index*)

KDPI: Índice de perfil de doadores de rim (do inglês *Kidney donor profile index*)

MDRD: Modificação da dieta na doença renal (do inglês *Modification of Diet in Renal Disease*)

ME: Morte encefálica

NTA: Necrose tubular aguda

UNOS: Rede unida para compartilhamento de órgãos, do inglês *United Network for Organ Sharing*

PCR: Parada cardiorrespiratória

PRA: Reatividade contra painel de linfócitos de linfócitos

SNT: Sistema nacional de transplantes

TFGe: Taxa de filtração glomerular



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	12
2.2 DEFINIÇÕES DA DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO.....	15
2.3 CAUSAS DA DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO .....	16
2.4 FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO .....	17
2.5 FATORES DE RISCO PARA DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO .....	19
2.5.1 Fatores relacionados ao doador e a preservação de órgãos .....	19
2.5.2 Fatores relacionados ao receptor.....	24
2.5.3 Fatores relacionados ao transplante .....	25
2.6 IMPACTO DA FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO .....	27
<b>3. MARCO CONCEITUAL .....</b>	<b>32</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>34</b>
<b>5. HIPÓTESE .....</b>	<b>35</b>
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
6.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	36
6.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	36
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>8. ARTIGO .....</b>	<b>48</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>75</b>
<b>10. PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>77</b>

<b>ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO B - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – APROVAÇÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO C - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – PRORROGAÇÃO DE PRAZO .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO D - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO E - CHECKLIST STROBE.....</b>	<b>88</b>
<b>APENDICE A - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>91</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Após a realização do transplante renal, o enxerto pode apresentar diferentes comportamentos que variam desde a função imediata, caracterizado por um aumento no volume de diurese e queda gradativa da creatinina sérica, como também pode apresentar comportamentos em que os sinais de função são mais lentos ou até mesmo inexistentes na fase inicial do transplante. Dessa forma, a função do enxerto pode ser caracterizada como imediata, lenta ou tardia, ou ainda nunca ocorrer caracterizando o que se chama disfunção primária do enxerto (1).

O termo do inglês *delayed graft function*, que foi traduzido para Função Tardia do Enxerto (FTE) ou também Disfunção Inicial do Enxerto (DIE), é utilizado nos casos em que o enxerto não apresenta função inicial, mas que isso ocorre mais tardiamente.

Há diversas definições para caracterizar a DIE, e a mais utilizada na prática clínica e nas publicações científicas é a necessidade de diálise nos primeiros sete dias após o transplante (2).

A DIE vem sendo estudada há muitos anos. É uma complicação frequente após transplantes renais principalmente com doadores falecidos. O interesse nesse tema é devido ao impacto dessa condição, pois pode estar associada a piores desfechos no curto e longo prazo como maior risco de rejeição aguda e pior sobrevida do enxerto (3,4).

Além disso, no Brasil a DIE tem incidência muito elevada quando comparada a outros países. Enquanto nas séries europeias e norte-americanas ocorre em torno de 20 a 30%, (5–7) no Brasil, os estudos mostram incidências que variam entre aproximadamente 60 a 80% (8–12). Além dessa incidência ser consideravelmente maior na população brasileira, essa porcentagem permanece alta nos últimos anos. Em recente estudo multicêntrico brasileiro a incidência média foi de 54% variando de 29,9% a 87,7% em diferentes centros de transplantes e aparentemente não estava associada a diferentes regiões do país (12). As razões para essa diferença ainda não foram totalmente elucidadas. As diferenças demográficas de receptores e doadores, bem como a falta de uniformidade na definição da DIE dificultam o entendimento do contexto brasileiro (12).

Embora com taxas inferiores às encontradas nos estudos brasileiros, o aumento da incidência da DIE tem sido relatado na área de transplante devido ao uso

de doadores com alto KDPI (do inglês, *Kidney donor profile index*), doadores com insuficiência renal aguda (IRA), doação após morte circulatória e alocação geográfica (13).

Ao analisarmos os fatores de risco para a DIE identificamos que é uma complicação pós transplante que ocorre principalmente em transplantes com doadores falecidos e que é caracteristicamente multifatorial. Identificam-se causas relacionadas a preservação do órgão, ao doador, ao receptor e ao procedimento do transplante propriamente dito.

Na maioria das vezes, ela é decorrente da injúria de isquemia e reperfusão, manifestada histologicamente por necrose tubular aguda (NTA). Entretanto, é necessário descartar causas reversíveis para a falta de função imediata do enxerto, tais como causas cirúrgicas, infecções do trato urinário, nefrotoxicidade aguda por medicamentos e lesões técnicas relacionadas a má preservação do enxerto.

Outro fator importante é que não apenas a presença da DIE mas a sua duração tem impacto nos resultados pós transplante, estando períodos mais longos associados a maior incidência de perda de enxerto e pior função (8,9,13,14).

Em relação à morbidade, a DIE está associada a uma maior incidência de rejeição aguda, pior função do enxerto renal e encurtamento de sua sobrevida (3,4,15,16). Embora não seja um consenso na literatura maior mortalidade tem sido descrita em algumas séries de pacientes com DIE (17,18).

Adicionalmente, a demora na recuperação da função renal resulta em internações mais prolongadas e (15,19,20), portanto, de maior custo para os sistemas de saúde (2,15). Pacientes em DIE necessitam de tratamento dialítico até a aquisição da função renal. Sendo assim, a DIE leva a uma maior exposição do paciente imunossuprimido a infecções em um ambiente hospitalar e a possibilidade de procedimentos para manutenção e monitorização mais rigorosa do tratamento (20,21).

Os custos mais altos para o sistema de saúde estão relacionados não apenas ao tempo de internação e ao tratamento dialítico. Os custos adicionais são também decorrentes do acompanhamento após o transplante, pois pacientes em DIE precisam realizar exames laboratoriais e de imagem mais frequentes para monitorização de função, infecções, nível sanguíneo de imunossuppressores e biópsias de vigilância até que a função renal seja estabelecida.

Compreender a DIE, o motivo de altas incidências e os fatores que estão envolvidos nesta complicação, tem sido assunto de interesse das equipes transplantadoras. Alguns dos fatores estudados nessa área são relacionados aos dados do doador como idade, nível de creatinina, e características do órgão; a dados do receptor como tempo em diálise, dados imunológicos como presença de anticorpos anti-doador (DSA), painel de reatividade e incompatibilidades dos antígenos leucocitários humanos (HLA) e dados relacionados ao transplante como tempo de isquemia fria (9,12).

O entendimento e a prevenção da DIE é um desafio para as equipes transplantadoras, pois é uma complicação multifatorial, num cenário onde os pacientes candidatos a transplante estão cada vez mais complexos, seja por características imunológicas, problemas de acesso para diálise, presença de comorbidades, aliado a uma oferta de órgãos inferior a necessidade, com tempos de espera prolongados gerando os efeitos deletérios do tempo em diálise.

Considerando que o transplante renal é o tratamento que, quando comparado a diálise, oferece melhor qualidade de vida e sobrevida aos pacientes (22–24), além de ser custo-efetivo (25–27) e mesmo na presença de DIE há benefícios na sobrevida quando comparado a diálise (28), estudos nessa área são necessários para elucidar e subsidiar as equipes transplantadoras na tomada de decisão e auxiliar os pacientes no aconselhamento sobre suas opções de transplante, incluindo a aceitação de órgãos de maior risco (28) ponderando sempre a relação risco e benefício ao paciente.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A seleção de artigos foi realizada por pesquisa na base de dados Pubmed e Embase. A busca foi delimitada a um período de 10 anos. Foram utilizados os seguintes MESH *terms de* forma que abrangessem os objetivos da pesquisa:

**Base Pubmed:** (Kidney Transplantation[mh] OR Kidney Transplant\*[tiab] OR Renal Transplant\*[tiab] OR Kidney Graft\*[tiab] OR Renal graft\*[tiab]) AND (Tissue Donors[mh:noexp] OR Death[mh:noexp] OR Body Remains[mh:noexp] OR Brain Death[mh:noexp] OR Cadaver[mh] OR Dead donor\*[tiab] OR Death Donor\*[tiab] OR Deceased donor\*[tiab] OR Dead donat\*[tiab] OR Death Donat\*[tiab] OR Deceased donat\*[tiab] OR Cadaver\*[tiab]) AND (Primary Graft Dysfunction[mh] OR Delayed Graft Function[mh] OR Graft Dysfunction\*[tiab] OR Graft function\*[tiab] OR Transplant Dysfunction\*[tiab] OR Transplants Dysfunction\*[tiab] OR Allograft Dysfunction\*[tiab] OR Allograft function\*[tiab]) AND (complications[sh] OR mortality[sh] OR adverse effects[sh] OR Risk Factors[mh] OR Risk assessment[mh] OR Mortality[mh:noexp] OR Survival Analysis[mh] OR Survival Rate[mh] OR Cold Ischemia[mh] OR Organ Preservation[mh] OR Treatment Outcome[mh] OR Risk Factor\*[tiab] OR "At risk"[tiab] OR Risk assessment\*[tiab] OR Risk Analys\*[tiab] OR Survival[tiab] OR Mortality[tiab] OR Cold Ischem\*[tiab] OR Organ Preservation[tiab] OR Graft preservation[tiab] OR Tissue preservation[tiab] OR Outcome\*[tiab]) NOT (Child[mh] OR Infant[mh] OR Adolescent[mh] OR Child\*[ti] OR Infant\*[ti] OR Adolescen\*[ti] OR pediatric[ti] OR paediatric[ti]) AND (2011:2022[dp])

**Base de dados Embase:** ('kidney transplantation'/exp OR ('Kidney Transplant\*' OR 'Renal Transplant\*' OR 'Kidney Graft\*' OR 'Renal graft\*'):ti,ab,kw) AND ('deceased donor'/exp OR ('Dead donor\*' OR 'Death Donor\*' OR 'Deceased donor\*' OR 'Dead donat\*' OR 'Death Donat\*' OR 'Deceased donat\*' OR 'Cadaver\*'):ti,ab,kw) AND ('delayed graft function'/exp OR 'primary graft dysfunction'/exp OR ('Graft Dysfunction\*' OR 'Graft function\*' OR 'Transplant Dysfunction\*' OR 'Transplants Dysfunction\*' OR 'Allograft Dysfunction\*' OR 'Allograft

function\*'):ti,ab,kw) AND ('complication'/exp OR 'mortality'/exp OR 'risk factor'/exp OR 'adverse event'/exp OR 'risk assessment'/exp OR 'survival'/exp OR 'survival analysis'/exp OR 'cold ischemia'/exp OR 'organ preservation'/exp OR 'treatment outcome'/exp OR ('Risk Factor\*' OR "At risk" OR 'Risk assessment\*' OR 'Risk Analys\*' OR Survival OR Mortality OR 'Cold Ischem\*' OR 'Organ Preservation' OR 'Graft preservation' OR 'Tissue preservation' OR Outcome\*):ti,ab,kw) NOT (Child\* OR Infant\* OR Adolescen\* OR pediatric OR paediatric):ti AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it) AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)

Foram encontrados 1501 resultados com a estratégia de busca na base de dados Pubmed e 238 artigos na Embase. Sessenta e nove artigos estavam duplicados nas bases de dados.

Os títulos dos artigos foram lidos e avaliados quanto ao objetivo do estudo. Artigos que não se enquadravam na proposta de pesquisa foram excluídos. Após a exclusão 309 artigos foram selecionados para leitura de seus resumos. Após a análise dos resumos, 100 artigos foram excluídos, resultando em 209 artigos que foram lidos na íntegra e avaliados quanto a relevância, metodologia e resultados. Nessa etapa, foram excluídos 144 artigos. Por fim, foram adicionados 32 artigos citados em outros trabalhos e artigos que não foram contemplados, devido ao período de busca, mas que são conhecidos como referência na área de transplante, totalizando a pesquisa com 97 artigos.

A Figura 1 a seguir mostra de forma esquemática as etapas do processo de seleção de artigos.

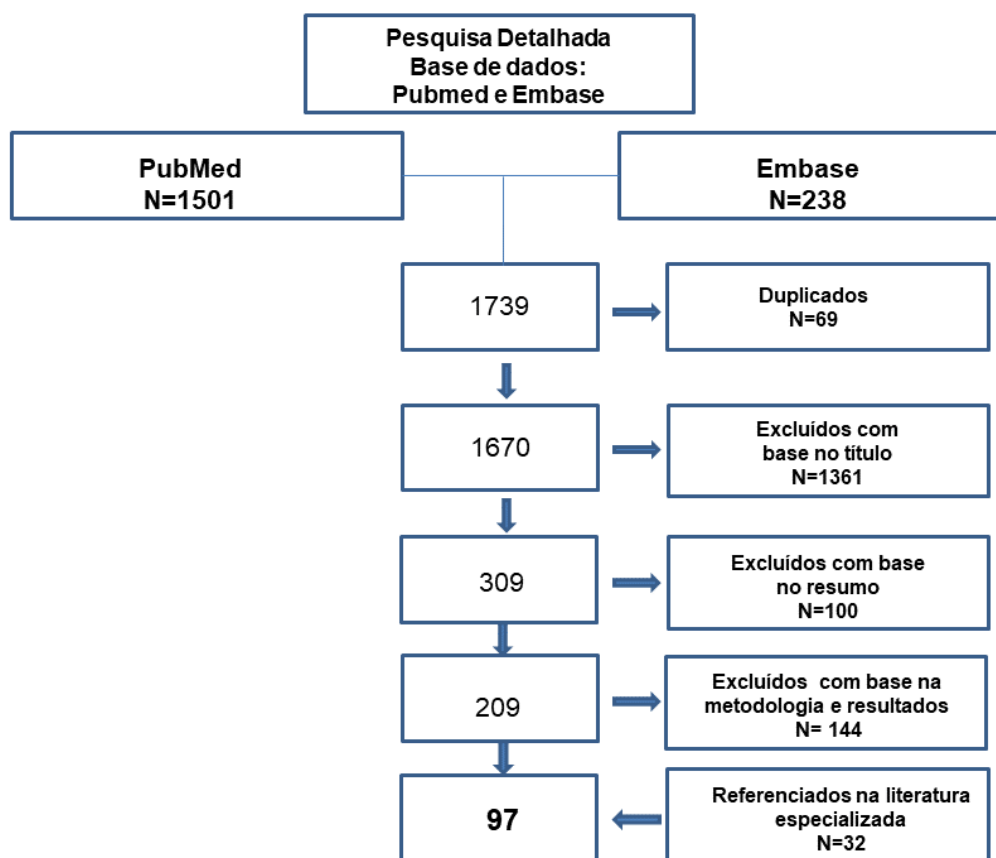


Figura 1. Estratégias para localizar e selecionar as informações



## 2.2 Definições da Disfunção Inicial do Enxerto

A literatura apresenta uma série de definições de DIE, podendo variar desde definições mais simples, baseadas na necessidade de sessões de diálise até definições mais complexas, baseadas na evolução da função do enxerto (2,29).

Nos critérios baseados na necessidade de diálise encontramos algumas definições como: necessidade de diálise na primeira semana após o transplante; necessidade de diálise na primeira semana, excluindo nas primeiras 24h; necessidade de dois ou mais episódios na primeira semana após o transplante e necessidade de diálise nos primeiros 10 dias após o transplante (2).

A limitação dos critérios baseados apenas na necessidade de diálise e talvez a justificativa para diferentes opções de diagnósticos ocorre devido a indicação de diálise ser subjetiva e dependente da decisão médica. A indicação de diálise pode ser devida a hipercalemia e ou congestão, embora o paciente esteja com evidente função do enxerto (29,30). Um exemplo é uma situação de hipercalemia em paciente transplantado com diurese. Dependendo dos níveis de potássio e da avaliação clínica em algumas situações poderia ser indicada a diálise, em outras, a instalação de medidas para hipercalemia. Nessa situação, dependendo da conduta utilizada o paciente seria classificado com DIE.

Outra fragilidade do critério relacionado apenas na necessidade de diálise está nos casos de pacientes com função residual ou que realizaram transplante preemptivo. Esses pacientes podem não precisar de diálise inicialmente, apesar do enxerto não estar apresentando função (29).

Os critérios baseados na evolução do enxerto mais utilizados são: queda da creatinina sérica menor que 10% nos 3 dias consecutivos da primeira semana após o transplante, creatinina sérica > 2,5mg/dL no dia 7 após o transplante, creatinina sérica > 2,5mg/dL no dia 10 após o transplante, ausência de queda da creatinina sérica de pelo menos 30% no primeiro e segundo dia após o transplante (2).

Esses critérios têm limitações por serem propensas a erros, pois necessitam de pelo menos 48h para que um diagnóstico possa ser estabelecido, visto que os pacientes não estão em estado de equilíbrio e grande parte da função renal pode ser perdida sem apresentar alteração na creatinina sérica. Além disso, a realização de

uma sessão de diálise pré-transplante para melhorar as condições clínicas como preparo do paciente para o procedimento cirúrgico pode mascarar a DIE (29).

Existem também os critérios combinados para DIE. Os mais encontrados na literatura são: diálise na primeira semana ou ausência de queda da creatina nas 24h após o transplante e diálise na primeira semana ou creatinina sérica > 2,5mg/dL no dia 7 após o transplante (2).

Estudos mais antigos, que representam o período de tentar melhorar o diagnóstico de DIE tiveram como métodos a base na histologia do enxerto, biomarcadores urinários e séricos, genéticos e uso de imagens (29).

Essa diferença nas definições dificulta a comparação de estudos de uma complicação que pode estar associada a piores desfechos (31).

Em uma revisão sistemática realizada com estudos no período de 1984 a 2007, 69% dos estudos definiram DIE como a necessidade de diálise nos primeiros 7 dias após o transplante (29). Apesar de apresentar algumas deficiências esse critério é simples e traz um padrão que pode ser utilizado pelos centros transplantadores e oferece análises epidemiológicas comparáveis entre os centros (2).

Quanto a incidência, há uma modificação considerável de acordo com o critério utilizado, sendo menor quando aplicado o critério de necessidade de diálise e não com base na creatinina sérica (2).

Embora existam diferentes definições para DIE, o critério que é mais utilizado na prática clínica e em vários estudos, é o da necessidade de diálise na primeira semana após o transplante. A padronização desse critério é sugerida por ser simples e de fácil aplicabilidade e de aferição. Além de ter maior relevância clínica por predizer resultados em longo prazo da mesma forma que definições mais complexas (2).

