







Efeitos de longo prazo da duração da função tardia do enxerto sobre a função e sobrevida de transplantes renais com doadores falecidos

Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants

Autores

Mateus Swarovsky Helfer¹ 
 Jeferson de Castro Pompeo¹ 
 Otávio Roberto Silva Costa¹ 
 Alessandra Rosa Vicari² 
 Adriana Reginato Ribeiro² 
 Roberto Ceratti Manfro^{1,2} 

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Nefrologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: A função tardia do enxerto (FTE) é uma complicação frequente após transplantes renais com doadores falecidos com repercussões sobre o prognóstico do transplante. Contudo, o impacto a longo prazo da FTE sobre a função do enxerto após transplante renal com doador falecido não foi avaliado adequadamente. **Objetivo:** O principal objetivo do presente estudo foi avaliar os fatores de risco para FTE e o impacto de sua ocorrência e duração na sobrevida e função do enxerto. **Métodos:** O presente estudo observacional retrospectivo incluiu 517 receptores de transplante renal que receberam órgãos de doadores falecidos entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013. **Resultados:** A incidência de FTE foi de 69,3%. Foi identificada associação independente entre FTE e creatinina sérica final e idade do doador, tempo de isquemia fria, uso de terapia de indução com anticorpos e diabetes mellitus do receptor. A ocorrência de FTE também foi associada a incidência mais elevada de rejeição aguda com classificação de Banff $\geq 1A$ ($p = 0,017$), função reduzida do enxerto até seis anos após o transplante e menor sobrevida do enxerto censurada para óbito em 1 e 5 anos ($p < 0,05$). Períodos de FTE superiores a 14 dias foram associados a maior incidência de perda do enxerto censurada para óbito ($p = 0,038$) e pior função do enxerto ($p < 0,001$). Não foram identificadas diferenças de sobrevida nos pacientes. **Conclusões:** A ocorrência de FTE traz prejuízos de longa duração à função e sobrevida do enxerto. Tal impacto é ainda mais pronunciado quando a FTE persiste por mais de duas semanas.

Palavras-chave: Transplante de Rim; Função Retardada do Enxerto; Sobrevida de Enxerto; Análise de Sobrevida; Rejeição de Enxerto.

ABSTRACT

Introduction: Delayed graft function (DGF) is a frequent complication after deceased donor kidney transplantation with an impact on the prognosis of the transplant. Despite this, long-term impact of DGF on graft function after deceased donor kidney transplantation has not been properly evaluated. **Objective:** The main objective of this study was to evaluate risk factors for DGF and the impact of its occurrence and length on graft survival and function. **Methods:** A retrospective cohort study was performed in 517 kidney transplant recipients who received a deceased donor organ between January 2008 and December 2013. **Results:** The incidence of DGF was 69.3% and it was independently associated with donor's final serum creatinine and age, cold ischemia time, use of antibody induction therapy and recipient's diabetes mellitus. The occurrence of DGF was also associated with a higher incidence of Banff $\geq 1A$ grade acute rejection ($p = 0.017$), lower graft function up to six years after transplantation and lower death-censored graft survival at 1 and 5 years ($p < 0.05$). DGF period longer than 14 days was associated with higher incidence of death-censored graft loss ($p = 0.038$) and poorer graft function ($p < 0.001$). No differences were found in patient survival. **Conclusions:** The occurrence of DGF has a long-lasting detrimental impact on graft function and survival and this impact is even more pronounced when DGF lasts longer than two weeks.

Keywords: Kidney Transplantation; Delayed Graft Function; Graft Survival; Survival Analysis; Graft Rejection.

Data de submissão: 16/03/2018.

Data de aprovação: 13/07/2018.

Correspondência para:

Roberto Ceratti Manfro.
 E-mail: rmanfro@hcpa.edu.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0065



INTRODUÇÃO

A função tardia do enxerto (FTE) é uma complicação frequente após transplantes renais com doadores falecidos que traz repercussões sobre o prognóstico do transplante.¹ A mais utilizada entre as várias definições de FTE versa a respeito da necessidade de diálise na primeira semana após o transplante.² Sua incidência global, segundo o Relatório Anual de 2012 do Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients, encontra-se estável em cerca de 24% nos Estados Unidos da América.³ No entanto, taxas de incidência muito mais elevadas têm sido observadas em outros países, inclusive no Brasil, por motivos não plenamente estabelecidos e provavelmente relacionadas a condições não ideais de manutenção de doadores.⁴