### **2.3 Causas da Disfunção Inicial do Enxerto**

A DIE pode ocorrer por uma série de eventos que podem ser imunológicos ou não imunológicos. Esses eventos iniciam durante o período da morte encefálica (ME) no doador, a manutenção do mesmo, seguida da preservação do rim e se continuam durante e após a reperusão do enxerto (31).

Os principais mecanismos causais da DIE são a lesão provocada pelo processo de isquemia e reperusão. Adicionalmente, a primeira isquemia quente, que ocorre

após o clampeamento dos vasos até a perfusão com solução de preservação e a isquemia fria após a refrigeração do órgão, assim como o período das anastomoses vasculares (segunda isquemia quente), contribuem para redução da oferta de oxigênio e nutrientes para os tecidos (20). O desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio no enxerto é o fator central na lesão de isquemia e reperfusão (32).

Outro fator a ser mencionado é a necrose tubular aguda (NTA). Trata-se de uma alteração histológica encontrada muitas vezes na DIE. Por esse motivo, é importante diferenciar essas condições para que não sejam utilizadas como sinônimos. A NTA é uma alteração histológica, e, portanto, identificada na biópsia renal, enquanto a DIE é um fenômeno clínico.

Entretanto, outras causas podem ser as responsáveis pelo retardo na função do enxerto. Dentre elas, podemos citar as obstruções urinárias, trombose arterial ou venosa, estenose de arterial renal e recorrência precoce da doença de base. Menos comum atualmente devido aos avanços na área de imunologia são as rejeições hiperaguda e acelerada. Causas relacionadas aos medicamentos também podem ser observadas. Como a nefrite intersticial aguda por diversos medicamentos e a toxicidade aguda por inibidores de calcineurina (33).

#### **2.4 Fisiopatologia da Disfunção Inicial do Enxerto**

A DIE é uma manifestação da lesão renal aguda que ocorre no transplante renal pelo processo de isquemia e reperfusão provenientes da retirada e implante do órgão. Esse processo de isquemia e reperfusão tem como fator central o desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio no enxerto. Sendo assim, a manutenção do doador, as variáveis relacionadas a retirada do órgão, a preservação, o tempo que o órgão é desprovido de circulação sanguínea e os efeitos da reperfusão são de extrema importância para manter a perfusão adequada do órgão e evitar hipoxemia (32).

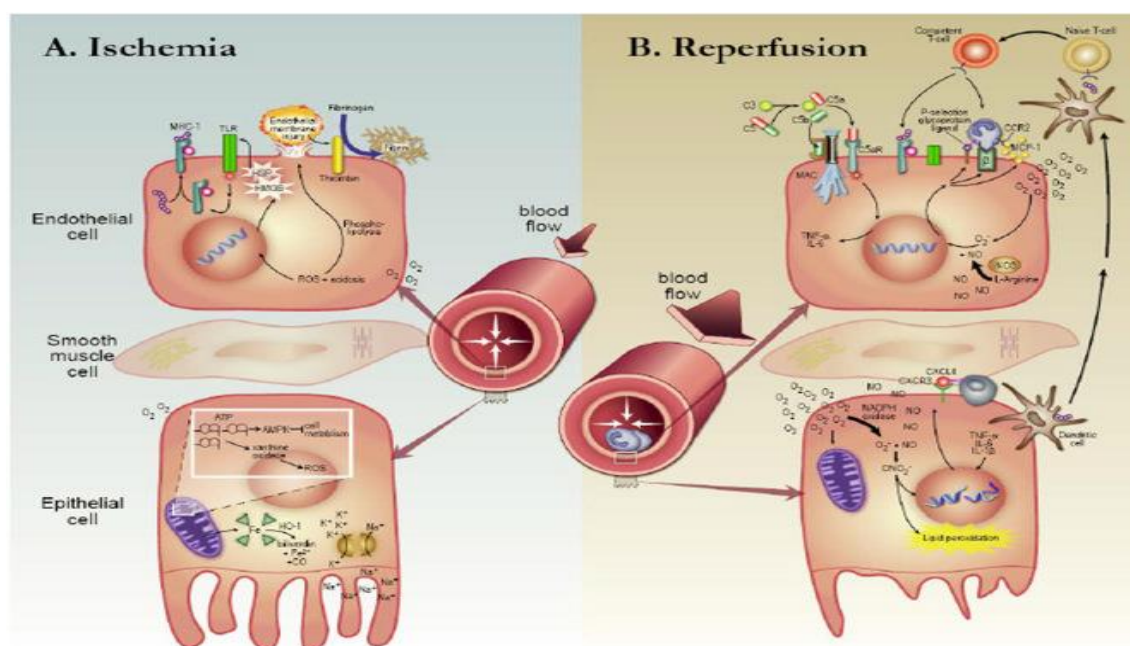
A manutenção da oxigenação tecidual depende da oferta adequada de oxigênio. Durante o processo de retirada de órgãos ocorre uma diminuição na oferta de oxigênio ao rim o que leva a vasoconstrição renal, ativação de xantina desidrogenase e heme oxigenase. A perfusão renal diminuída faz com que a arteríola aferente atue como um detector distinto do sistema nervoso simpático. A síntese de renina também é ativada devido a diminuição da tensão na parede vascular, ocorre

aumento na concentração de tromboxano A<sub>2</sub>, angiotensina II e a endotelina-1 aumenta na tentativa de manter a pressão de perfusão arteriolar (31).

No processo de reperfusão ocorre o restabelecimento da circulação sanguínea que desencadeia uma resposta inflamatória com a ativação do sistema do complemento. Ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio molecular, produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, expressão de moléculas de adesão, proliferação de células intersticiais locais e recrutamento de leucócitos do sangue periférico (31).

A lesão de isquemia-reperfusão causa dano celular por várias vias, pois ocorre disfunção microvascular podendo causar morte celular, ocorre também ativação do sistema imunológico com aumento da expressão de moléculas de HLA nas superfícies das células endoteliais, o que aumenta a imunogenicidade do enxerto (31).

Entretanto, a gravidade dessa lesão depende da interação entre as injúrias pré transplante e das respostas imunes subsequentes, após a reperfusão (1). Além disso a lesão de isquemia-reperfusão pode suscitar a respostas imunes e inatas e de adaptação, conseqüentemente pode ocorrer um processo de lesão continuada e progressiva, que pode levar a falência do enxerto (1). A Figura 2 apresenta de forma resumida a fisiopatologia da injúria de isquemia e reperfusão renal.



**Figura 2.** Mecanismo de injúria de isquemia e reperfusão no processo de transplante.

**Fonte:** Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant.

Em rins nativos, fora da situação do transplante renal, a lesão de isquemia e perfusão leva a uma lesão renal aguda com uma reversão variável (34). No transplante renal, embora a DIE possa ser considerada uma forma grave de lesão renal aguda, ainda faltam informações robustas sobre o status na recuperação após essa condição e qual a sua influência em desfechos em longo prazo (31). Além disso, é difícil definir com precisão como ocorrerá recuperação da DIE (35).

## **2.5 Fatores de risco para Disfunção Inicial do Enxerto**

Considerando que a DIE é multifatorial, pode-se citar vários fatores de risco para a sua ocorrência. Esses fatores podem estar relacionados ao doador e a preservação de órgãos, ao receptor ou ao transplante.

### *2.5.1 Fatores relacionados ao doador e a preservação de órgãos*

O doador e o seu manejo têm um papel fundamental na DIE. Sendo assim, suas características e cuidados de suporte adequado até a retirada de órgãos podem contribuir para a ocorrência dessa complicação.

Em doadores falecidos o processo de ME está associado a isquemia generalizada, pois a necessidade de manter a pressão de perfusão cerebral gera uma hiperatividade do sistema nervoso simpático. A pressão intracraniana e a lesão cerebral podem desencadear a liberação de citocinas e fatores de crescimento. Além disso, a ME pode ter como consequência a ativação da cascata do complemento, o que contribui para o agravamento da lesão do rim do doador. Nesse cenário, muitos doadores apresentam hipotensão com necessidade de uso de drogas vasoativas, e o somatório desses eventos contribui para a hipoperfusão renal (20).

Sendo assim, a manutenção do doador associada a outras ações como a qualidade da técnica cirúrgica, redução do tempo de isquemia e otimização da perfusão durante o período intra e pós-operatório são fundamentais para reduzir o impacto da lesão renal aguda do transplante (20).

No manejo do doador tem-se por objetivo manter a volemia e a condição hemodinâmica. Para isso é necessário avaliar o status clínico, hidratação e condições

intercorrentes sendo muitas vezes necessário o ajuste da ventilação invasiva, hidratação, correção da acidose, da anemia, da glicemia e da poliúria decorrente do *diabetes insípido* (20). Além de alcançar a volemia adequada é necessário manter a pressão arterial e otimizar o débito cardíaco para manter a pressão de perfusão e fluxo sanguíneo adequados com o uso mínimo de vasopressores (20).

Em relação as características dos doadores temos aspectos complexos a serem avaliados que levam em consideração a situação atual dos transplantes. Cabe ao centro transplantador o aceite do órgão para que o processo de alocação seja iniciado. Não há dúvidas de que doadores jovens, sem comorbidades sejam os doadores ideais. Em estudo que fez um modelo preditivo de risco para DIE foi identificado a idade do doador como um dos principais fatores de risco. Doadores com idade  $\geq 16$  anos apresentaram uma razão de chance de 1,017 (IC 95%; 1,014–1,019) a cada aumento de um ano na idade (5). Entretanto, é necessário avaliar outros aspectos a respeito das características dos doadores considerando a baixa oferta e a alta demanda de órgãos para transplantes.

Um dos pontos principais é tamanho das listas de espera para transplante. Nos EUA o tempo médio para transplante é maior que 8 anos em algumas partes daquele país e 5 a 10% dos pacientes em lista de espera morrem anualmente enquanto aguardam um órgão (36). No Brasil não existem dados sistemáticos acessíveis em relação ao tempo para se obter um transplante renal, havendo uma enorme disparidade entre os estados. A mortalidade anual em lista de espera, segundo os dados da ABTO, foi de 6,6 % em 2020 e 10,7% em 2021. Comparando o ano de 2020 e 2021 houve um aumento de 62% na mortalidade em lista de espera, refletindo provavelmente a mortalidade por COVID-19 nos pacientes em hemodiálise (37,38).

Nesse contexto, temos um cenário em que o número de pacientes aguardando um rim vem constantemente sendo superior ao número de doadores, portanto estratégias para reduzir o descarte de órgãos são extremamente importantes (39). Adicionalmente, são de amplo conhecimento os benefícios do transplante quando comparado a diálise (25). Dessa forma, ao longo dos anos tem se expandido os critérios de doadores de rins considerados potencialmente transplantáveis (40), ou seja, tem sido considerado órgãos provenientes de doadores que apresentam algumas limitações, mas que considerando as características do receptor e os benefícios proveniente dos transplantes, podem ser aceitos. Embora, muitas dessas

práticas não sejam aplicadas no Brasil, até mesmo por questões de legislação, podemos perceber a dimensão do problema.

Dessa forma, em 2009, Rao et al desenvolveram o índice de risco de doadores de rim (KDRI) (41). Este modelo considera fatores como idade, altura, peso, etnia, história de hipertensão ou diabetes, causa da morte, creatinina sérica, sorologia para hepatite C e doação após morte cardíaca. Avalia o risco relativo de falência do enxerto após o transplante para um determinado doador (41). Também foi criado o índice de perfil do doador renal (KDPI) que é baseado no KDRI e representa a qualidade esperada do enxerto em comparação com outros rins doados no último ano. Porém, esses escores não levam em consideração alguns fatores que podem afetar os resultados do enxerto, como incompatibilidades de HLA, risco de recorrência da doença primária ou presença de anticorpos anti-HLA específicos do doador (42). O KDPI tem sido usado nos EUA desde 2014 no sistema de alocação. Anteriormente, a qualidade do rim era apenas avaliada por uma classificação dicotômica em que os rins poderiam de doadores de critério padrão ou DCE (43). O método KDPI fornece informações mais precisas sobre o doador (43) e considera a longevidade do órgão. Nesse sistema de alocação, receptores com uma longevidade após transplante estimada mais longa, receberão prioridade dos rins de doadores com um KDPI de até 20%; em contrapartida, doadores com  $\text{KDPI} \geq 85\%$  podem ser considerados equivalentes a um doador de critério expandido (DCE) e são classificados rins de alto risco (44). No Brasil, não existe uma equação que quantifique o risco tendo como referência o perfil de doadores brasileiros (44), mas essa ferramenta é utilizada em vários centros brasileiros como um recurso adicional para tomada de decisão no aceite e na alocação de órgãos.

Em estudo que analisou o impacto do KDPI na DIE e nos resultados após transplante, o sistema KDPI foi considerado um preditor preciso para resultados de transplante. Em relação a DIE, pacientes com maior KDPI apresentam maiores taxas de DIE. Esse estudo avaliou também doadores com ME e doadores com coração parado, uma prática que não é regulamentada e, portanto, não utilizada no Brasil. A análise mostrou que apesar das taxas mais altas de DIE, os rins de doadores com o coração parado não mostraram aumento da falha do enxerto ou da mortalidade do paciente quando comparados aos rins de doadores com ME de KDPI equivalente (43).

O uso de DCE é uma das estratégias utilizadas para aumentar o *pool* de doadores. Essa tem sido uma prática realizada em centros brasileiros (8,9,12,45,46). Estes doadores são definidos pelo critério da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) como doadores falecidos com mais de 60 anos ou doadores de 50 a 59 anos com dois dos seguintes parâmetros: hipertensão, AVC como causa de morte ou creatinina sérica terminal maior que 1,5mg/dL (47).

Por não serem doadores com critérios padrão, estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar se esta estratégia é adequada. Nesse contexto, alguns trabalhos evidenciaram que o prognóstico com DCE não é significativamente diferente de doadores de critérios padrão (46,48,49) e que apesar da maior incidência de DIE e suas consequências em pacientes que receberem órgãos provenientes de DCE, há benefícios na sobrevida destes pacientes quando comparados a permanência em lista de espera em diálise (50). Em contraste, há estudos que demonstrem resultados inferiores na sobrevida do enxerto com DCE quando comparados a doadores com critérios padrão (51,52).

Os rins provenientes de DCE são os com maior probabilidade de descarte e se for associado a outros fatores que também contribuem para resultados menos favoráveis, como tempo de isquemia fria prolongado que tem se mostrado como um fator de risco independente para DIE (3,53) o percentual de descarte pode ser ainda maior. Entretanto, em estudo que avaliou rins de DCE e o impacto da isquemia fria identificou que embora a DIE tenha sido significativamente mais alta nos pacientes com maior tempo de isquemia fria, a diferença na sobrevida do paciente e do enxerto foi semelhante (54). A hipótese é de que a DIE causada por tempos de isquemia fria prolongada seja devida a NTA que por ser em grande parte um dano tecidual recuperável, não teria efeito em longo prazo (54).

Ainda nesse contexto, rins provenientes de doadores com insuficiência renal aguda (IRA), são comumente recusados devido a ideia de que possam apresentar resultados inferiores (55–57). Porém, são uma alternativa para aumentar o número de doadores, considerando também que muitas causas de IRA em doadores falecidos são potencialmente reversíveis (55). Em relação a DIE, rins provenientes de doadores com IRA apresentam incidências maiores quando comparados a doadores sem lesão renal aguda (58). Há estudos sugerindo que a IRA está associada a um risco aumentado para DIE (59–61). Entretanto, em um estudo brasileiro que avaliou



transplantes com doadores com IRA, a sobrevida do enxerto e função em um ano apresentou resultados comparáveis a de pacientes que receberam rins de doadores sem IRA (46). Apesar do estudo ter uma avaliação em curto prazo, sugere-se que os órgãos provenientes de doadores com IRA não sejam excluídos com base apenas na creatinina final (46). Da mesma forma, outros estudos também mostraram bons resultados em curto prazo (48,60,62,63).

A análise do impacto da DIE em longo prazo ainda não é um consenso. Estudos mostraram que apesar de doadores com lesão renal aguda apresentarem mais DIE, em longo prazo isso não afeta significativamente a sobrevida do enxerto (59,61,63). Em contrapartida, há estudos que encontraram impacto. (64,65). Em estudo recente que avaliou o impacto da IRA em 1313 pacientes e classificou os pacientes em estágios de IRA, sendo zero sua ausência, foi encontrada uma sobrevida em 5 anos de 78,5% para pacientes sem IRA, 77,8 (estágio I), 83,8 (estágio II) e 84,6% (estágio III). As TFG observadas nesse estudo das também sustentaram a afirmação de que rins provenientes de doadores com IRA resultam em bons resultados em logo prazo (56).

Para auxiliar na tomada de decisão é importante ressaltar que em doadores com IRA é recomendada a realização de biópsia renal antes do transplante, pois a função renal após o transplante pode ser comprometida na dependência do tipo de lesão histológica encontrada (66).

Apesar da escassez de estudos avaliando o impacto do IMC do doador nos resultados após o transplante com doador falecido, esse pode ser também um fator de risco para a DIE (67,68). Há relatos de que doadores com IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, tenham uma chance 1,77 vezes maior de desenvolver DIE (68). Adicionalmente, não há recomendações nacionais e internacionais determinando os limites extremos de IMC para a utilização de órgãos, o que leva a uma variabilidade nas práticas e critérios de aceitações pelos centros transplantadores (67). Embora tenha impacto na DIE, não foram observados resultados inferiores na sobrevida de pacientes e de enxertos. Especula-se que esse resultado esteja relacionado ao fator protetor da massa de néfrons de rins de doadores, ou seja, índices maiores de IMC estariam associados a maior volume cortical e conseqüentemente maior taxa de filtração glomerular. Entretanto, são apenas especulações, sendo incerto o impacto da massa de néfrons especialmente de doadores obesos. (67).

### *2.5.2 Fatores relacionados ao receptor*

Entre os fatores de risco relacionados ao receptor encontra-se o tempo em diálise pré-transplante. (9,12,69). Pacientes em diálise, sem contraindicações, devem ser encaminhados para a avaliação de um centro transplantador com vistas ao transplante. A legislação atual, considera o tempo de diálise na alocação para transplante, mas o mais importante é que os pacientes sejam listados agilmente e que estratégias para redução do tempo de espera em terapia renal substitutiva sejam implementadas (12).

Anticorpos anti HLA específicos do doador (DSA) pré transplante são fatores de risco para rejeição mediada por anticorpos e menor sobrevida do enxerto (70). Adicionalmente eventos adversos como ausência de função imediata, rejeições principalmente na fase inicial, nos primeiros 3 meses, pós transplante estão associadas a presença de anticorpos anti HLA formados pré transplante (71). Em estudo multicêntrico que comparou pacientes com e sem DIE foi identificado que pacientes com DIE apresentam um risco censurado por óbito de 2,37 vezes maior que em pacientes sem DIE e 4,75 vezes maior na presença de anticorpos HLA pré-formados. A presença de DSAs aumenta ainda mais esse risco. Foi observado um aumento de 2,97 para 7,39 vezes em pacientes com DIE e com DSA pré transplante (72). Independente dos pacientes desenvolverem DIE na presença de DSA pode ser observada taxas mais altas de rejeição, principalmente rejeições mediadas por anticorpos em pacientes com anticorpos HLA pré transplante ou DSA do que pacientes sem tais anticorpos (72).

Os resultados inferiores observados em pacientes com DSAs e com DIE podem ser devido a ocorrência de rejeições em enxertos que já sofreram os danos teciduais que levam a DIE. Esse microambiente pode predispor o enxerto a maior risco de ataque imunológico, que se dá pela regulação positiva da expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade, e antígenos de complexos secundários de histocompatibilidade. Deve ser levada em consideração também a lesão do enxerto associada à morte cerebral ou pela própria DIE que podem estimular as respostas imunes, com produção de quimiocinas que recrutam células inflamatórias levando a um microambiente propício à ocorrência de rejeição (72).

Embora menos estudado, o IMC do receptor também pode se apresentar como um fator de risco para DIE (5,73,74). Em pacientes obesos podem ser observado tempos de isquemia fria em bancada e tempos mais prolongados das anastomoses vasculares do que em pacientes não obesos devido ao maior tempo de preparo dos vasos e acesso ao leito vascular do implante vascular dificultado (74). Um estudo encontrou uma razão de chances por aumento de  $1 \text{ kg/m}^2 = 1,043$ ; IC 95% = 1,037–1,049) (5).

### *2.5.3 Fatores relacionados ao transplante*

O tecido renal é exposto a dois momentos distintos durante o processo de retirada do órgão do doador falecido até a reperfusão no receptor. O primeiro, denominado tempo de isquemia quente é definido pelo período entre o clampeamento arterial no doador até que se complete a perfusão com solução de preservação. O segundo, denominado tempo de isquemia fria, corresponde a perfusão do enxerto até a soltura das pinças vasculares no receptor (32). O tempo de isquemia fria pode também ser medido até o momento em que o órgão é retirado da solução de preservação, passando a partir de então a ser medido o tempo de anastomoses vasculares (ou segunda isquemia quente), até a soltura das pinças vasculares (75).

O tempo de isquemia quente é o período em que o dano celular é mais evidente, pois durante esse período ocorre a interrupção imediata da oferta de oxigênio a nível celular (32). Embora o tempo de isquemia quente seja mais lesivo ao órgão, a capacitação das equipes envolvidas faz com que atualmente esse tempo raramente ultrapasse 5 minutos (32). Dessa forma, o tempo de isquemia fria é muito relevante, sendo conhecido como um fator de risco para a ocorrência da DIE (3,5,12,19).

Em períodos curtos, menores que 12 horas, ocorre menor intensidade da lesão de isquemia-reperfusão com menor produção de citocinas e radicais livres de oxigênio (76). Há relatos na literatura de aumento de 23% no risco de DIE a cada 6 horas de tempo de isquemia fria de rins de doadores falecidos (3). Em outro estudo, as chances de DIE aumentam em 4% para cada hora de aumento de isquemia fria, dessa forma um aumento de dez horas aumenta as chances de DIE em aproximadamente 50% (5). Em um estudo brasileiro, a incidência de DIE aumentou 8% para cada aumento

de 6h no TIF (77). Fatores que possivelmente influenciam no tempo de isquemia fria no Brasil são a grande extensão territorial, o sistema de alocação por compatibilidade HLA e a ausência de uma política de alocação para doadores limítrofes (12). Embora as chances de DIE sejam maiores de acordo com o tempo de isquemia fria, a sobrevida do enxerto pode não sofrer impacto. Em um estudo com rins pareados analisando o tempo de isquemia fria em um grupo de pacientes que teve DIE e outro que não apresentou essa complicação, a sobrevida foi muito semelhante (39). A hipótese dos autores é de que a DIE causada pelo tempo de isquemia prolongado é devida a NTA e que por ser um dano recuperável, não afeta a função em longo prazo (39).

A terapia de indução da imunossupressão com anticorpos é progressivamente mais utilizada nos centros transplantadores não mais ficando restrita aos pacientes de alto risco imunológico. Atualmente, no Brasil, as preparações de anticorpos disponíveis são o Basiliximabe e a globulina anti-timócito de coelho (rATG). Na dependência da combinação de fármacos imunossupressores utilizados ambos têm um importante papel importante em reduzir a incidência de rejeição aguda que, por sua vez, está associada à sobrevida dos enxertos (78,79). A rATG produz um importante efeito imunomodulatório dos linfócitos T afetando também a função dos linfócitos B e das células *natural killer*. A rTAG também atua por inibir a migração de leucócitos e desregula a aderência dos leucócitos as moléculas presentes na superfície endotelial, apresentando potencialmente ações que poderiam minimizar a lesão de isquemia e reperfusão (80). O Basiliximabe é um anticorpo monoclonal dirigido a cadeia alfa do receptor de interleucina-2. Atua por bloquear a ligação da IL-2 ao IL-2R inibindo a proliferação de células T e ativação mediada por interleucina-2 (78). Essas preparações são frequentemente utilizadas como terapia de indução em transplantes e ambas podem reduzir a incidência de rejeição aguda, sendo que a rATG pode adicionalmente levar a redução da incidência de DIE (81).

Alguns estudos não encontraram diferença quando comparadas as duas drogas na redução de DIE (81,82), mas o uso de ATG esteve associado a uma redução na incidência e severidade de rejeição aguda (81). Outros estudos mostraram superioridade do ATG em curto prazo, em pacientes de alto risco para rejeição e DIE, porém não houve diferença em longo prazo (83). Em um recente estudo multicêntrico

brasileiro, também foi evidenciada uma redução na frequência e na duração da DIE associada ao uso de rATG (12).

## **2.6 Impacto da Função Tardia do Enxerto**

O impacto da DIE no transplante é de extrema importância visto que é o tratamento de escolha para pacientes com DRC elegíveis para o procedimento. Dessa forma, todas as ações para otimizar os resultados pós transplante precisam ser conhecidas e implementadas. As equipes transplantadoras necessitam aliar as experiências adquiridas com a experiência clínica e o conhecimento científico para o manejo de complicações e para auxiliar na tomada de decisão desde o aceite do órgão até o acompanhamento do paciente transplantado. No entanto, a determinação desse impacto pode ser difícil, pois a DIE é uma entidade clínica complexa causada por uma série de eventos e fatores que podem individualmente ter um impacto ou não em longo prazo (28). Os desfechos que avaliam o impacto da DIE consideram em sua maioria a sobrevida do paciente e do enxerto. Além disso, avaliam a função do enxerto pela taxa de filtração glomerular (TFG) medida ou estimada por equações. Esses estudos avaliam os resultados em curto e longo prazo.

Nesse contexto, estudos associam a ocorrência de DIE a piores desfechos quando comparado a pacientes que não apresentaram essa complicação (3,4,9,12,18,28).

Em relação a sobrevida do enxerto alguns estudos identificaram uma menor sobrevida (9,20,28). Há diferentes estudos que avaliaram esse desfecho, considerando ou não a ocorrência de episódios de rejeição aguda (9,20,28,84,85).

Gil et al analisaram os resultados de 29.598 transplantes de rins pareados em que considerando o mesmo doador um receptor apresentou DIE e outro não. O risco de perda de enxerto no primeiro ano após transplante foi de 5,35 vezes maior naqueles pacientes em que ocorreu a DIE, sendo que esse risco permaneceu entre 16 a 30% maior após o período de um ano. Nesse estudo a DIE esteve associada a piores desfechos na sobrevida do enxerto independentemente da rejeição (28).

Na análise da DIE e rejeição aguda, Wu et al identificaram que a DIE permanece sendo, com a imunossupressão atualmente utilizada, um fator de risco para rejeição aguda confirmada por biópsia, sendo que essa associação se manteve

com diferentes definições de DIE (86). Outros estudos também mostraram uma alta incidência de rejeição aguda em pacientes com DIE (4,87–89).

Weber et al ponderam que essa associação entre DIE e rejeição aguda é controversa, pois alguns estudos que avaliaram essa associação são antigos e apresentam algumas limitações como diferentes definições de DIE ou por não terem coortes homogêneas (84). Dessa forma, conduziram mais recentemente um estudo que encontrou um risco relativo para desenvolver rejeição aguda comprovada por biópsia no primeiro ano após o transplante de 71% maior no grupo de pacientes com DIE, esse resultado foi independente de covariáveis relacionadas à DIE (84).

De uma forma geral, aceita-se que a combinação de DIE e rejeição aguda está associada a piores desfechos na sobrevida do enxerto em comparação com aqueles pacientes que não apresentaram DIE. O racional para essa afirmação está no fato de que as células endoteliais são o alvo tanto nos processos de DIE como na rejeição. Em situações de lesão sejam elas mecânicas, hipoxia ou processos imunes, a resposta das células endoteliais é de remodelagem da parede vascular. O processo que se desencadeia a seguir pode evoluir para a fibrose intersticial, e comprometimento da luz arteriolar podendo evoluir para a sua obstrução (20).

Além disso, os desfechos no enxerto podem sofrer a influência da severidade da injúria renal aguda. O processo de adaptação e reparo renal em processo moderados pode ocorrer, entretanto nas injúrias mais severas o processo de reparação pode levar a fibrose, o que é um fator determinante para a progressão da doença renal crônica (20,90). Ainda em relação a DIE e rejeição aguda, os efeitos diferenciais da DIE na sobrevida do enxerto de acordo com os episódios de rejeição aguda, bem como o maior tempo de duração dessa complicação quando associada à rejeição, sugerem que o fator predominante na ocorrência da DIE é a lesão de isquemia-reperfusão e também que os episódios de rejeição precoces devem ser considerados em qualquer estudo sobre DIE (73). Além disso, esses achados mostram a importância de tentar reduzir o risco de DIE em pacientes que apresentam um maior risco de rejeição aguda, como os hipersensibilizados. A ideia de que a rejeição aguda associada a DIE estejam fortemente associadas a um risco maior de perda de enxerto podem direcionar o esquema imunossupressor, em pacientes de risco conhecido, em que é esperada a ocorrência de DIE, particularmente quando o

receptor apresenta um fator adicional de risco para rejeição aguda como incompatibilidades de antígenos leucocitários humanos de classe II (28).

Em estudo recente com análise de 1714 transplantes renais com doador falecido não houve diferença nas rejeições agudas ou progressão de fibrose intersticial, porém essa análise se restringiu a um curto período de 4 meses. A sobrevida do enxerto censurada por óbito teve impacto com valores inferiores apenas no grupo em que o período de DIE foi maior de 28 dias, da mesma forma que na análise de sobrevida do paciente em 1 ano (13).

O impacto da DIE permanece sendo debatido e ao longo dos anos novos questionamentos têm sido feitos. Dentre eles, a de que não pode ser avaliada apenas a DIE como uma variável dicotômica que considera apenas a presença ou ausência, mas também a sua duração (8,9,13,91). Esta impacta adicionalmente nos resultados após o transplante. Se a DIE é recuperada prontamente, geralmente os resultados com o enxerto são similares a rins que não sofreram DIE (92). Entretanto, períodos mais longos estão associados a resultados inferiores (8,9,12,91,92). Na análise dividindo os períodos de DIE em quartis (1-4 dias, 5-8 dias, 9-14 dias, maior que 14 dias), períodos maiores de 14 dias em DIE estão associados a piores resultados de perda de enxerto censurada por óbito e a sobrevida do paciente (12). Helfer et al também encontraram associação do tempo de duração da DIE maior que 14 dias a piores resultados na sobrevida do enxerto, neste estudo a avaliação do tempo de DIE foi em períodos de 1 a 7 dias, 8 a 14 dias e maior do que 14 dias (9). Em outro estudo realizado recentemente períodos de DIE maiores que 20 dias foi um fator independente para a redução da TFG em um ano quando comparado a períodos de duração de até 3 dias. Nesse estudo a recuperação da DIE foi considerada quando o paciente atingiu nível de creatinina menor que 3,0 mg/dL e sem necessidade de permanecer em diálise (93).

Porém há relatos de impacto com períodos menores de DIE, mostrando que um período maior que 7 dias de DIE está associado a um incremento de risco superior a 40% para a perda do enxerto, o que sugere que esse período corresponde a um risco relativo de 54% maior de perda de enxerto censurada por óbito (92).

Quanto ao impacto em longo prazo da DIE, parece que a sua ocorrência pode diminuir a sobrevida do enxerto como resultado da lesão combinada de isquemia-reperfusão e rejeição precoce (4). Yokoyama et al evidenciaram mais perdas de

enxerto em um período de 5 anos naqueles pacientes que apresentaram períodos de DIE superior a 8 dias (91).

Na análise do impacto em longo prazo, o tempo de recuperação do enxerto em períodos de DIE também é relevante. Estudo avaliou a função renal após 30 dias de transplante, comparando pacientes que não apresentaram DIE, pacientes que tiveram uma recuperação completa ( $\text{TFG} \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) e pacientes que tiveram uma recuperação incompleta ( $\text{TFG} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). A DIE de pacientes incompletamente recuperados foi um fator de risco independente para perda de enxerto censurada por óbito ( $\text{HR} = 3,410$ , IC 95%, 1,114-10,437) (35). Nesse estudo, os fatores de risco para os pacientes apresentarem DIE incompletamente recuperada foram creatinina do doador, tempo de isquemia fria e doador idoso. A incidência de rejeições agudas em 12 meses por transplante foi maior neste grupo de pacientes. Por outro lado, rins que tiveram recuperação completa obtiveram resultados semelhantes aos rins que não apresentaram DIE mostrando que esses órgãos foram menos danificados do que os que apresentaram recuperação incompleta (35).

O impacto da DIE na sobrevida do paciente é um tópico em que não há um consenso. Yarlagadda et al conduziram uma metanálise e não identificaram associação de DIE com mortalidade (4). Outros estudos realizados posteriormente também não encontraram tal associação (6,9). Entretanto, há estudos em que a DIE foi associada a maior mortalidade (15,35), independentemente da sua recuperação (35).

Ao analisar-se o impacto da DIE, é importante considerar a associação da DIE com outras variáveis como a presença de DSAs. É de conhecimento que pacientes pré-sensibilizados apresentam maior risco para DIE (94) e que a presença de DSAs pode ter impacto na sobrevida do enxerto (95). Fidler et al também encontram resultados inferiores na função do enxerto na presença de DSA. A análise de dados mostrou que a presença de DSAs tem efeito na com diminuição significativa e contínua na função do enxerto medida pela TFG em um ano após o transplante e mantendo-se após seis anos de acompanhamento com uma diferença equivalente a 13 mL/min entre os grupos. Além disso tanto a presença de DSAs quanto a rejeição mediada por anticorpos estão independentemente associados a perda de função renal, o que sugere que os DSAs suscitam lesões agudas e crônicas no enxerto, que podem se



manifestar tardiamente, levando à perda da função renal e evoluindo para a perda do enxerto (96).

Além disso, pacientes que apresentam DSA e DIE tem sobrevida do enxerto inferior quando comparados aos que não apresentaram DIE, enquanto a sobrevida do paciente parece ser semelhante (97). Existe uma relação complexa entre a DIE e DSA, pois é de conhecimento de que lesão de isquemia e perfusão leva a uma regulação positiva de moléculas de HLA e cria um ambiente inflamatório o que pode desencadear uma cascata de eventos que levam a uma maior incidência e gravidade de rejeições mediadas por anticorpos, contribuindo para a redução da sobrevida do enxerto (97).

Além do impacto no paciente e enxerto, é relevante a implicação econômica da DIE. Pacientes com DIE apresentam maior tempo de internação (15,19,20), dificuldade no manejo dos imunossupressores (32) gerando mais custos ao sistema de saúde (2,15,21). Ocorre também uma maior exposição do paciente imunossuprimido a infecções em um ambiente hospitalar e a necessidade de procedimentos para manutenção e monitorização mais rigorosa do tratamento (20).

### 3. MARCO CONCEITUAL

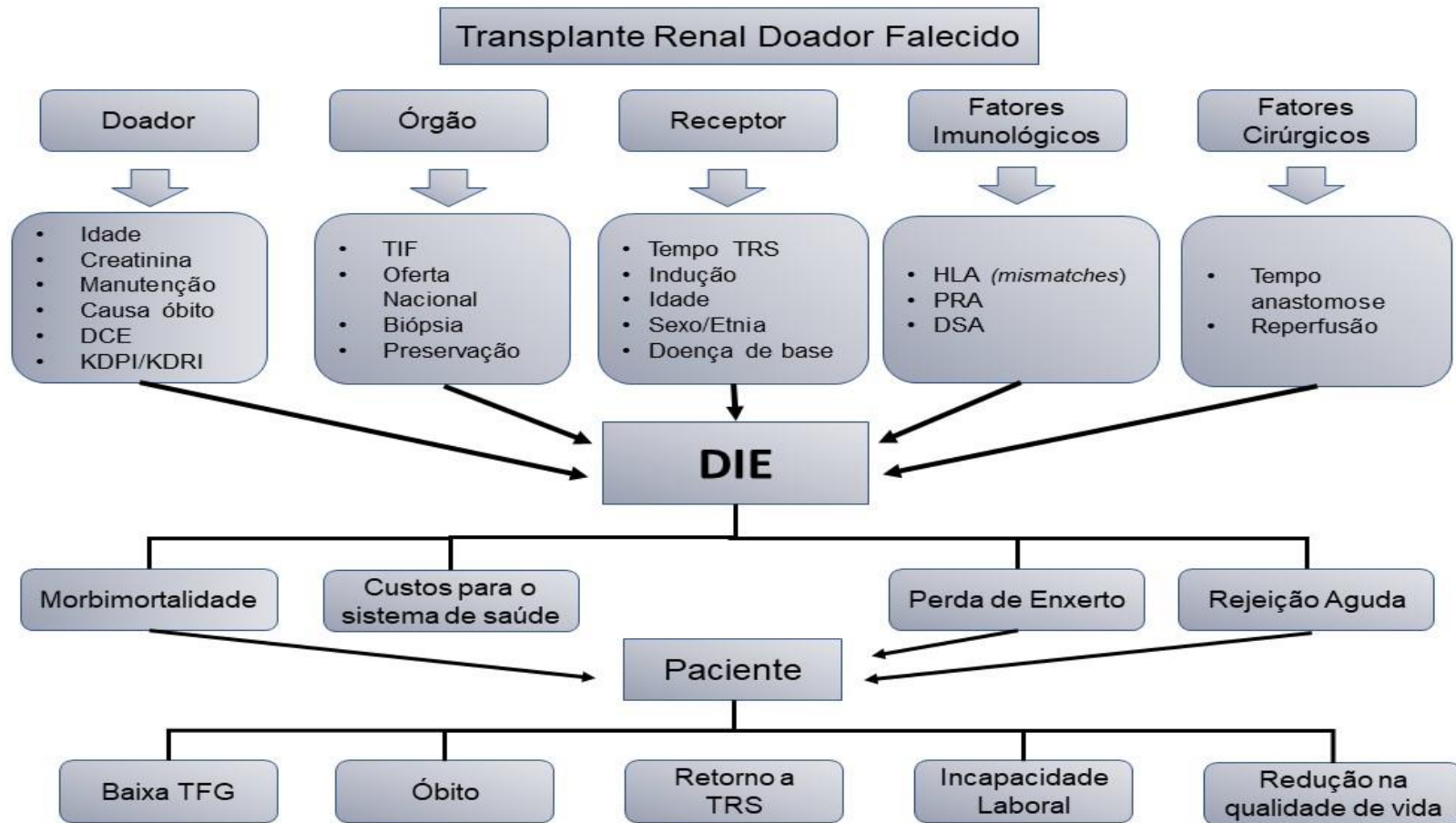
A DIE é uma complicação frequente em pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido em vários países incluindo o Brasil. Ela é em geral definida pela necessidade de diálise na primeira semana após o transplante.