As consequências da elevada incidência de FTE afetam custos, morbidade e talvez mortalidade.⁵ O retardo na recuperação da função do enxerto renal resulta em internações prolongadas e, portanto, maior custo para o sistema de saúde. Além disso, a FTE está associada a incidência mais alta de rejeição aguda, pior função e menor sobrevida do enxerto. Taxas mais elevadas de mortalidade também foram relatadas em pacientes com FTE.⁵

Embora as repercussões dessa condição tenham sido amplamente relatadas, as consequências da duração da FTE sobre a sobrevida e função do enxerto são menos certas. É concebível que a duração prolongada da FTE possa estar associada a desfechos menos favoráveis. O presente estudo foi realizado para avaliar os fatores de risco para FTE e as repercussões de sua duração para a sobrevida e função do enxerto renal no longo prazo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo observacional retrospectivo incluiu 517 receptores de transplante renal com doadores falecidos realizados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013 em nossa instituição. Vinte e oito pacientes foram excluídos da análise do estudo, uma vez que os critérios diagnósticos para FTE não puderam ser avaliados devido a disfunção primária, óbito precoce ou perda precoce do enxerto. FTE foi definida como necessidade de diálise na primeira semana após o transplante. Os pacientes foram seguidos por de um a seis anos. Os fatores de risco para FTE foram avaliados juntamente com os dados demográficos dos receptores, incluindo fatores como idade, sexo, etnia, tempo em terapia renal substitutiva, doença renal primária, incompatibilidade HLA, presença de anticorpos

doador-específicos, anticorpos reativos ao painel e regime imunossupressor com uso de terapia de indução com anticorpos. As variáveis relacionadas ao doador incluíram dados demográficos, creatinina sérica final, causa de óbito, histórico de hipertensão e classificação como doador de critério expandido (DCE)⁶ Os fatores relativos à cirurgia de transplante e ao enxerto foram: tempo de isquemia fria, biópsia pré-implante (em sua maioria indicada em doadores com creatinina sérica inicial e pré-coleta acima de 1,5 mg/dL e 4,0 mg/dL, respectivamente, doadores diabéticos e doadores com idade acima de 65 anos) e órgãos oriundos de outros estados brasileiros transplantados em nosso centro de acordo com a regulamentação brasileira para a alocação de órgãos (órgãos de “fora do estado”). Foram adotados a técnica padrão para a captação de múltiplos órgãos e os protocolos de anestesia para transplante renal. Todos os rins foram submetidos a preservação estática. O tempo de isquemia fria foi medido a partir do resfriamento do órgão no doador até a sua retirada da solução de preservação. O tempo de isquemia quente foi medido desse ponto até a liberação do clampeamento vascular. Os transplantes foram realizados de acordo com técnicas cirúrgicas de rotina bem estabelecidas por cirurgiões experientes em transplante.

A duração da FTE foi medida em dias e o último dia de FTE foi considerado aquele em que o último tratamento dialítico foi realizado. Os desfechos avaliados foram: (a) incidência de FTE; (b) incidência de rejeição aguda avaliada durante o seguimento; (c) taxa de filtração glomerular do enxerto (TFGe) estimada pela equação do MDRD de acordo com a presença de FTE e sua duração; (d) Análise de Kaplan-Meier da sobrevida do paciente e do enxerto, em função da presença ou ausência de FTE e duração da FTE.

As análises estatísticas incluíram avaliações de normalidade dos dados por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. O teste de Tukey foi utilizado para analisar a FTE por quartis de acordo com sua duração. As variáveis foram submetidas a análise univariada e as que atingiram um nível de $p \leq 0,20$ foram incluídas na análise multivariada por regressão de Poisson, de modo a avaliar os fatores de risco de forma independente.

Os dados foram analisados no programa IBM SPSS Statistics versão 20. Diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição.

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS, FATORES DE RISCO E INCIDÊNCIA DE FTE

Os dados demográficos constam da Tabela 1. Os pacientes eram predominantemente homens brancos de meia-idade dessensibilizados que receberam seu primeiro transplante. Um terço dos receptores receberam rins de doadores de critério expandido (DCE).⁶

Os fatores de risco foram classificados como relacionados ao doador, relacionados ao receptor e relacionados ao enxerto. Sua análise foi feita através de métodos univariados e multivariados (Tabela 2). Idade do doador, creatinina sérica final e histórico de hipertensão foram fatores de risco significativos na análise univariada ($p < 0,05$). Entre as variáveis relacionadas ao receptor, apenas o uso de terapia de indução com anticorpos ($p = 0,002$) e o número de