Os fatores que estão sendo estudados e necessitam ser esclarecidos com o objetivo de entendermos melhor essa complicação são relacionados ao doador, órgão, ao receptor, a fatores imunológicos e cirúrgicos.

O estudo da DIE é muito importante para as equipes transplantadoras, pois as razões para a elevada incidência de DIE não estão totalmente esclarecidas. Além disso, estudos mostram seu impacto na morbimortalidade, custos para o sistema de saúde, rejeição aguda e perda de enxerto. Para o paciente, essas consequências podem determinar o retorno a terapia renal substitutiva, óbito, perda da capacidade laboral e diminuição na qualidade de vida.

O conhecimento dos fatores de risco para a DIE é fundamental para o manejo do paciente transplantado renal, na tentativa de prever e, se possível, diminuir a incidência dessa complicação.

A Figura abaixo apresenta de forma esquemática os fatores envolvidos na DIE e suas consequências.



**Fonte: a autora (2023) Figura 3.** Marco Conceitual da DIE. DCE: Doador de Critério Expandido; DIE: Disfunção Inicial do Enxerto; TIF: Tempo de Isquemia Fria; HLA: Antígeno Leucocitário Humano; PRA: Avaliação de reatividade Contra Painel; DSA: Anticorpo Doador Específico; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; TRS: Terapia Renal Substitutiva; KDPI: *Kidney donor risk index*; KDPI: *Kidney donor profile index*.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

Este estudo justifica-se pelo fato das razões para a elevada incidência de DIE não estarem totalmente esclarecidas. Tampouco o impacto da DIE e sua duração nas sobrevidas de pacientes e enxertos e na função dos mesmos em médio e longo prazos. O conhecimento dos fatores de risco para a DIE é fundamental para o manejo do paciente transplantado renal, na tentativa de prever e, se possível, diminuir a incidência dessa complicação.

## **5. HIPÓTESE**

O presente estudo foi concebido e executado para testar a hipótese de que a ocorrência de DIE e sua duração estão associados à piores desfechos do transplante renal com doador falecido. Sendo hipótese principal a de que a duração da DIE está associada à redução na TFG do enxerto renal, em médio e longo prazos.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo primário**

Avaliar o impacto da presença e da duração da DIE na TFG do enxerto renal em 1, 5, e 10 anos após transplante renal.

### **6.2 Objetivos secundários**

1. Avaliar os fatores de risco para a DIE
2. Avaliar a incidência de DIE
3. Comparar os desfechos do transplante renal em pacientes que evoluíram com DIE a pacientes que não a desenvolveram, especificamente:
  - a. Sobrevidas dos pacientes submetidos ao transplante renal em 1, 5 e 10 anos
  - b. Sobrevida do enxerto renal em 1, 5 e 10 anos
  - c. Taxa de filtração glomerular em 1, 5 e 10 anos
  - d. Incidência de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int.* 2014;86(2):251–8.
2. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation.* 2013;96(10):885–9.
3. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997;63(7):968–74.
4. 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.
5. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2279–86.
6. Fonseca I, Teixeira L, Malheiro J, Martins LS, Dias L, Castro Henriques A, et al. The effect of delayed graft function on graft and patient survival in kidney transplantation: an approach using competing events analysis. *Transpl Int.* 2015;28(6):738–50.
7. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, Skeans MA, Larkin L, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2022;22 Suppl 2:21–136.
8. de 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):e0144188.
9. Helfer MS, Pompeo J de C, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):231–41.

10. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Gauch CR, Ferreira-Baptista MAS, Fernandes-Charpiot IMM, Abbud-Filho M. Factors That Influence Delayed Graft Function in Kidney Transplants: A Single-Center Paired Kidney Analysis. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1568–70.
11. 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(3):737–42.
12. de Sandes-Freitas TV, Mazzali M, Manfro RC, de Andrade LGM, Vicari AR, de Sousa MV, et al. Exploring the causes of the high incidence of delayed graft function after kidney transplantation in Brazil: a multicenter study. *Transpl Int.* 2021;34(6):1093–104.
13. Budhiraja P, Reddy KS, Butterfield RJ, Jadlowiec CC, Moss AA, Khamash HA, et al. Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):154.
14. Marek C, Thomson B, Shoker A, Luke PP, Moser MAJ. The prognostic value of time needed on dialysis in patients with delayed graft function. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):203–8.
15. Butala NM, Reese PP, Doshi MD, Parikh CR. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis. *Transplantation.* 2013;95(8):1008–14.
16. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet Lond Engl.* 2004;364(9447):1814–27.
17. Grosso G, Corona D, Mistretta A, Zerbo D, Sinagra N, Giaquinta A, et al. Delayed graft function and long-term outcome in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(7):1879–83.
18. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):153–61.



19. Salazar Meira F, Zemiacki J, Figueiredo AE, Viliano Kroth L, Saute Kochhann D, d'Avila DO, et al. Factors Associated With Delayed Graft Function and Their Influence on Outcomes of Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2267–71.
20. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(6):1134–40.
21. Quinino RME, Agena F, Paula FJ de, Nahas WC, David-Neto E. Comparative analysis of kidney transplant costs related to recovery of renal function after the procedure. *J Bras Nefrol.* 2021;43(3):375–82.
22. Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):389–93.
23. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2093–109.
24. Merion RM. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA.* 2005;294(21):2726.
25. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725–30.
26. Loubeau PR, Loubeau JM, Jantzen R. The economics of kidney transplantation versus hemodialysis. *Prog Transplant.* 2001;11(4):291–7.
27. Schnitzler MA, Lentine KL, Burroughs TE. The cost effectiveness of deceased organ donation. *Transplantation.* 2005;80(11):1636–7.
28. 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(6):1331–6.

29. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2995–3003.
30. Akkina SK, Connaire JJ, Israni AK, Snyder JJ, Matas AJ, Kasiske BL. Similar outcomes with different rates of delayed graft function may reflect center practice, not center performance. *Am J Transplant*. 2009;9(6):1460–6.
31. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011;11(11):2279–96.
32. Requião-Moura LR, Durão Junior M de S, Matos ACC de, Pacheco-Silva A. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):129–35.
33. Peeters P, Terryn W, Vanholder R, Lameire N. Delayed graft function in renal transplantation. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(6):489–98.
34. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):189–200.
35. Lee J, Song SH, Lee JY, Kim DG, Lee JG, Kim BS, et al. The recovery status from delayed graft function can predict long-term outcome after deceased donor kidney transplantation. *Sci Rep*. 2017;7(1):13725.
36. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2018;18 Suppl 1:18–113.
37. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado: (2012-2019) [Internet]. RBT: registro brasileiro de transplantes. 2019 [citado 23 de março];24(4). Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2019/>
38. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado: (2014-2021) [Internet]. registro brasileiro

- de transplantes. 2021 [citado 23 de março];28(4). Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxvii-no-4/>
39. Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011;11(12):2657–64.
40. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K, et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):217–22.
41. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation.* 2009;88(2):231–6.
42. Baloglu I, Tonbul HZ, Turkmen K, Selcuk NY, Iyisoy MS. Are Kidney Donor Risk Index/Kidney Donor Profile Index Scores Predictor of Future Graft Function? *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2021;32(4):979–85.
43. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant.* 2018;32(3):e13190.
44. Prado NP, Silva CK da, Meinerz G, Kist R, Garcia VD, Keitel E. Usefulness of Kidney Donor Profile Index (KDPI) to predict graft survival in a South Brazilian Cohort. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol.* 2020;42(2):211–8.
45. Mota LS, Oliveira CMC de, Pinheiro FMLJ, Santos LC de O, Nóbrega DG, Fernandes PF, et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. *J Bras Nefrol.* 2016;38(3):334–43.
46. Klein R, Galante NZ, de Sandes-Freitas TV, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. *Transplantation.* 2013;95(4):611–6.

47. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281–6.
48. Farney AC, Rogers J, Orlando G, al-Geizawi S, Buckley M, Farooq U, et al. Evolving experience using kidneys from deceased donors with terminal acute kidney injury. *J Am Coll Surg*. 2013;216(4):645–55; discussion 655-656.
49. Smail N, Tchervenkov J, Paraskevas S, Baran D, Mucsi I, Hassanain M, et al. Impact of early graft function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard- or expanded-criteria donors. *Transplantation*. 2013;96(2):176–81.
50. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):589–97.
51. van Ittersum FJ, Hemke AC, Dekker FW, Hilbrands LB, Christiaans MHL, Roodnat JI, et al. Increased risk of graft failure and mortality in Dutch recipients receiving an expanded criteria donor kidney transplant. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2017;30(1):14–28.
52. Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D, Lorent M, et al. Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2016;29(4):403–15.
53. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation*. 2011;91(6):666–71.
54. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011;11(12):2647–56.

55. Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, Fujita S, Kim RD, Hemming AW, et al. Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2009;9(2):367–73.
56. Heilman RL, Smith ML, Smith BH, Kumar A, Srinivasan A, Huskey JL, et al. Long-term Outcomes Following Kidney Transplantation From Donors With Acute Kidney Injury. *Transplantation.* 2019;103(9):e263–72.
57. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81(5):442–8.
58. Anil Kumar MS, Khan SM, Jaglan S, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, et al. Successful transplantation of kidneys from deceased donors with acute renal failure: Three-year results. *Transplantation.* 2006;82(12):1640–5.
59. Kim JH, Kim YS, Choi MS, Kim YO, Yoon SA, Kim JI, et al. Prediction of clinical outcomes after kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury: a comparison of the KDIGO and AKIN criteria. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):39.
60. Hall IE, Schröppel B, Doshi MD, Ficek J, Weng FL, Hasz RD, et al. Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2015;15(6):1623–31.
61. Pei J, Cho Y, See YP, Pascoe EM, Vieceilli AK, Francis RS, et al. Impact of deceased donor with acute kidney injury on subsequent kidney transplant outcomes-an ANZDATA registry analysis. *PloS One.* 2021;16(3):e0249000.
62. Heilman RL, Smith ML, Kurian SM, Huskey J, Batra RK, Chakkera HA, et al. Transplanting Kidneys from Deceased Donors With Severe Acute Kidney Injury. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2015;15(8):2143–51.
63. Lee MH, Jeong EG, Chang JY, Kim Y, Kim JI, Moon IS, et al. Clinical outcome of kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury by Acute Kidney Injury Network criteria. *J Crit Care.* 2014;29(3):432–7.

64. Boffa C, van de Leemkolk F, Curnow E, Homan van der Heide J, Gilbert J, Sharples E, et al. Transplantation of Kidneys From Donors With Acute Kidney Injury: Friend or Foe? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2017;17(2):411–9.
65. Park WY, Chang YK, Kim YS, Jin K, Yang CW, Han S, et al. Impact of acute kidney injury in deceased donors with high Kidney Donor Profile Index on posttransplant clinical outcomes: a multicenter cohort study. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(1):162–74.
66. Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, Burdick JF, Ratner L, Haas M, et al. Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation.* 2005;80(6):794–800.
67. Arshad A, Hodson J, Chappelow I, Inston NG, Ready AR, Nath J, et al. The impact of donor body mass index on outcomes after deceased kidney transplantation - a national population-cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2018;31(10):1099–109.
68. Ortiz J, Gregg A, Wen X, Karipineni F, Kayler LK. Impact of donor obesity and donation after cardiac death on outcomes after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(3):E284-292.
69. Decruyenaere A, Decruyenaere P, Peeters P, Vermassen F. Validation in a Single-Center Cohort of Existing Predictive Models for Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Ann Transplant.* 2015;20:544–52.
70. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2012;23(12):2061–71.
71. Süsal C, Döhler B, Sadeghi M, Ovens J, Opelz G. HLA antibodies and the occurrence of early adverse events in the modern era of transplantation: a collaborative transplant study report. *Transplantation.* 2009;87(9):1367–71.

72. Morath C, Döhler B, Kälble F, Pego da Silva L, Echterdiek F, Schwenger V, et al. Pre-transplant HLA Antibodies and Delayed Graft Function in the Current Era of Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2020; 11:1886.
73. Chaumont M, Racapé J, Broeders N, El Mountahi F, Massart A, Baudoux T, et al. Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. *J Transplant.* 2015:163757.
74. Weissenbacher A, Jara M, Ulmer H, Biebl M, Bösmüller C, Schneeberger S, et al. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation.* 2012;93(5):524–9.
75. Marshall, Vernon. Renal preservation. Em: *Kidney Transplantation- Principles and Practice.* London: Academic Press; 1979;89-106.
76. Freitas MHB de, Lima LC, Couceiro TC de M, Silva WB da, Andrade JM de, Freitas MHB de. Perioperative factors associated with delayed graft function in renal transplant patients. *J Bras Nefrol.* 2018;40(4):360–5.
77. Requião-Moura LR, Durão M de S, Tonato EJ, Matos ACC, Ozaki KS, Câmara NOS, et al. Effects of ischemia and reperfusion injury on long-term graft function. *Transplant Proc.* 2011;43(1):70–3.
78. Jeong ES, Lee KW, Kim SJ, Yoo HJ, Kim KA, Park JB. Comparison of clinical outcomes of deceased donor kidney transplantations, with a focus on three induction therapies. *Korean J Transplant.* 2019;33(4):118–27.
79. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des.* 2020;26(28):3440–50.
80. Chappell D, Beiras-Fernandez A, Hammer C, Thein E. In vivo visualization of the effect of polyclonal antithymocyte globulins on the microcirculation after ischemia/reperfusion in a primate model. *Transplantation.* 2006;81(4):552–8.

81. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967–77.
82. Foster CE 3rd, Weng RR, Piper M, Laugenou K, Ichii H, Lakey J, et al. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) versus basiliximab in deceased donor renal transplants and the effect on delayed graft function and outcomes. *Transplant Proc.* 2012;44(1):164–6.
83. Chen G, Gu J, Qiu J, Wang C, Fei J, Deng S, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2013;11(4):310–4.
84. Weber S, Dienemann T, Jacobi J, Eckardt KU, 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.
85. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RW, Dunn DL, Payne WD, Najarian JS, 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(9):1331–7.
86. 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(4):851–8.
87. 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(5):E536-543.
88. Gigliotti P, Lofaro D, Leone F, Papalia T, Senatore M, Greco R, et al. Early subclinical rejection treated with low dose i.v. steroids is not associated to graft survival impairment: 13-years' experience at a single center. *J Nephrol.* 2016;29(3):443–9.



89. Miglinas M, Supranaviciene L, Mateikaite K, Skebas K, Kubiliene A. Delayed graft function: risk factors and the effects of early function and graft survival. *Transplant Proc.* 2013;45(4):1363–7.
90. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66.
91. 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(2 Pt 1):101–6.
92. 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.
93. Donnelly CV, Keller M, Kayler L. Kidney Transplant Outcomes after Prolonged Delayed Graft Function. *J Clin Med.* 2022;11(6).
94. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gillingham K, Payne WD, Matas AJ. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. *Clin Transplant.* 2002;16(6):425–9.
95. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1398–406.
96. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol.* 2013;28(4):148–53.
97. Haller J, Wehmeier C, Hönger G, Hirt-Minkowski P, Gürke L, Wolff T, et al. Differential Impact of Delayed Graft Function in Deceased Donor Renal Transplant Recipients With and Without Donor-specific HLA-antibodies. *Transplantation.* 2019;103(9):e273–80.

## 8. ARTIGO

Artigo submetido na revista American Journal of Transplantation.

Registro AMJT-D-23-00389.

**Title:** Long-term impact of delayed graft function on outcomes of deceased-donor kidney transplantation

Alessandra Rosa Vicari, RN, MS<sup>1</sup>

Orcid: 0000-0003-3325-152X

Renata de Mello Magdalena Breitsameter, RN, MS<sup>1</sup>

Orcid:0000-0002-5249-8299

Mateus Swarovsky Helfer, MD<sup>2</sup>

Orcid: 0000-0003-3658-4549

Luiz Felipe Santos Gonçalves, MD, PhD<sup>1</sup>

Orcid: 0000-0002-1157-7767

Andrea Carla Bauer, MD, PhD<sup>1</sup>

Orcid: 0000-0002-5041-4792

Roberto Ceratti Manfro, MD, PhD<sup>1</sup>

Orcid: 0000-0001-8324-3734

### **Affiliations**

<sup>1</sup> Division of Nephrology, Renal Transplant Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>2</sup> Division of Infectology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

### **Corresponding author's contact information**

Roberto Ceratti Manfro. Email: [rmanfro@hcpa.edu.br](mailto:rmanfro@hcpa.edu.br)

## Abbreviations

AKI: Acute kidney injury

AR: Acute rejection

BMI: Body mass index

CIT: Cold ischemia time

DGF: Delayed graft function

ECD: Expanded criteria donors

eGFR: Glomerular filtration rate

HLA: Human leucocyte antigen

KDRI: Kidney donor risk index

KDPI: Kidney donor profile index

KTR: kidney transplant recipients

MDRD: Modification of diet in renal disease

OPTN: Organ procurement and transplantation network

PRA: Panel reactive antibodies

RRT: Renal replacement therapy

UNOS: United network for organ sharing

### **Word Count:**

3662

**Abstract:**

**Introduction:** Delayed Graft Function (DGF) frequently complicates kidney transplantation. Its long-term impact remains to be determined. This study evaluates the risk factors and impact of DGF on patient and graft-related outcomes in recipients of deceased-donor kidney transplantation. **Patients and Methods:** retrospective study including 1182 patients transplanted between January 2008 and December 2019. The primary outcomes were DGF incidence and duration, renal function, and graft and patient survival. **Results:** The risk factors were cold ischemia and vascular anastomosis time, donor age, final donor creatinine, male donors, and organs from other Brazilian states. The incidence of DGF was 68.5%. At ten years of follow-up, patient survival was 71.7% and 60.4% ( $P=0,010$ ); graft survival was 86.5% and 73.7% ( $P=0,001$ ); and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was  $54.2 \pm 27.9$  and  $61.0 \pm 24.5$  mL /min/1.73 m<sup>2</sup> ( $P=0.079$ ), for patients without and with DGF, respectively. DGF longer than seven days was associated with inferior death-censored graft survival and lower graft function. **Conclusions:** DGF negatively affects the long-term survival of patients and renal grafts and reduces eGFR. Furthermore, prolonged DGF is associated with long-term eGFR reduction.

## 1. Introduction

Delayed graft function (DGF) is a possible complication in kidney transplantation, especially with organs from deceased donors. It is associated with short-term and long-term outcomes, including a higher risk of acute rejection (AR) and worse graft survival (1,2). In addition, DGF increases hospitalization time and the need for surveillance tests, affecting the health system's expenditure (3–5).

The incidence of DGF is variable. Registry data in the USA reported a 28.2% incidence rate in 2020 (6). In Brazil, the incidence is considerably higher (7–10). In a large Brazilian multi-centric study, the overall incidence was 54%, ranging from 29.9% to 87.7% across the different centers (8). The demographic differences of donors and recipients and the lack of uniformity in the criteria defining DGF make it challenging to explain the disparity (8).

Despite being extensively studied in the short- and medium term, the long-term impact of DGF on graft function and survival and patient survival needs to be clarified. This study aims to assess the risk factors for DGF, its long-term impact on patient and graft survival, and graft function in recipients of deceased donor kidney transplantation in a Brazilian transplant center.

## 2. Materials and methods

This retrospective, single-center cohort study included 1182 deceased donor single kidney transplant recipients (KTR) aged  $\geq 18$  years grafted between January 2008 and December 2019. Fifty-nine patients were excluded due to graft loss or death within seven days of transplantation or primary non function (Figure 1). Patients were followed up for up to 10 years. The main outcomes assessed were the DGF incidence and duration, graft function, estimated by the MDRD equation (eGFR) (11), according

to the presence of DGF and its duration, and patient and graft survival according to the presence or absence of DGF.

DGF was defined as the need for dialysis in the first seven days after transplantation (12). The duration was measured in days, from the transplantation date to the date of the last dialysis session. The classification of expanded criteria donors (ECD) was defined according to the UNOS (United Network for Organ Sharing) criteria (13). The KDPI (Kidney Donor Profile Index) was calculated using the calculator available on the OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) website (14). DGF duration was divided into  $\leq 7$  days, 8 to 14 days, and  $>14$  days, and outcomes were assessed concerning these periods.

Procurement biopsies were performed in donors with initial serum creatinine greater than 1.6 mg/dL and/or final serum creatinine greater than 4.0 mg/dL, in diabetic donors and in those over 65 years of age. Standard organ harvesting and transplantation techniques were used, and the vast majority of the kidneys were preserved in static cold storage.

## 2.1 Statistical Analyses

Data are presented as percentages, means, standard deviations, medians, and interquartile ranges. The relative risk or prevalence ratio of DGF was estimated using a Poisson regression model with robust variances. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method. Groups were compared using the log-rank test. The risk ratio for death and graft loss was estimated using the Cox proportional hazards model. Multivariable models were constructed with inclusion criteria having at most 20% of missing data and having a p-value  $\leq 0.05$  in the univariate analysis. Statistical analyses were performed using the following packages in R software version 4.2.0:

tidyverse 1.3.1, coin 1.4.2, survminer version 0.4.9, survival 3.2-11, and sandwich 3.0.2. A p-value lower than .05 was required for statistical significance.

The study was approved by local ethics committee (CAEE 45518214600005327).

### **3. Results**

#### *3.1 Study population and demographic data*

During this study, 1182 adult, deceased donor single kidney transplants were evaluated (Figure 1). Machine perfusion (Organ Recovery Systems, USA) was used in seventeen patients (1.4%), ten of which (58.8%) presented DGF. The other organs were preserved with static cold storage. Recipient and donor characteristics and transplant-related data are presented in Table 1. In the group of recipients with DGF, a higher body mass index (BMI), more extended time in renal replacement therapy (RRT), and greater use of induction therapy occurred compared to the group without DGF. The donor characteristics related to the occurrence of DGF were older age, male gender, ECD, higher final serum creatinine, hypertension, Diabetes Mellitus, and higher KDPI and Kidney donor risk index (KDRI) scores. In addition, in the group of KTRs that developed DGF, a higher frequency of organs from other Brazilian states occurred, there were more procurement biopsies, and the vascular anastomosis and cold ischemia times (CIT) were longer.

The predominant immunosuppressive regimen was prednisone, tacrolimus, and sodium mycophenolate, which was used in 1145 (98%) patients. Induction therapy use was more frequent in the group of patients with DGF, in that 736 (91%) patients versus 322 (86.6%) patients in the group without DGF ( $P=0.021$ ). Thymoglobulin® was used in 477 (64.6%) patients with DGF, and 226 (70.2%) patients without DGF.

Basiliximab® was used in 261 (35.4%) of the patients with DGF and 96 (29.8%) of the patients without DGF ( $p=0.079$ ).

### *3.2 Incidence and duration of DGF*

DGF occurred in 810 (68.5%) patients. The incidence rate drops to 55.9% if DGF criteria do not include patients who underwent only one dialysis session in the immediate postoperative period. The median duration of DGF was six days (P25-75: 2-14), and the median number of dialysis sessions was 3 (P25-75: 2-7).

### *3.3 Risk factors for DGF*

Recipient, donor, and transplant-related risk factors were evaluated using univariate and multivariate analyses (Table 2). The recipient risk factors in the univariate analysis were time on dialysis ( $p=0.011$ ) and the use of induction therapy ( $p=0.04$ ). Donor-related risk factors were the final serum creatinine ( $p <0.001$ ), age ( $p <0.001$ ), male gender ( $p=0.039$ ), ECD ( $p <0.001$ ), and systemic arterial hypertension ( $p= 0.002$ ). Finally, the risk factors related to the transplant procedure were the use of organs coming from other Brazilian states ( $p=0.001$ ), CIT, and time of vascular anastomosis ( $p <0.001$ ). Every 1-hour increment in CIT increased by 0.8% the risk of developing DGF, and each one-minute increment in vascular anastomosis time increased the incidence by 1%.

In the multivariate analysis the variables that remained statistically significant were: (a) CIT: RR 1.008 (95% CI: 1.001-1.016;  $p=0.018$ ); (b) time of vascular anastomosis: RR 1.010 (95%CI: 1.006-1.014  $p <0.001$ ); (c) donor age: RR 1.006 (95%CI: 1.004-1.009;  $p <0.001$ ); (d) donor final creatinine: RR 1.114 (95% CI: 1.081-1.148;  $p <0.001$ ) (e) male donor: RR 1.093 (95% CI: 1.009-1.183  $p=0.026$ ); (f) organs from other states: RR 1.123 (95%CI: 1.003-1.229  $p=0.009$ ).



### *3.4 Impact of DGF on patient and graft survival*

Patient and graft survival analyses are shown in Figure 2. In the study period, 270 KTR (22.8%) died, of which 206 (76.3%) were from the DGF group, and 64 (23.7%) were from the group without DGF (Figure 2A). The survival rate of patients without DGF was significantly higher. At 1, 5, and 10 years, the survival rate was 97.3%, 87.4%, and 71.7%, respectively. In the group of patients with DGF, in the same period, survival was 96.6%, 82%, and 60.4% ( $p=0.010$ ). In the univariate analysis, the risk of death for patients with DGF was 1.45 times greater (95%CI 1.092-1.914;  $p=0.010$ ) than that for patients without this complication. In the multivariate analysis, the risk was 1.38 times higher (95%CI 1.006-1.830;  $p=0.046$ ) in the group with DGF. The independent risk factors for death were hepatitis C infection HR 1.892 (95% CI 1.266-2.286;  $p=0.002$ ), donor age HR 1.010 (95% CI 1.002-1.018;  $p=0.013$ ), and underlying disease ( $p=0.001$ ).

During the period of the study, 154 (13%) patients lost the graft, 128 (81.8%) in the group of patients with DGF, and 28 (18.2%) in the group without (Figure 2B). In the group without DGF, death-censored graft survival at 1, 5, and 10 years was 98.1%, 94.3%, and 86.5%, respectively, while in the DGF group, it was 95.7%, 86.7%, and 73.7% ( $p=0.001$ ). In the univariate analysis, the risk of graft loss was 2.11 (95% CI 1.403-3.182;  $p<0.0001$ ) times greater for patients with DGF. In the multivariate analysis, this risk was 1.59 (95%CI 1.037-2.43;  $p=0.033$ ) times greater. Independent risk factors of graft loss were: (a) donor age HR 1.023 (95%CI 1.012-1.034;  $p=0.000$ ), (b) time of vascular anastomosis HR 1.020 (95%CI 1.001-1.039;  $p=0.035$ ), (c) more recent class II PRA HR 1.008 (95%CI 1.002-1.013;  $p=0.013$ ) and (d) AR, HR 3.275 (95%CI 2.358-4.547;  $p=0.000$ ).

The main causes of death were: infection in 111 cases (51.2%), cardiovascular events in 26 cases (12%), and malignancies in 19 cases (8.8%). Grafts were lost, primarily due to chronic graft nephropathy (81 patients = 61.4%), rejections in 20 patients (15.1%), and six patients (4.5%) lost it due to vascular events.

### *3.5 Impact of DGF duration on patient and graft survival*

The multivariate analysis comparing DGF duration to no DGF showed that the risk of death for a DGF period between 1-7 days was 1.26 (95%CI 0.904-1.761;  $p=0.172$ ). For DGF duration of 8 to 14 days, the risk was 1.52 times higher (95%CI 1.030-2.237;  $p=0.035$ ), and for periods longer than 14 days, the risk was 1.76 times higher (95%CI 1.219-2.540;  $p = 0.003$ ) when compared no DGF. As for graft loss, when DGF lasted 1 to 7 days, the risk was 1.20 (95%CI 0.732-17.910;  $p=0.469$ ). For DGF duration of 8 to 14 days, the risk of graft loss was 1.95 (CI1.163-3.279;  $p=0.011$ ), and for duration >14 days, the risk was at 1.97 (95%CI 1.198-3.247;  $p=0.008$ ). Figure 3.

### *3.6 Impact of DGF on graft function*

The analysis of graft function is presented in Figure 4A, which shows the trajectories of estimated eGFR over ten years after transplantation. The group of patients with DGF showed significantly lower rates up to the 84th month after grafting.

In order to analyze the impact of DGF duration on graft function, patients were classified into four groups: (a) without DGF (N=372), (b) DGF lasting between 1-7 days (N=449), (c) DGF lasting between 8-14 days (N=171) and (d) DGF >14 days (N=190). Graphically the DGF duration had a detrimental impact on the eGFR. Up to 72 months after transplantation, patients without DGF had higher eGFR when compared to those with DGF >14 days ( $P = 0.023$ ). After this period, this difference lost its statistical significance (Figure 4B).

### *3.7 Impact of rejection and DGF on graft survival and function*

Biopsy-confirmed AR in the first year after transplantation occurred in 168 (20.7%) patients with DGF and 45 (12.1%) patients without DGF ( $p < 0.001$ ).

Figure 5 panel A displays the graft survival of four groups of patients with AR and DGF outcome combinations, showing a negative impact of both AR and DGF in renal graft survival with a more detrimental impact of DGF. Figure 5 panel B presents the trajectories of eGFR of the same groups. The best eGFRs were observed in the groups without DGF and without AR and in the DGF group without episodes of AR. Over time, the lowest eGFRs were observed in patients who had AR and DGF.

## **4. Discussion**

This cohort study showed that DGF has a negative long-term impact on patient and graft survival and a detrimental effect on the eGFR, which is related to DGF duration. The longer the duration of DGF, the lower the overtime eGFR.

DGF is a form of acute kidney injury (AKI) that leads to the need for RRT in the early postoperative period of kidney transplantation. Among its consequences is the increase in the immunogenicity of the graft due to exposure to human leucocyte antigens (HLA), triggered by ischemia and reperfusion injuries, allowing the adaptive immune system to recognize antigens efficiently and triggering an alloresponse leading to AR, which in turn may impact graft survival (2).

The incidence of DGF is variable in different countries, regions, and transplant centers (6–8,15–18). In Brazil, the incidence rate is considerably higher than in other countries. While a rate of 28.2% in the USA was reported in 2020 (6), a recent European study found a rate of approximately 15% (19). In Brazilian studies, incidence

rates range between 60% and 80% (7,9,10,20,21). In a recent large Brazilian multicentric study, the average incidence was 54%, ranging between 29.9% and 87.7% across different centers (8). Lower incidence rates were found in centers with favorable recipients and donor characteristics. Lower rates were also associated with shorter CIT and/or machine perfusion preservation (8).

In the present study, the observed incidence rate was 68.5%. Excluding patients who only underwent a single postoperative dialysis session, the incidence rate would drop to 55.9%, which is still much higher than the rates reported in the USA and in Europe (6,19). Recently, Budhiraja et al. reported DGF incidence rates at 59.4%. Using donors with high KDPI, AKI and donors after circulatory death may explain the higher incidence rates in the study mentioned above (18).

The reasons why the incidence of DGF in our center and Brazil are higher than those reported in other centers and countries need to be clarified. The lack of uniformity in the definition of DGF and the demographic differences of recipients and donors also hinder understanding this Brazilian context (8). The difference may also be related to donor care, donor characteristics, and organ harvesting (22,23). In our study, the variables that remained significant as risk factors after the multivariate analysis were all donor-related, such as age, final creatinine, male donor, and organs from other Brazilian states. These findings support the notion that donor characteristics and perhaps management are relevant. Nevertheless, the need for more data related to donor care prevented us from being able to analyze this aspect in the present study.

In our study, the group of patients with DGF involved more ECD) that are used to increase the donor pool (7,8,20,23,24). In Brazil, organs not accepted for transplantation in the state where they were harvested are offered nationally, ending up with a prolonged CIT, contributing to DGF (7). However, in the multivariate analysis,

the independent risk factors for DGF were CIT, time of vascular anastomosis, use of organs from other Brazilian states, age and male gender of the donor, and final donor creatinine.

As previously described, we found CIT as a risk factor for developing DGF (1,25–27). Kayler et al. analyzed data from same-donor kidneys, in which one recipient had DGF while the other did not. They reported that for each 5-hour increment in CIT, the risk of developing DGF increased 2.5-fold (26). Another Brazilian study found an 8% increased risk for every 6-hour increment in CIT (28). Irish et al. found a 4% risk for each 1-hour increment in CIT (25). Factors that possibly influence CIT in Brazil are the large territorial extension, the allocation system based on HLA compatibility, and the absence of an allocation policy for borderline donors (8).

In our cohort, vascular anastomosis time was an independent risk factor for DGF. Other studies also found such an association. Marzouk et al. reported an odds ratio of 1.037 for DGF for every minute of vascular anastomosis. They found that an anastomosis time greater than 29 minutes was associated with a 3.5-fold greater risk (29). Heylen et al. found that anastomosis time independently increases the risk of DGF at an odds ratio of 1.05 per minute (30). Another study by the same authors reported that the time of vascular anastomosis is an independent risk factor for graft loss, carrying a risk ratio of 1.10 for every 10 minutes added (31).

Donor age was another risk factor found in our study. A 1-year increase in donor age was associated with a 0.6% increased risk of developing DGF. A study that developed a predictive model of DGF risk found that donors aged  $\geq 16$  years had a DGF odds ratio of 1.017 for each added year (25). Likewise, donor creatinine is a known risk factor for DGF (7,20,32). Other studies have identified that organs from donors with acute renal failure also have a higher risk of developing DGF (23,33–37).

In our study, the male gender was identified as a risk factor for DGF. Unlike other variables, this association of gender with DGF is not frequently reported. Doshi et al. also found this association with the male gender in a study of 5382 KTRs, observing an odds ratio of 1.4 for developing DGF when kidneys from male donors were transplanted (27).

Our study identified a significant impact of DGF on medium- and long-term patient survival. This impact, especially involving long-term analyses, needs to be addressed. Butala et al. using a quasi-randomization technique approach, suggested a causal link between DGF and mortality with a relative risk of 1.64 (3). Lee et al. found that regardless of recovery status from DGF, this complication is associated with an increased mortality risk (38). On the other hand, other studies did not find this association (2,16).

In line with several previous reports, in the present study, graft survival was also significantly lower in the group of patients with DGF, carrying a relative risk of loss of 1.58. In a registry study with 29,598 KTRs, Gil et al. reported a 5.35-fold greater risk of graft loss in the first year after transplantation, and this risk was 16% to 30% higher after five years (39). Many previous studies also described this outcome (2,3,7).

Our data revealed a deleterious impact on graft function. Fonseca et al. also reported that DGF alone, regardless of AR, have a deleterious effect on graft function (16). In the systematic review and meta-analysis of Yarlagadda et al., an increase of 41% in the risk of graft loss at 3.2 years after transplantation for patients with DGF compared to those without was reported (2).

The duration of DGF is another clinically relevant matter analyzed in previous reports (7,18,20,40). Mechanistically, the duration of DGF may be directly related to the intensity of the ischemia and reperfusion injury. Therefore, the more intense the

injury, the greater the time for tissue recovery and, consequently, the longer the DGF period. Additionally, the intensity of these mechanisms may trigger unhealthy tissue recovery mechanisms, leading to fibrosis development (41). In the present study, we observed a significant reduction in eGFR up to 5 years post-transplantation in patients whose DGF lasted between 8 and 14 days. In the group whose DGF persisted for over 14 days, the observed reduction was significant up to 6 years after transplantation. The loss of significance observed after these periods may be due to a decrease in the power of the study due to the reduction in the number of patients at risk in later periods.