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS RECEPTORES, DOADORES E VARIÁVEIS DO TRANSPLANTE

Variáveis dos receptores	Todos os pacientes (N = 517*)	Com FTE (N = 339)	Sem FTE (N = 150)	p
Idade (anos, média ± DP)	49,2±0,6	49,3±0,7	49,0±1,0	0,819
Etnia (% brancos)	84,71	88,20	92,66	0,325
Sexo (% masculino)	54,93	58,40	57,33	0,843
Tempo em TRS (meses, média±DP)	52,7±3,3	51,8±2,2	54,6±9,6	0,699
ARP Classe I (%)	17,1±1,3	16,2±1,5	19,2±2,42	0,267
ARP Classe II (%)	15,0±1,15	14,5±1,38	16,1±2,06	0,500
Presença de ADEs** (% com)	16,24	16,81	18,00	0,895
Incompatibilidades HLA (ABDR) (média±DP)	3,32±0,05	3,39±0,06	3,17±0,08	0,037
Terapia de indução (%)	84,13	92,92	80,0	0,000
Transplante anterior (%)	8,89	8,55	11,33	0,400
Doença renal primária				
Hipertensão (%)	24,56	23,30	29,33	0,259
Diabetes mellitus (%)	21,08	23,01	18,0	0,234
Doença renal policística (%)	12,77	11,50	16,0	0,188
Glomerulonefrite crônica (%)	7,74	8,85	6,67	0,478
Neuropatia obstrutiva (%)	4,45	4,13	4,67	0,811
Lúpus sistêmico eritematoso	1,16	1,18	1,33	0,888
Outras (%)	8,32	7,96	6,00	0,715
Desconhecida (%)	19,92	20,06	18,0	0,623
Variáveis dos doadores				
Idade (anos, média ± DP)	43,7 ± 0,77	45,7±0,87	39,2±1,52	0,000
Sexo (% masculino)	52,41	56,93	52,00	0,323
DCE (% sim)	29,01	33,04	25,33	0,105
Creatinina sérica*** (mg/dL)	1,60 ± 0,05	1,75±0,07	1,26±0,06	0,000
Histórico de hipertensão (% sim)	25,91	30,68	20,00	0,003
Causa de óbito				
Doença cerebrovascular (%)	56,03	57,57	50,00	0,234
Trauma (%)	34,63	34,12	39,33	0,251
Anóxia/afogamento (%)	4,28	3,56	5,33	0,417
Outras (%)	5,06	4,75	5,33	0,214
Variáveis relacionadas ao transplante				
Tempo de isquemia fria (horas, média±DP)	21,9 ± 0,25	22,49±0,31	20,6±0,41	0,001
Órgão de fora do estado (%)	18,57	23,30	10,67	0,002
Biópsia pré-implante (%)	39,65	47,20	30,0	0,000

* = 28 pacientes foram excluídos, ver texto; ** = anticorpos doador-específicos *** = Última creatinina sérica antes da captação do órgão

TABELA 2 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO DA FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO

Variável	RR (IC 95%)	<i>p</i>
Análise Univariada		
Relacionadas ao Doador		
Idade (anos)	1,007 (1,003 - 1,011)	0,000
Sexo	1,061 (0,941 - 1,196)	0,335
DCE (UNOS)	1,111 (0,984 - 1,255)	0,090
Creatinina sérica final (mg/dL)	1,116 (1,072 - 1,161)	0,000
Hipertensão	1,273 (1,091 - 1,485)	0,002
Óbito cerebrovascular (%)	0,903 (0,780 - 1,046)	0,175
Trauma como causa de óbito	0,928 (0,817 - 1,054)	0,252
Anóxia/afogamento como causa de óbito	1,090 (0,901 - 1,316)	0,379
Outras causas de óbito	1,092 (0,957 - 1,245)	0,192
Variáveis relacionadas ao receptor		
Idade (anos)	1,000 (0,996 - 1,005)	0,855
Sexo	1,015 (0,901 - 1,144)	0,805
Hipertensão	0,919 (0,780 - 1,046)	0,255
Diabetes mellitus	1,092 (0,957 - 1,245)	0,192
Rim policístico	0,878 (0,717 - 1,076)	0,210
Glomerulonefrite crônica	1,089 (0,901 - 1,316)	0,379
Lúpus sistêmico eritematoso	0,960 (0,544 - 1,696)	0,960
Uropatia obstrutiva	0,982 (0,733 - 1,314)	0,902
Tempo em diálise (meses)	1,000 (0,999 - 1,001)	0,727
Presença de ADEs (%)	0,983 (0,832 - 1,161)	0,843
ARP classe I (%)	0,999 (0,996 - 1,001)	0,237
ARP classe II (%)	0,999 (0,997 - 1,002)	0,412
Incompatibilidades HLA ABDR	1,059 (1,004 - 1,117)	0,034
Terapia de indução com anticorpos (%)	1,631 (1,204 - 2,210)	0,002
Transplante prévio (%)	0,898 (0,714 - 1,129)	0,357
Variáveis relacionadas ao enxerto		
Tempo de isquemia fria (horas)	1,019 (1,008 - 1,029)	0,000
Rins de fora do estado (%)	1,245 (1,108 - 1,400)	0,000
Necessidade de biópsia pré-implante (%)	1,305 (1,140 - 1,494)	0,000
Análise Multivariada		
Tempo de isquemia fria	1,018 (1,002 - 1,203)	0,018
Idade do doador	1,007 (1,003 - 1,011)	0,000
Creatinina sérica final do doador	1,099 (1,054 - 1,145)	0,000
Indução com anticorpos	1,479 (1,101 - 1,988)	0,009