Similar studies that assessed this medium-term outcome also reported reduced renal function. Yokoyama et al. reported poorer 5-year outcomes for DGF that persisted longer than eight days (40). Budhiraja et al. evaluated 1714 KTRs and only found a decrease in graft survival in the group with a duration of DGF longer than 28 days (18). Lim et al. demonstrated that a DGF period longer than seven days is associated with a 40% higher risk of death-censored graft loss (42). Lee et al. assessed the recovery of renal function. They found that at five years, all-cause graft losses were higher in patients with incomplete DGF recovery compared to patients who fully recovered from DGF or had no DGF (38).

DGF is associated with a higher incidence of AR (2,43,44). In our study, we identified higher rates of AR in patients with DGF and an impact on the function and survival of the grafts in the long term when both conditions were present. In general, the combination of DGF and AR is associated with worse graft survival outcomes than cases where patients did not develop DGF or AR. The rationale for this statement is that endothelial cells are the target in both DGF and rejection processes. In the event of injury, whether mechanical, hypoxic, or alloimmune processes, the response of endothelial cells is to remodel the vascular wall. The following process may evolve into

interstitial fibrosis and impairment of the arterial lumen. It may lead to a critical reduction in blood supply or even obstruction of the vascular lumen (4).

This study has limitations, including its single-center retrospective design. In addition, the need for better data regarding donor support and the consequent inability to assess the quality of such support limits this part of the analysis. However, the large sample size and the long follow-up period contribute to the robustness of the results, thereby generating relevant information for clinical practice.

Our results further confirm that DGF presents modifiable risk factors, such as CIT, time of vascular anastomosis, renal donor function, and non-modifiable ones, such as the donor's age and gender. We also found that DGF has a negative long-term impact on patient and graft survival. Moreover, prolonged periods of DGF are associated with lower e-GFR that are maintained in the medium and long term. Finally, we confirmed a higher incidence of AR in patients with DGF and that it further impacts the function and survival of the grafts. Providing donors with proper care, improved kidney preservation, optimized surgical conditions, and proper management of recipients can help reduce the frequency and impact of DGF in KTR.

### **Disclosure**

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

### **Data availability statement**

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.



## Figure Legends

Figure 1. Study sample composition

Figure 2. Patient survival (A) and death censored graft survival according to DGF occurrence (B)

Figure 3. Death censored graft survival according to DGF duration.

Figure 4. Trajectories of MDRD estimated glomerular filtration rate up to 120 months after transplantation according to the occurrence of DGF (A) and according to DGF duration (B)

Figure 5. Death censored graft survival according to the occurrence of DGF and acute rejection (A) and trajectory of MDRD estimated glomerular filtration rate according to DGF and acute rejection (B)

## References

1. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmodder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997; 63(7):968–74. doi: 10.1097/00007890-199704150-00011.
2. 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.
3. Butala NM, Reese PP, Doshi MD, Parikh CR. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis. *Transplantation*. 2013;95(8):1008–14. doi: 10.1097/TP.0b013e3182855544.
4. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1134–40. doi: 10.1093/ndt/gft488.
5. Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):389–93. doi: 10.1093/ckj/sfx117
6. Lentine KL, Smith JM, Hart A, Miller J, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2022;22 (Suppl 2): 21–136. doi: 10.1111/ajt.16982.
7. Helfer MS, Pompeo J de C, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):231–41. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0065.
8. Sandes-Freitas TV, Mazzali M, Manfro RC, et al. Exploring the causes of the high incidence of delayed graft function after kidney transplantation in Brazil: a multicenter study. *Transpl Int*. 2021;34(6):1093–104. doi: 10.1111/tri.13865.
9. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Fernandes-Charpiot IMM, Ferreira-Baptista MAS, Gauch CR, Abbud-Filho M. Impact of Cold Ischemia Time on Kidney Transplant: A Mate Kidney Analysis. *Transplant Proc*. 2020;52(5):1269–71. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.12.052.
10. 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(3):737–42. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.007.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.

- Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
12. 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.
  13. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002;74(9):1281–6. doi: 10.1097/00007890-200211150-00014.
  14. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). US, Department of Health and Human Services. Data Reports - Regional Data. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/kdipi-calculator/>. Published 2022. Accessed March 16, 2023.
  15. Cardinal H, Lamarche F, Grondin S, et al. Organ donor management and delayed graft function in kidney transplant recipients: A multicenter retrospective cohort study. *Am J Transplant.* 2019;19(1):277–84. doi: 10.1111/ajt.15127.
  16. Fonseca I, Teixeira L, Malheiro J, Martins LS, Dias L, Castro Henriques A, et al. The effect of delayed graft function on graft and patient survival in kidney transplantation: an approach using competing events analysis. *Transpl Int.* 2015;28(6): 738-50. doi: 10.1111/tri.12543.
  17. Kothari R, Tolles J, Adelman D, Lewis RJ, Malinoski DJ, Niemann CU. Organ donor management goals and delayed graft function in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2022;36(2):e14528. doi: 10.1111/ctr.14528. doi: 10.1111/ctr.14528.
  18. Budhiraja P, Reddy KS, Butterfield RJ, Jadlowiec CC, Moss AA, Khamash HA, et al. Duration of delayed graft function and its impact on graft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):154. doi: 10.1186/s12882-022-02777-9. doi: 10.1186/s12882-022-02777-9.
  19. Eklou ND, Jänigen BM, Pisarski P, Walz G, Schneider J. Evaluation of Deceased Donor Kidney Transplantation in the Eurotransplant Senior Program in Comparison to Standard Allocation. *Ann Transplant.* 2022;27:e936514. doi: 10.12659/AOT.936514.
  20. 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):e0144188. doi: 10.1371/journal.pone.0144188.
  21. Bronzatto EJM, da Silva Quadros KR, Santos RLS, 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(3):849–51. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.02.004.

22. Baptista APM, Silva HT, Pestana JOM. Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipients renal function. *J Bras Nefrol.* 2013;35(4):289–98. doi: 10.5935/0101-2800.20130048.
23. Klein R, Galante NZ, de Sandes-Freitas TV, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. *Transplantation.* 2013;95(4):611–6. doi: 10.1097/TP.0b013e318279153c.
24. Mota LS, Oliveira CMC de, Pinheiro FMLJ, et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. *J Bras Nefrol.* 2016;38(3):334–43. doi: 10.5935/0101-2800.20160051.
25. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2279–86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x.
26. Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(12):2657–64. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03817.x.
27. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation.* 2011;91(6):666–71. doi: 10.1097/TP.0b013e318209f22b.
28. Requião-Moura LR, Durão M de S, Tonato EJ, et al. Effects of ischemia and reperfusion injury on long-term graft function. *Transplant Proc.* 2011;43(1):70–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.012.
29. Marzouk K, Lawen J, Alwayn I, Kiberd BA. The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes. *Transplant Res.* 2013;2(1):8. doi: 10.1186/2047-1440-2-8.
30. Heylen L, Naesens M, Jochmans I, et al. The effect of anastomosis time on outcome in recipients of kidneys donated after brain death: a cohort study. *Am J Transplant.* 2015;15(11):2900–7. doi: 10.1111/ajt.13397.
31. Heylen L, Pirenne J, Samuel U, et al. The Impact of Anastomosis Time During Kidney Transplantation on Graft Loss: A Eurotransplant Cohort Study. *Am J Transplant.* 2017;17(3):724–32. doi: 10.1111/ajt.14031. Epub 2016 Oct 4.
32. Xue W, Wang C, Chen J, et al. A prediction model of delayed graft function in deceased donor for renal transplant: a multi-center study from China. *Ren Fail.* 2021;43(1):520–9. doi: 10.1080/0886022X.2021.1895838.
33. Pei J, Cho Y, See YP, et al. Impact of deceased donor with acute kidney injury on subsequent kidney transplant outcomes—an ANZDATA registry analysis. *PLoS One.* 2021;16(3):e0249000. doi: 10.1371/journal.pone.0249000.

34. Hall IE, Schröppel B, Doshi MD, et al. Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15(6):1623–31. doi: 10.1111/ajt.13144.
35. Bauer J, Grzella S, Bialobrzecka M, et al. Success of kidney transplantations from deceased donors with acute kidney injury. *Ann Transplant.* 2018;23:836–44. doi: 10.12659/AOT.912660.
36. Ha J, Jung CW, Choi S, et al. Impact of acute kidney injury on graft outcomes of deceased donor kidney transplantation: A nationwide registry-based matched cohort study in Korea. *PLoS One.* 2021;16(11):e0260076. doi: 10.1371/journal.pone.0260076.
37. Zheng YT, Chen CB, Yuan XP, Wang CX. Impact of acute kidney injury in donors on renal graft survival: a systematic review and Meta-Analysis. *Ren Fail.* 2018;40(1):649–56. doi: 10.1080/0886022X.2018.1535982.
38. Lee J, Song SH, Lee JY, et al. The recovery status from delayed graft function can predict long-term outcome after deceased donor kidney transplantation. *Sci Rep.* 2017;7(1):13725. doi: 10.1038/s41598-017-14154-w.
39. 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(6):1331–6. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.028.
40. 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(2 Pt 1):101–6.
41. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66. doi: 10.1056/NEJMra1214243.
42. 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.
43. Gigliotti P, Lofaro D, Leone F, et al. Early subclinical rejection treated with low dose i.v. steroids is not associated to graft survival impairment: 13-years' experience at a single center. *J Nephrol.* 2016;29(3):443–9. doi: 10.1007/s40620-015-0206-0
44. 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(5):E536-543. doi: 10.1111/ctr.12029.

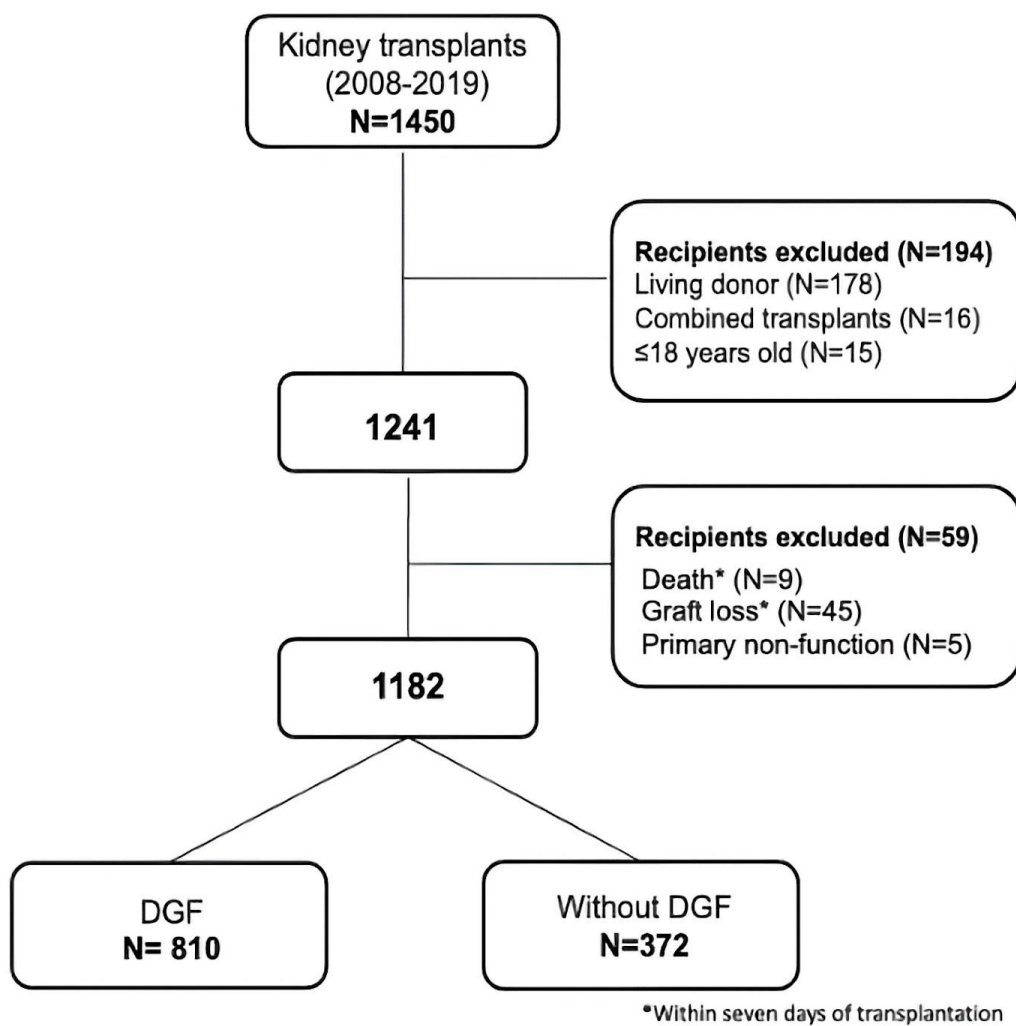


Figure 1. Study sample composition

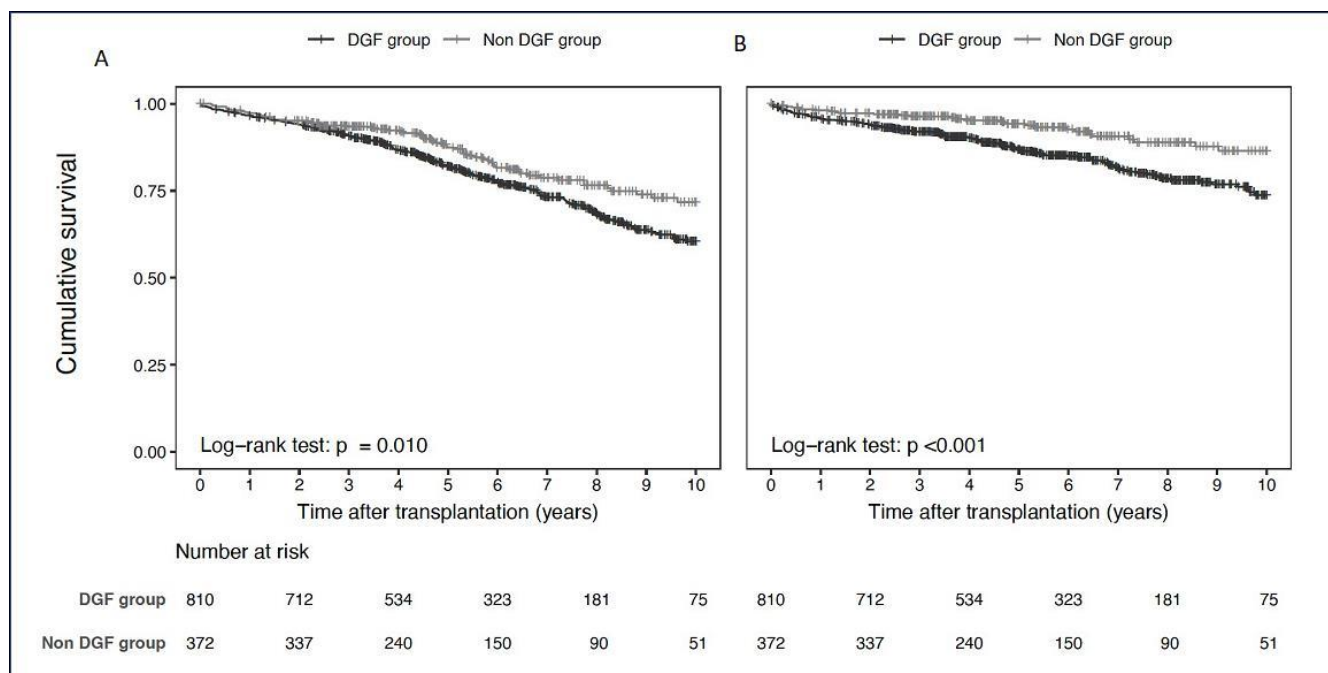


Figure 2. Patient survival (A) and death censored graft survival according to DGF occurrence (B)

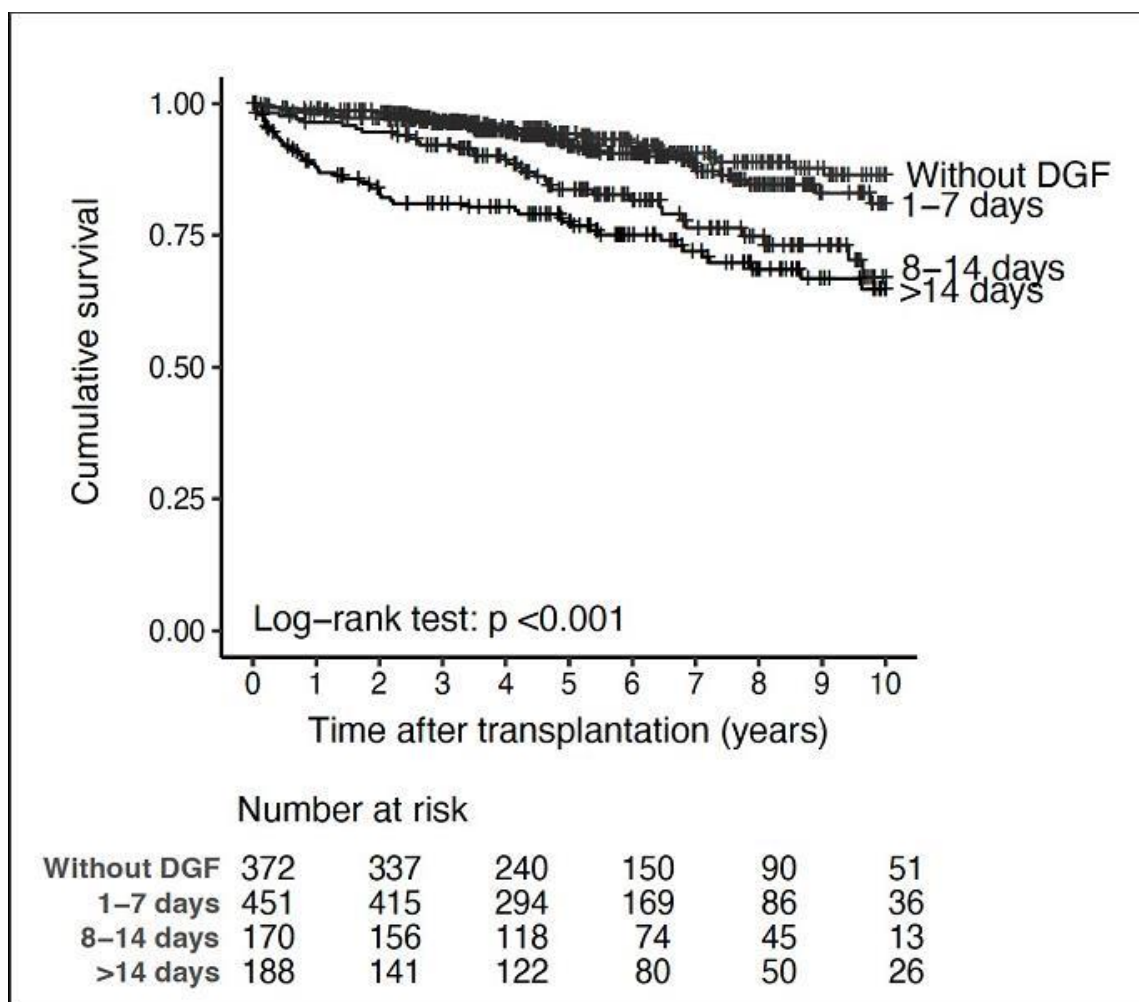


Figure 3. Death censored graft survival according to DGF duration.



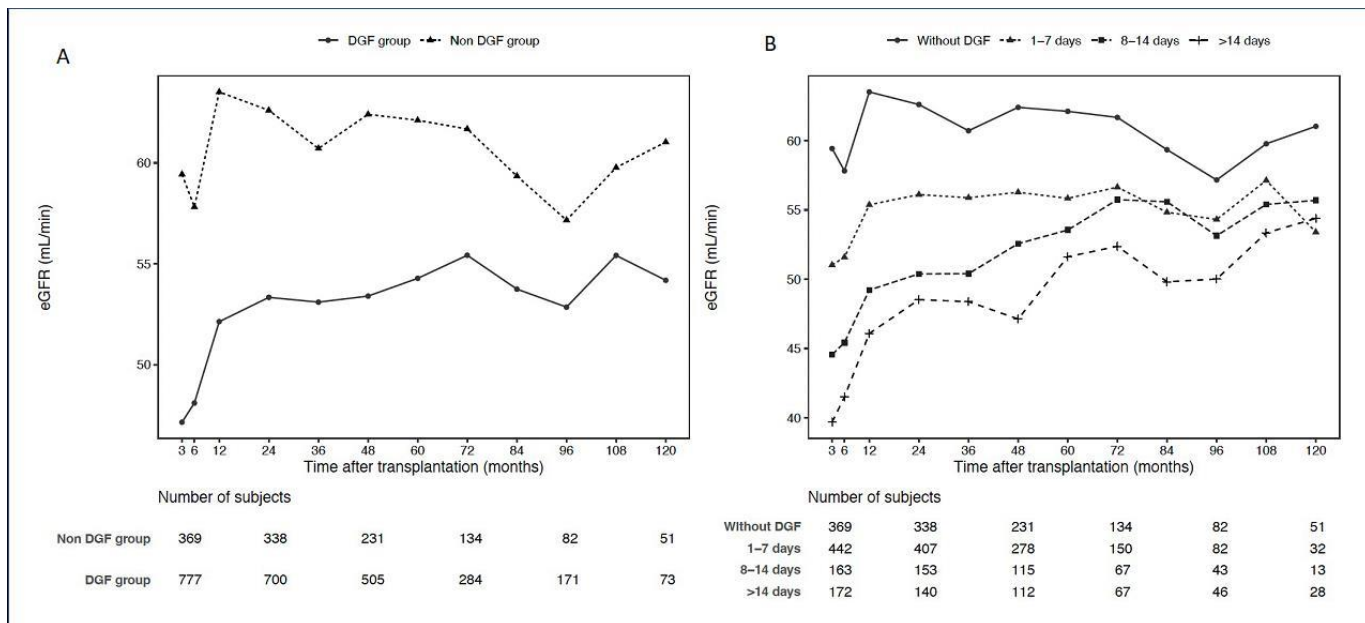


Figure 4. Trajectories of MDRD estimated glomerular filtration rate up to 120 months after transplantation according to the occurrence of DGF (A) and according to DGF duration (B).

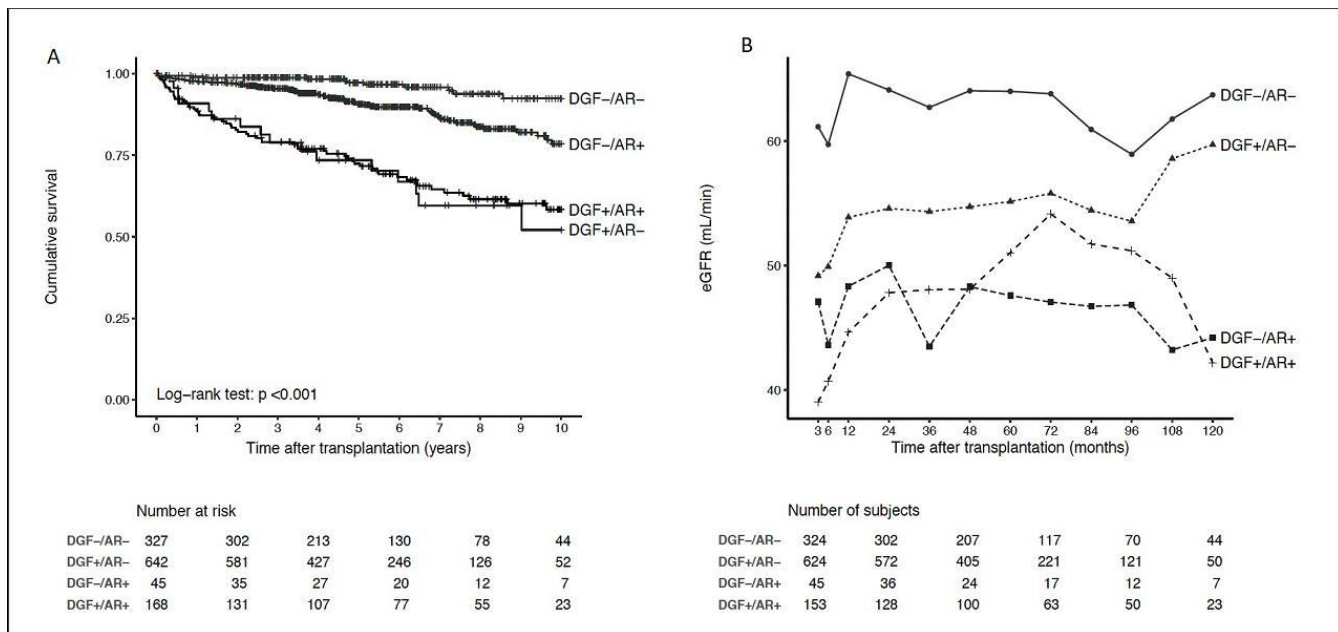


Figure 5. Death censored graft survival according to the occurrence of DGF and acute rejection (A) and trajectory of MDRD estimated glomerular filtration rate according to DGF and acute rejection (B).

**Table 1.** Demographic data of the recipients, donors, and transplant variables.

<b>Recipient's variables</b>	<b>All patients (N= 1182)</b>	<b>With DGF (N = 810)</b>	<b>Without DGF (N =372)</b>	<b>P</b>
Age (years, mean $\pm$ SD)	50.74 $\pm$ 12.82	51.0 $\pm$ 13.0	50.2 $\pm$ 12.4	0.334
Race (N/% white)	895(85.9)	706(87.2)	333(89.5)	0.249
Gender (N/% male)	710(60.1)	499(61.6)	211 (56.7)	0.111
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.69 $\pm$ 4.22	26.1 $\pm$ 4.4	24.7 $\pm$ 3.7	<0.001
Time on RRT (months, median, P25-75)	31.75 (18.81-55.37)	32.9 (19.1-59.4)	30.9 (18.1-46.7)	0.021
PRA Class I (median, P25-75)	0,0 (0,0-18,0)	0,0 (0,0-17,0)	0,0 (0,0-23,0)	0.726
PRA Class II (median, P25-75)	0,0 (0,0-19,0)	0,0 (0,0-17,0)	0,0 (0,0-23,0)	0.607
Presence of DSAs (N/% with)	246(21.5)	162 (20.8)	84 (23.2)	0.352
HLA (ABDR) mismatches (mean $\pm$ SD)	3.38 $\pm$ 1.14	3.4 $\pm$ 1.1	3.3 $\pm$ 1.1	0.068
Induction Therapy (N/%)	1058 (89.6)	736 (91.0)	322(86.6)	0.021
Previous transplantation (N/%)	92 (7.8)	60 (7.4)	32 (8.6)	0.476
Primary kidney disease				
Hypertension (N/%)	267 (22.6)	176 (21.7)	91 (24.5)	0.297
Diabetes mellitus (N/%)	288(24.4)	209 (25.8)	79 (21.2)	0.089
Polycystic kidney disease (N/%)	128(10.8)	79 (9.8)	49 (13.2)	0.079
Chronic glomerulonephritis (N/%)	60(5.1)	41 (5.1)	19 (5.1)	0.973
Obstructive uropathy (N/%)	24(2.0)	17 (2.1)	7 (1.9)	0.806
Systemic lupus erythematosus(N/%)	23(1.9)	11 (1.4)	12 (3.2)	0.031
Others (N/%)	144 (12.2)	103 (12.7)	41 (11)	0.408
Unknown (N/%)	248 (21)	174 (21.5)	74 (19.9)	0.533
<b>Donor variables</b>				
Age (years, mean $\pm$ SD)	44.23 $\pm$ 17.24	46.1 $\pm$ 16.5	40.2 $\pm$ 18.2	<0.001
Gender (N/% male)	670 (56.9)	477 (59.0)	193 (52.4)	0.036
ECD (N/% yes)	399(33.8)	302 (37.3)	97 (26.1)	<0.001
Serum creatinine** (md/dL)	1.51 $\pm$ 0.96	1.7 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 0.7	<0.001
History of hypertension (N/% yes)	325 (49.5)	243 (53.6)	82 (40.6)	0.002
History of Diabetes (N/% yes)	59(7.2)	47 (8.5)	12 (4.5)	0.039
Vasoactive drug use (N/% yes)	826(88.4)	569 (88.1)	257 (89.2)	0.610
Reversed cardiac arrest (N/%)	152(16.6)	100 (15.9)	52 (18.2)	0.395
KDPI (mean $\pm$ SD)	56.71 $\pm$ 28.68	60.0 $\pm$ 27.5	51.4 $\pm$ 29.8	0.012
KDRI (mean $\pm$ SD)	1.18 $\pm$ 0.44	1.2 $\pm$ 0.5	1.1 $\pm$ 0.4	0.015
Causes of death				
Cerebrovascular disease (%)	636(53.9)	448 (55.4)	188 (50.7)	0.132
Trauma (%)	420(35.6)	280 (34.6)	140 (37.7)	0.298
Anoxia/drowning (%)	26(2.2)	15 (1.9)	11 (3.0)	0.227
Others (%)	98(8.3)	66 (8.2)	32 (8.6)	0.787
<b>Transplant related variables</b>				
Cold ischemia time (hours, mean $\pm$ SD)	21.81 $\pm$ 5.77	22.4 $\pm$ 5.9	20.6 $\pm$ 5.3	<0.001
Vascular anastomosis time (min, mean $\pm$ SD)	28.33 $\pm$ 8.32	29.1 $\pm$ 8.6	26.6 $\pm$ 7.3	<0.001
Outstate kidney (N/%)	311(26.4)	248(30.7)	63 (17.0)	<0.001
Procurement biopsy performed (%)	490(60)	385 (65.7)	105 (45.5)	<0.001

% de datos válidos\*\*= Last serum creatinine before organ recovery ECD, expanded criteria donor; BMI, body mass index; KDPI: Kidney donor profile index; KDRI, Kidney donor risk index; PRA, panel reactive antibodies; HLA, human leukocyte antigen

**Table 2.** Analysis of risk factors for delayed graft function.

Variable	RR (95% CI)	P
<b>Univariate Analysis</b>		
<b>Donor related</b>		
Age (years)	1.007 (1.004 - 1.009)	<0.001
Gender (male)	1.09 (1.00 - 1.18)	0.039
ECD (UNOS)	1.17 (1.08 - 1.26)	<0.001
BMI (Kg/m)	1.010 (0.999-1.021)	0.083
Serum creatinine** (md/dL)	1.147 (1.114 - 1.180)	<0.001
Hypertension	1.17 (1.06 - 1.30)	0.002
Diabetes Melitus	1.2 (1.04-1.37)	0.011
Trauma as cause of death	1 (ref)	
Cerebrovascular death	1.06 (0.97- 1.15)	0.201
Anoxia/drowning as cause of death	0.87 (0.62- 1.21)	0.399
Other cause of death	1.01 (0.87 - 1.18)	0.897
KDPI	1.004 (1.001- 1.007)	0.009
KDRI	1.228 (1.067-1.414)	0.004
Vasoactive drug use	0.97 (0.85-1.10)	0.599
Reversed cardiac arrest	0.95 (0.84-1.07)	0.412
<b>Recipient-related variables</b>		
Age (years)	1.001 (0.998 - 1.004)	0.336
Gender (male)	1.070 (0.98 - 1.16)	0.117
BMI (Kg/m)	1.024 (1.014 - 1.034)	<0.001
Hypertension	1 (ref)	
Diabetes mellitus	1.10 (0.98 - 1.23)	0.092
Polycystic kidney	0.94 (0.80 - 1.10)	0.424
Chronic glomerulonephritis	1.04 (0.86 - 1.26)	0.714
Systemic lupus erythematosus	0.73 (0.47 - 1.12)	0.149
Obstructive uropathy	1.07 (0.82 - 1.41)	0.603
Unknow	1.06 (0.95 - 1.20)	0.302
Time on dialysis (months)	1.001 (0.000 - 1.002)	0.011
Presence of DSAs (%)	0.95 (0.86 - 1.06)	0.365
PRA class I (%)	0.999 (0.998 - 1.001)	0.295
PRA class II (%)	0.999 (0.997 - 1.000)	0.126
HLA ABDR mismatches	1.032 (0.999 - 1.067)	0.061
Antibody induction therapy (yes)	1.17 (1.01- 1.36)	0.040
Previous transplantation (yes)	0.95 (0.81 - 1.11)	0.497
<b>Transplant related variables</b>		
Cold ischemia time (hours)	1.017 (1.010- 1.023)	<0.001
Vascular anastomosis time	1.011 (1.007- 1.015)	<0.001
Outstate kidney	1.24 (1.15 - 1.33)	<0.001
Procurement biopsy performed	1.28 (1.16 - 1.41)	<0.001
<b>Multivariate Analysis</b>		
Cold ischemia time	1.008 (1.001- 1.016)	0.018
Vascular anastomosis time	1.010 (1.006- 1.014)	<0.001
Donor age	1.006 (1.004- 1.009)	<0.001
Donor final serum creatinine	1.114 (1.081- 1.148)	<0.001
Donor gender (male)	1.093 (1.009- 1.183)	0.026
Outstate kidney	1.123 (1.003 -1.229)	0.009

\*= Last serum creatinine before organ recovery ECD, expanded criteria donor; BMI, body mass index; KDPI: Kidney donor profile index; KDRI, Kidney donor risk index; PRA, panel reactive antibodies; HLA, human leukocyte antigen

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo foi concebido e executado para testar a hipótese de que a ocorrência de DIE e sua duração estão associados à piores desfechos do transplante renal com doador falecido. Sendo a hipótese principal a de que a duração da DIE está associada à redução na eTFG do enxerto renal, em médio e longo prazos. Além disso, tinha como objetivos secundários avaliar os fatores de risco envolvidos na DIE, comparar taxa de filtração glomerular, sobrevida do paciente e enxerto em pacientes que evoluíram com DIE com pacientes que não desenvolveram essa complicação em curto, médio e longo prazo e a incidência de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante.

Nesse estudo, concluímos que dentre as diversas variáveis envolvidas na DIE, os principais fatores de risco para a sua ocorrência foram relacionadas as características do doador e a do transplante. Dentre as características do doador encontramos a idade, creatinina final e sexo masculino e do transplante, o tempo de isquemia fria e anastomose vasculares. Adicionalmente, órgãos oriundos de outros estados, que é uma prática utilizada no Brasil, devido ao sistema de alocação de órgãos, também foram fatores de risco.

A DIE determina um impacto negativo, em longo prazo, na sobrevida dos pacientes e dos enxertos. Períodos prolongados de DIE estão associados a filtrações glomerulares inferiores ao longo do percurso dos transplantes que se mantém no médio e longo prazos. Além disso, a ocorrência da rejeição aguda é mais frequente em pacientes que apresentam DIE e impacta adicionalmente na função e sobrevida dos enxertos.

Dessa forma, foi confirmada a hipótese principal de que a duração da DIE está associada à redução na eTFG do enxerto renal, em médio e longo prazos.

A DIE é uma complicação frequente após o transplante renal com doador falecido e que impacta na sobrevida do paciente, enxerto e na função renal. Compreender os fatores de risco dessa complicação e seu impacto são essenciais para a prática assistencial.

Os resultados desse estudo contribuirão para o conhecimento científico na área dos transplantes renais, com informações que auxiliarão na tomada de decisão no

aceite de órgãos e na realização de protocolos para transplante, qualificando a assistência ao paciente.

## 10. PERSPECTIVAS FUTURAS

Considerando a característica multifatorial da DIE e que os principais fatores de risco identificados no presente trabalho foram relacionados ao doador e ao transplante, surgem novas possibilidades de estudos com esse tema.

A qualidade da manutenção do doador é um tópico que poderá fornecer informações valiosas para melhor compreender as variáveis que impactam na DIE relacionadas ao doador e possivelmente elucidar os motivos de altas incidências de DIE no cenário brasileiro. Além disso, esses achados possibilitarão a revisão de protocolos em uso e a implementação de melhorias com o foco no cuidado adequado do doador e aperfeiçoamento na preservação dos rins. Essa estratégia possivelmente auxiliará na redução da frequência e no impacto da DIE nos pacientes transplantados renais.

Outra área de relevância é a de custos relacionados ao transplante, podendo ser avaliado o papel da DIE. Não há dúvidas quanto aos benefícios do transplante renal como tratamento para a DRC, por proporcionar melhor qualidade de vida e possibilitar para muitos pacientes o retorno ao mercado de trabalho. Nesse contexto, evidencia-se a importância de manter o financiamento pelo Sistema Único de Saúde, garantindo o tratamento em sua totalidade desde o acesso a medicamentos ao atendimento multiprofissional que compõe as equipes de transplante. Dessa forma, a otimização e alocação de recursos é essencial. A DIE gera custos de internação, exames para controle e diagnósticos. Além disso, expõe o paciente imunossuprimido a um ambiente hospitalar e impacta na sobrevivência do paciente e enxerto.