*anticorpos doador-específicos

incompatibilidades HLA ABDR ($p = 0,034$) foram fatores de risco significativos. As variáveis relacionadas ao enxerto, tempo de isquemia fria, rins de fora do estado e biópsia pré-implante para avaliação da adequação do enxerto foram fatores de risco significativos para FTE na análise univariada ($p < 0,001$). A variável rins de fora do estado apresentou colinearidade significativa com o tempo de isquemia fria ($p < 0,01$) e com biópsia pré-implante ($p < 0,01$), e por esse motivo não foi incluída no

modelo de análise multivariada. As variáveis que permaneceram significativas no modelo de análise multivariada foram: creatinina sérica final do doador ($p = 0,012$), idade do doador ($p = 0,003$), tempo de isquemia fria ($p = 0,018$) e uso de terapia de indução com anticorpos ($p = 0,004$). Os componentes da definição de DCE (idade do doador, creatinina, histórico de hipertensão e óbito por doença cerebrovascular) foram inseridos individualmente na análise multivariada.

As causas mais frequentes de doença renal crônica foram nefropatia hipertensiva (24,6%), nefropatia diabética (21,1%), doença renal policística (12,8%) e glomerulonefrite crônica (7,7%). As causas de óbito dos doadores foram predominantemente doença cerebrovascular (56,0%) e trauma (34,6%), que em si não eram fatores de risco para FTE (dados não exibidos).

FTE foi observada em 339 pacientes, resultando em incidência de 69,3%. A incidência foi elevada ao longo das seis coortes anuais, variando de 59,8% no ano de menor incidência a 74,4% no período de maior incidência. Duzentos e oitenta pacientes (57,3%) teriam sido diagnosticados com FTE se a condição fosse definida pela necessidade de mais de uma sessão de diálise na primeira semana pós-transplante.

IMPACTO DA FTE E DE SUA DURAÇÃO NA FUNÇÃO DO ENXERTO

O impacto da FTE sobre a função do enxerto é exibido na Figura 1, que mostra a TFG estimada pela equação do MDRD até 72 meses após o transplante. No grupo de pacientes sem FTE, a TFGe foi significativamente maior até quatro anos após o transplante ($p < 0,001$), mas a diferença perdeu significância aos 60 meses ($p = 0,072$) e aos 72 meses ($p = 0,219$). De forma a analisar o impacto da duração da FTE sobre a função do enxerto renal, os pacientes foram classificados em quatro grupos: (a) sem FTE (N = 150), (b) com FTE por 1-7 dias (N = 154), (c) com FTE por 8-14 dias (N = 81), e (d) com FTE por mais de 14 dias (N = 104). Os efeitos da duração da FTE sobre a TFGe são exibidos na Figura 2. Foi observada uma

Figura 1. Taxa de filtração glomerular estimada pela equação do MDRD até 72 meses após o transplante de acordo com a ocorrência de função tardia do enxerto.

* $p < 0,01$; ** $p = 0,072$; *** $p = 0,219$.