Investir em estratégias de prevenção da DIE, como no manejo do doador, na qualidade do órgão e redução do tempo de isquemia fria pode auxiliar na otimização de recursos financeiros na área de transplante, reforçando assim a importância de estudos e investimentos nessa área.

**ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA DO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 150088

**Data da Versão do Projeto:** 08/11/2014

**Pesquisadores:**

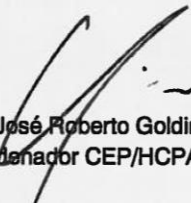
ROBERTO CERATTI MANFRO  
OTAVIO ROBERTO SILVA COSTA  
ALESSANDRA ROSA VICARI  
ADRIANA REGINATO RIBEIRO

**Título:** FATORES DE RISCO E DESFECHOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL COM ÓRGÃO DE DOADOR FALECIDO.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 21 de julho de 2015.

  
Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA



## ANEXO B - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – APROVAÇÃO

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FATORES DE RISCO E DESFECHOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL COM ÓRGÃO DE DOADOR FALECIDO.

**Pesquisador:** Roberto Ceratti Manfro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 45518214.6.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.152.434

**Data da Relatoria:** 15/07/2015

#### Apresentação do Projeto:

A disfunção inicial do enxerto (DIE) é uma complicação frequente em pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido. Ela é em geral definida pela necessidade de diálise na primeira semana após o transplante. A proposta do estudo é avaliar fatores de risco e desfechos associados a essa condição.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar na casuística do HCPA os fatores de risco e desfechos em pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido que sofreram de disfunção inicial do enxerto.

Objetivos específicos:

1. Avaliar os fatores de risco para a DIE.
2. Comparar os desfechos do transplante renal em pacientes que evoluíram com DIE a pacientes que não desenvolveram, especificamente:
  - a. Sobrevidas dos pacientes submetidos ao transplante renal.
  - b. Sobrevida do enxerto renal.
  - c. Função do enxerto renal.
  - d. Incidência de rejeição aguda.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

**Bairro:** Bom Fim

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (513)359-7640

**Fax:** (513)359-7640

**E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.152.434

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Trata-se de um estudo observacional, portanto os riscos são aqueles inerentes a estudos retrospectivos, com consulta a base de dados e prontuários.

Benefícios:

Entender melhor os fatores de risco para a Disfunção Inicial do Enxerto, assim como avaliar melhor suas consequências.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Utilizando-se registros de prontuários, serão identificados todos os transplantes renais com órgão de doadores falecidos realizados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e serão extraídos os seguintes dados:

- a. Informações demográficas e clínicas do doador e do receptor.
- b. Tempo de sobrevida do paciente e do enxerto.
- c. Função renal após o transplante.
- d. Incidência de rejeições agudas.

A DIE será definida pela necessidade de diálise na primeira semana após o transplante renal.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Estes documentos estão apresentados.

**Recomendações:**

Nada a recomendar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1) Na Introdução, há uma descrição insuficiente dos fatores de risco. Por exemplo, apenas no protocolo de coleta de dados, ficamos sabendo que a etnia negra constitui um fator de risco, bem como anticorpos antidoador.

Seria importante expandir a lista de fatores de risco, tanto na introdução e, quando possível, no protocolo de avaliação, incluindo, entre outros:

RESPOSTA PESQUISADORES: Enriqueceremos a descrição de fatores de risco na introdução do projeto conforme sugerido (alterado no documento anexado "dgf projeto" no item Introdução), com algumas observações realizadas acima, em itálico.

PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

Doador:

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.152.434

a) doenças (conhecidas), tais como HAS, DM, causa da morte, HB, HC e CMV

RESPOSTA: (HB HCV e CMV) não são FR para DGF)

b) etnia do doador, já citada

RESPOSTA: Não localizada pelo CEP.

c) peso/estatura do doador

RESPOSTA: Não é FR para DGF.

d) creatinina do doador

RESPOSTA: Não localizada pelo CEP.

e) momento da retirada em relação à morte cardíaca

RESPOSTA: No Brasil não são utilizados doadores em morte cardíaca, apenas em morte encefálica.

PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

Órgão:

a) tempo de isquemia fria

RESPOSTA: Não localizada pelo CEP.

b) solução de preservação

RESPOSTA: Assim como o tipo de preservação. Esse dado não é obtido de forma confiável junto às centrais de transplantes.

c) condições de transporte

RESPOSTA: Não localizada pelo CEP.

PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

Receptor:

a) infecção, incluindo CMV

RESPOSTA: CMV não é FR para DGF

b) hipertensão

RESPOSTA: Não localizada pelo CEP.

c) hiperlipidemia

RESPOSTA: Não é fator de risco para DGF.

PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

2 O delineamento de corte retrospectivo poderá ser insuficiente para uma avaliação mais adequada

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

**Bairro:** Bom Fim

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (513)359-7640

**Fax:** (513)359-7640

**E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.152.434

dos fatores de risco para a disfunção inicial do enxerto, sobrevida do enxerto e do paciente, pois os diversos fatores necessários para uma análise multifatorial mais abrangente poderão não estar descritos nos prontuários (sem uma seleção prévia dos fatores). Comentar.

RESPOSTA PESQUISADORES: Consideramos o comentário improcedente. Os principais fatores de risco são avaliáveis uma vez que as variáveis são adequadamente coletadas na rotina assistencial.

PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

3) Em relação aos critérios de exclusão, a não-complacência ao tratamento no período em estudo poderia ser acrescentada, ou ser acrescentada aos fatores de risco em estudo.

RESPOSTA PESQUISADORES: Consideramos o comentário improcedente, pois não impacta no desfecho DGF e se distribui de forma equivalente nos grupos.

PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

4) Em relação ao tamanho amostral, no projeto completo não são citados os 158 pacientes sem disfunção inicial do enxerto que serão utilizados para comparação. Estes são citados apenas no documento de informações básicas.

RESPOSTA PESQUISADORES: Mais uma vez o comentário não procede. O tamanho amostral é toda a amostra, o que inclui os pacientes com e sem DGF. A amostra é dividida de acordo com esse fenótipo clínico (com ou sem DGF) e os desfechos associados são avaliados, como feito no trabalho.

PENDÊNCIA ESCLARECIDA.

5) Os objetivos da pesquisa estão adequadamente descritos. Mas, há um detalhe que poderia ser reforçado: na hipótese, fica esclarecido que o principal desfecho é a sobrevida do enxerto em 1 ano, mas este desfecho não está especificado nos objetivos, ficando o tempo de avaliação em aberto. Na literatura, o desfecho considerado mais adequado é a sobrevida do enxerto em 1 ano?

RESPOSTA PESQUISADORES: Conforme sugerido foi especificado o tempo nos objetivos. Sim, o desfecho mais adequado na literatura é a sobrevida do enxerto em 1 ano.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

6) Não localizamos o Termo de Compromisso para Uso de Dados devidamente assinado pelos participantes, apenas o documento em branco, ao final do projeto apresentado. Inclui o

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.152.434

documento assinado.

RESPOSTA PESQUISADORES: Adicionado aos documentos anexados com o nome termo de "compromisso utilização de dados", o documento em branco ao final do projeto será removido. PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto de 30/06/2015 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

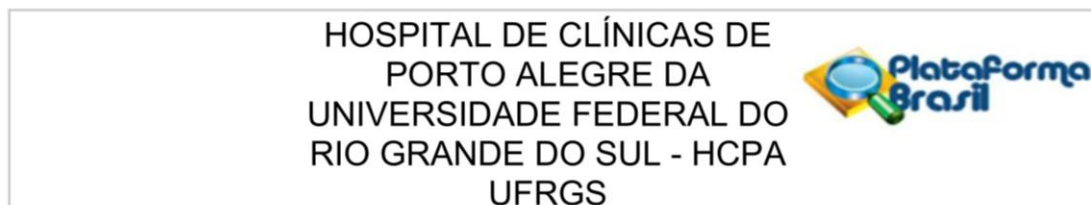
PORTO ALEGRE, 17 de Julho de 2015

---

**Assinado por:**  
**José Roberto Goldim**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

## ANEXO C - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – PRORROGAÇÃO DE PRAZO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** FATORES DE RISCO E DESFECHOS ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO INICIAL DO ENXERTO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL COM ÓRGÃO DE DOADOR FALECIDO.

**Pesquisador:** Roberto Ceratti Manfro

**Área Temática:**

**Versão:** 6

**CAAE:** 45518214.6.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.840.572

#### Apresentação do Projeto:

Em 24/06/2021 foi encaminhada ao CEP emenda que visa prorrogar o término do estudo.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da presente emenda é atualizar o cronograma do estudo.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 04 submetida na PB em 24/06/2021.

Justificativa:

Encaminhamento emenda e cronograma atualizado para solicitação de prorrogação de projeto de

<b>Endereço:</b> Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229		<b>CEP:</b> 90.035-903
<b>Bairro:</b> Santa Cecília		
<b>UF:</b> RS	<b>Município:</b> PORTO ALEGRE	
<b>Telefone:</b> (51)3359-7640	<b>Fax:</b> (51)3359-7640	<b>E-mail:</b> cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.840.572

pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não foram adicionados novos documentos. Ver Recomendações.

**Recomendações:**

Cronograma do estudo foi atualizado apenas no cadastro da Plataforma Brasil, quando da submissão de uma próxima emenda favor adicionar nova versão do Projeto com o cronograma atualizado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Ver recomendações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda 04 submetida na PB em 24/06/2021 aprovada, atualiza cronograma.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_178095_1_É4.pdf	24/06/2021 11:03:12		Aceito
Outros	Carta_justificativa_emenda_Fatores_de_Risco_DIE.docx	24/06/2021 11:01:38	ALESSANDRA ROSA VICARI	Aceito
Outros	carta_emenda_fatoresderisco.pdf	24/06/2021 10:59:47	ALESSANDRA ROSA VICARI	Aceito
Outros	cartaCEP2020.pdf	14/04/2020 17:24:27	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Outros	Carta_justificativa_emenda.docx	14/04/2020 17:23:29	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Outros	delegacaofuncao2020.pdf	14/04/2020 17:18:53	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoemenda_abril2020.docx	14/04/2020 17:16:55	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Cronograma	cronogramaemenda.docx	14/04/2020 17:15:39	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projetoemenda.docx	09/01/2019 16:26:33	Roberto Ceratti Manfro	Aceito

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL - HCPA  
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.840.572

Investigador	Projetoemenda.docx	09/01/2019 16:26:33	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Outros	Carta_justificativa_emenda_Doutorado.docx	09/01/2019 16:21:32	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Cronograma	DGF_Cronograma_emenda.docx	08/01/2019 12:11:39	Roberto Ceratti Manfro	Aceito
Folha de Rosto	pbb.pdf	29/09/2014 21:52:42		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 12 de Julho de 2021

---

**Assinado por:**  
**Têmis Maria Félix**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



## ANEXO D - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO



Alessandra Vicari <alessandra.vicari13@gmail.com>

---

### AMJT-D-23-00389 - Confirming your submission to American Journal of Transplantation

---

American Journal of Transplantation <em@editorialmanager.com>

4 de abril de 2023 às 12:56

Responder a: American Journal of Transplantation <amjtransplant@duke.edu>

Para: Alessandra Rosa Vicari <alessandra.vicari13@gmail.com>

\*This is an automated message.\*

Long-term impact of delayed graft function on outcomes of deceased-donor kidney transplantation.

Dear Ms Vicari,

We have received the above referenced manuscript you submitted to American Journal of Transplantation. This manuscript has been assigned the following manuscript number: AMJT-D-23-00389.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/amjt/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder. Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

American Journal of Transplantation

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>  
FAQ: How can I reset a forgotten password?

[https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/28452/supporthub/publishing/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/)

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

%CUSTOM\_ATS\_DISCLAIMER%

#AU\_AMJT#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/amjt/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

## ANEXO E - CHECKLIST STROBE

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No.	Recommendation	Page No.	Relevant text from manuscript
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	50	
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	50	
<b>Introduction</b>				
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	51	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	51	
<b>Methods</b>				
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	51	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	51	
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	6, 68	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed		
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	52	
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	51-52	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias		
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	68	

Continued on next page

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	52
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	52
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	52
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	52
		(e) Describe any sensitivity analyses	
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	68
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	68
		(c) Consider use of a flow diagram	68
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	53,73
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	55
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	54 - 57
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	

Continued on next page

Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	54 - 57, 74
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	57 - 61
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	62
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	62
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	62
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	62

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

## APENDICE A - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

### I. Dados do receptor:

Paciente pertence ao: ( ) grupo com DIE ( ) grupo sem DIE

Iniciais do paciente: \_\_\_\_\_ Número de Identificação: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ (Kg) Altura \_\_\_\_\_ (m)

Doença de base:

( ) Hipertensão ( ) Glomerulonefrite Crônica ( ) Diabetes ( ) Rins Policísticos

( ) LES ( ) Refluxo ( ) outras \_\_\_\_\_ ( ) Desconhecida

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Etnia: ( ) Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Amarelo ( ) Índio

Tempo em diálise (meses): \_\_\_\_\_

Modalidade de diálise: ( ) hemodiálise ( ) dialise peritoneal

PRA mais recente pré-transplante:

Classe I: \_\_\_% Classe II: \_\_\_%

Transplante prévio: ( ) sim ( ) não

Anticorpo anti-doador:

( ) não

( ) sim > 2000 em qualquer soro? ( ) sim ( ) não

Número de *mismatch*: ( ) zero ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6

HIV: ( ) sim ( ) não

Hepatite B: ( ) sim ( ) não

Hepatite C: ( ) sim ( ) não

### I. Dados do doador

Origem: ( ) RS ( ) outros estados

Causa do óbito:

( ) Traumatismo crânio (TCE) ( ) AVC ( ) Anóxia ( )

outro \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_ anos

Sexo: ( ) masculino ( ) feminino ( ) sem informação

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ (m)

Creatinina final (última antes da retirada): \_\_, \_\_ mg/dL

Etnia: ( ) Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) amarelo ( ) índio ( )

( ) sem informação

HAS do doador: ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Diabetes do doador ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Doador anti HCV positivo ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Doador Chagas positivo ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Doador VDRL positivo ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Doador Hbs Ag positivo ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Doador Anti HBc positivo ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Doador limítrofe (critério UNOS): ( ) sim ( ) não ( ) desconhecido

PCR do doador: ( ) sim ( ) não ( ) sem informação

Uso de droga vasoativa:

( ) noradrenalina ( ) dopamina ( ) dobutamina ( ) vasopressina

( ) associações de drogas ( ) sim, não especificada ( ) sem droga vasoativa

Tempo de Internação do doador: (dias) \_\_\_\_\_

Diurese em 24h (ml) \_\_\_\_\_

Pressão arterial:

Infecção: ( ) sim ( ) não

Sítio: ( ) Corrente sanguínea ( ) Trato urinário ( ) Respiratório ( ) outro

Uso de antibiótico: ( ) sim ( ) não

Tipo: ( ) aminoglicosídeo ( ) cefalosporina ( ) carbapenêmico ( ) penicilina

( ) macrolídeo ( ) quinolona ( ) glicopeptídeo ( ) outros \_\_\_\_\_

- KDPI (Kidney Donor Profile Index):

- KDRI: (Kidney Donor Risk Index):

Solução de preservação: ( ) Custodiol ( ) IGL-1 ( ) Eurocollins ( ) Belzer

( ) Outra

( ) Máquina de perfusão: ( ) sim ( ) não

**III. Dados do transplante**

Data do TR: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

Tempo de isquemia fria: \_\_/\_\_ (hh/mm)

Tempo de Anastomose: \_\_\_\_ (min)

Biópsia pré-implante: ( ) sim ( ) não

Resultado biópsia pré-implante:

- a) Presença de necrose tubular aguda? ( ) não ( ) sim
- b) Nº Total de glomérulos':
- c) Nº TOTAL DE GLOMÉRULOS ESCLEROSADOS:
- d) Infiltrado inflamatório: ( ) ausente ( ) discreto ( ) moderado ( ) acentuado
- e) Fibrose intersticial: ( ) ausente ( ) discreta ( ) moderada ( ) acentuada
- f) Atrofia tubular: ( ) ausente ( ) discreta ( ) moderada ( ) acentuada
- g) Arterioesclerose: ( ) ausente ( ) discreta ( ) moderada ( ) acentuada

Observação: \_\_\_\_\_

Terapia de Indução:( ) sim ( ) não

Tipo de indução:

( ) OKT3 ( ) Timoglobulina ( ) Basiliximabe ( ) outra \_\_\_\_\_

Imunossupressão inicial:

- ( ) Ciclosporina + Azatioprina+ Prednisona
- ( ) Ciclosporina + Micofenolato + Prednisona
- ( ) Tacrolimo + Azatioprina + Prednisona
- ( ) Tacrolimo + Micofenolato + Prednisona
- ( ) Tacrolimo + mTor + Prednisona
- ( ) outra \_\_\_\_\_

**A. Evolução:**

Tempo de internação:\_\_\_\_\_ (dias)

**DIE\*** ( ) Não ( ) Sim; duração em dias \_\_ ; nº de diálises\_\_

Data da última diálise pós transplante: \_\_\_\_\_

\* diálise na primeira semana após o TR

**B. Rejeições:**

1. Rejeição aguda:  Não  Sim

Banff: (classificação):  Borderline  IA  IB  IIA  IIB  III  
 Mediada por anticorpo  Mista  rejeição tratada sem biópsia

Data da rejeição:

**C. Função do enxerto (CrS e eTGF):**

Creatinina sérica\*:

- Dia 7: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Dia 15: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 1: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 3: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 6: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 12: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 24: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 36: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 48: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 60: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 72: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 84: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 96: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 108: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

- Mês 120: CrS \_\_, \_ mg/dL TFGe: \_\_\_\_\_ mL/min

**D. Desfecho**

paciente em acompanhamento com enxerto funcional. Data:

perda enxerto Data da perda \_\_/\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa);

Causa:  imunológica  trombose  Nefropatia crônica do enxerto

outra \_\_\_\_\_

óbito Data óbito: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa);



Causa: ( ) sepse ( ) PNF ( ) tbs/asper ( ) choque hemorrágico ( ) Infecção

Resp Aguda ( ) PCR no domicílio ( ) desconhecida ( ) neoplasia ( ) AVE ( )

outros

( ) perda de acompanhamento Data \_\_\_\_\_