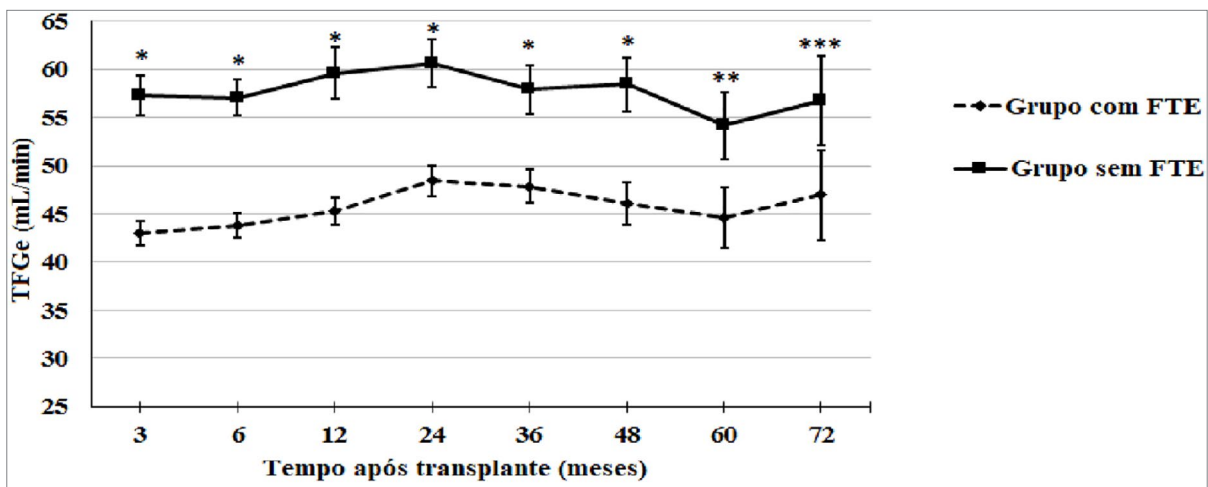
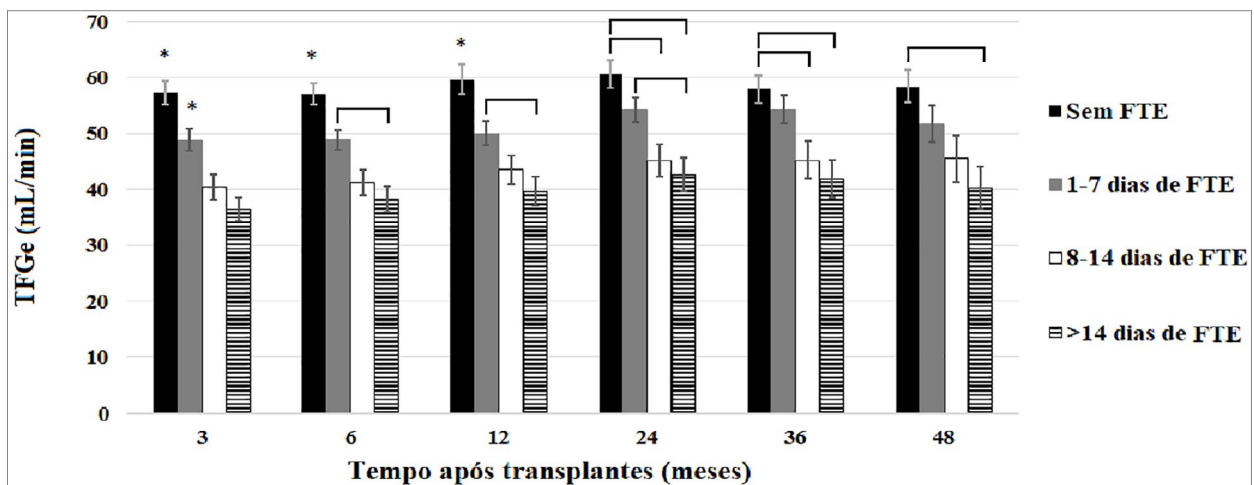


Figura 2. Taxa de filtração glomerular estimada pela equação do MDRD até 48 meses após o transplante de acordo com a ocorrência de função tardia do enxerto.

* $p < 0,05$ vs. Todos os outros grupos; os parênteses indicam $p < 0,05$.



queda gradual na TFGe até quatro anos após o transplante em função da duração da FTE. As diferenças deixaram de ser significativas aos 60 e 72 meses devido às perdas de enxerto ocorridas predominantemente no grupo de pacientes com TFGe pior. Mesmo casos de TFE de curta duração levaram a repercussões negativas sobre a TFGe que persistiram durante todo o período de observação. O grupo de pacientes com maior tempo de FTE apresentou pior função renal e o grupo com FTE com duração de 8 a 14 dias apresentou valores intermediários de TFGe.

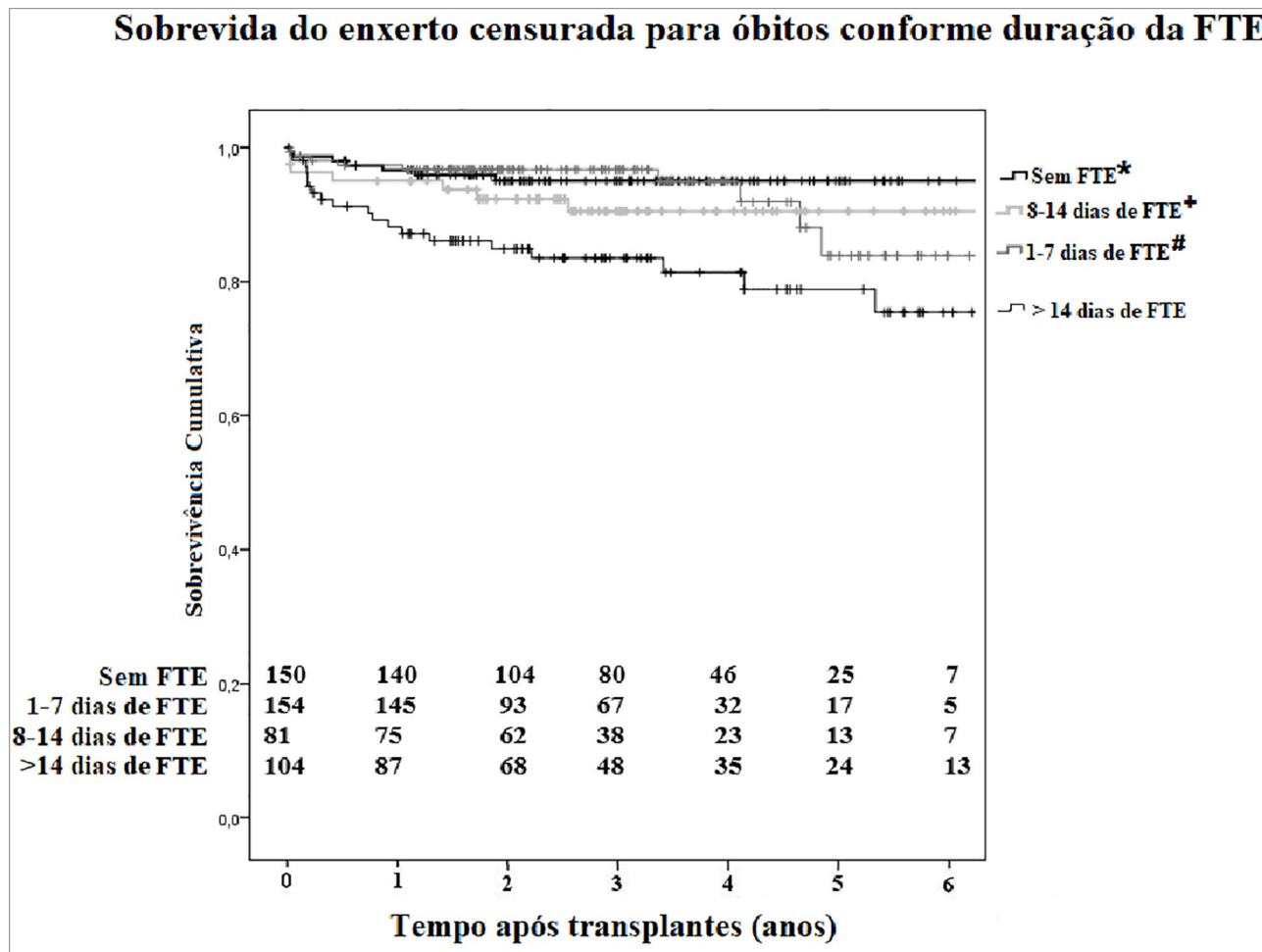
IMPACTO DA FTE E DE SUA DURAÇÃO NA SOBREVIDA DE PACIENTES E ENXERTOS

De maneira geral, antes das exclusões, as sobrevidas não censuradas de pacientes e enxertos um e cinco anos após o transplante foram 95,6% e 86,5% e 84,0% e 69,1%, respectivamente. Um ano após o transplante, a sobrevida dos pacientes nos grupos FTE e não-FTE foi de 96,5% e

96,0% respectivamente, permanecendo essencialmente idêntica ao longo do seguimento (log rank $p = 0,601$). No entanto, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada na sobrevida do enxerto censurada para óbito ($p = 0,038$). Um ano após o transplante, a sobrevida do enxerto foi de 94,0% (grupo FTE) e 96,6% (grupo não-FTE). Aos cinco anos, a sobrevida foi de 84,6% e 95,0%, respectivamente ($p = 0,038$). Sessenta e cinco perdas de enxerto ocorreram no seguimento. As principais causas de perda do enxerto foram trombose vascular em 26 casos (40%), rejeição em 14 (21,5%) e insuficiência crônica do aloenxerto em 13 pacientes (20%). A duração da FTE não teve impacto na sobrevida dos pacientes até seis anos após o transplante. Contudo, esse mesmo fator exerceu impacto significativo na sobrevida do enxerto. O grupo de pacientes com FTE por mais de duas semanas apresentou menor sobrevida do enxerto (Figura 3).

Figura 3. Sobrevida dos enxertos censurada para óbito de acordo com a ocorrência e duração da FTE.

* $p = 0,001$ vs. Grupo > 14 dias FTE; # $p = 0,006$ vs. Grupo > 14 dias FTE; + $p = 0,076$ vs. Grupo > 14 dias FTE.



IMPACTO DA REJEIÇÃO AGUDA E FTE SOBRE A FUNÇÃO E SOBREVIDA DO ENXERTO

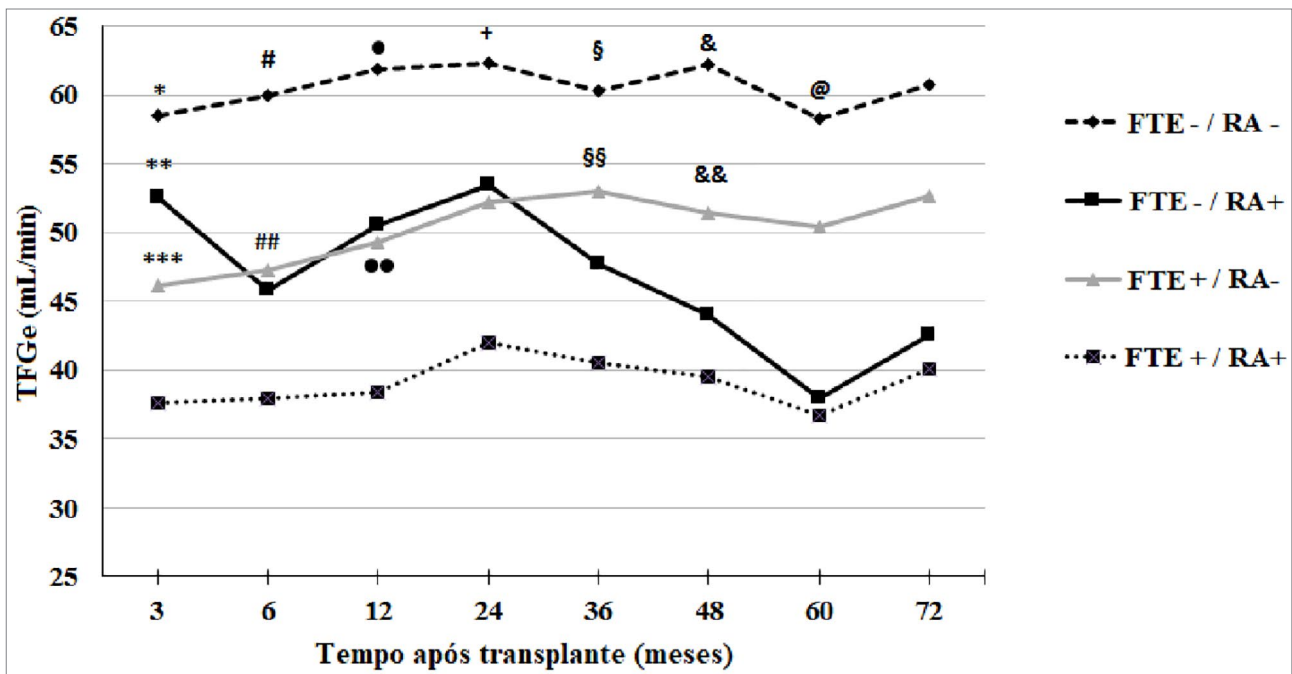
No primeiro ano após o transplante, dados de biópsia confirmaram (Banff ≥ 1A) que rejeição aguda ocorreu em 24,5% do grupo com FTE e 14,7% do grupo sem FTE ($p = 0,017$). Rejeição aguda sobreposta a FTE levou a quedas significativas na TFGe e na sobrevida dos enxertos censurada para óbito. Como mostrado

na Figura 4, o grupo de pacientes sem FTE ou rejeição aguda apresentou TFGe mais elevada durante o período de observação, enquanto o grupo com ambas as condições teve TFGe mais baixa. Rejeição aguda e FTE apresentaram impactos semelhantes sobre a TFGe até três anos após o transplante. Após esse período, os pacientes com rejeição aguda prévia apresentaram decréscimo mais significativo da TFGe.

Figure 4. Taxa de filtração glomerular estimada pela equação do MDRD até 72 meses após o transplante de acordo com a ocorrência de função tardia do enxerto e rejeição aguda avaliada durante o período de seguimento

RA = rejeição aguda; FTE = função tardia do enxerto

* $p < 0,01$ vs. FTE+/RA- e FTE+/RA+; ** $p = 0,011$ vs. FTE+/RA+; *** $p = 0,009$ vs. FTE+/RA+; # $p < 0,05$ vs. Todos os outros grupos; ## $p = 0,002$ vs. FTE+/RA+; • $p < 0,01$ vs. FTE+/RA+; •• $p = 0,003$ vs. FTE+/RA+; + $p < 0,05$ vs. FTE-/RA+ e FTE+/RA+; § $p < 0,01$ vs. FTE+/RA+; §§ $p = 0,003$ vs. FTE+/RA+; & $p < 0,01$ vs. FTE+/RA+; && $p = 0,019$ vs. FTE+/RA+; @ $p = 0,006$ vs. FTE+/RA+



Aos seis anos após o transplante, foram observadas as seguintes sobrevidas de enxerto censuradas para óbito: 95,5% no grupo de receptores sem FTE ou rejeição aguda, 93,1% no grupo sem FTE e com rejeição, 89,4% no grupo com FTE e sem rejeição e 73,9% no grupo com FTE e rejeição aguda. O grupo sem FTE ou rejeição apresentou sobrevida significativamente maior que o grupo de pacientes com ambas as condições ($p < 0,001$). Além disso, a sobrevida do grupo sem FTE e com rejeição aguda foi mais elevada que a do grupo com ambas as condições ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

A função tardia do enxerto é uma complicação frequente após transplante renal com doador falecido. Ela se manifesta como insuficiência renal aguda do enxerto e resulta,

em muitas ocasiões, em oligúria pós-transplante, necessidade de diálise, aumento da imunogenicidade do aloenxerto com maior risco de rejeição aguda e redução da sobrevida do enxerto.⁷ As consequências sobre a sobrevida dos pacientes são menos claras. Relatos anteriores citam diminuição significativa ou impacto nenhum.^{5,8}

Fatores relacionados ao doador podem influenciar a ocorrência de FTE, notadamente a qualidade do cuidado intensivo prestado ao doador durante a captação do órgão.⁹ Os fatores de risco relacionados ao receptor podem ser classificados em imunológicos e não-imunológicos. Os fatores de risco imunológicos incluem incompatibilidade HLA, ARP pré-transplante e transfusões de sangue.¹⁰ Os fatores de risco não imunológicos relatados são idade do doador, tempo de isquemia fria, incompatibilidade de gênero, sexo, peso, etnia e estado clínico.¹¹

A incidência de FTE após transplante renal com doador falecido apresenta grande variação. A incidência média atual relatada nos EUA varia entre 30% e 22% para enxertos renais de doadores de critério expandido e de critérios padrão, respectivamente.³ Aparentemente, essa grande variabilidade resulta principalmente das diferenças nas taxas relatadas pelos registros de transplantes, alguns incluindo doadores com batimentos cardíacos e outros sem, além da ambiguidade na definição de FTE.² Fatores locais também parecem afetar a incidência. Um estudo retrospectivo multicêntrico realizado no Brasil relatou incidência de 55,6%.¹² Mais recentemente, estudos unicêntricos relataram incidências ainda mais elevadas.^{3,7,13}

Em um recente estudo do registro norte-americano, a avaliação dos desfechos de 29.598 transplantes renais pareados de mesmo doador identificou apenas um caso de transplante em que houve FTE. Os autores constataram que o risco de perda do enxerto associado a FTE no primeiro ano após o transplante foi 5,35 vezes maior e permaneceu entre 16% e 30% mais elevado após o primeiro ano.¹⁴

No presente trabalho, a incidência de FTE foi significativamente mais elevada que a média observada nos EUA e semelhante aos valores relatados em estudos anteriormente realizados no Brasil.^{3,13,15} A natureza retrospectiva do presente estudo não permite identificar as causas de tal achado. Entretanto, podemos especular que esse desfecho está principalmente relacionado ao cuidado prestado aos doadores, à captação e coleta dos órgãos e às características dos doadores.¹⁶ Transplantes de doadores sem batimento cardíaco não são atualmente permitidos no Brasil. Contudo, transplantes de doadores com critério expandido compõem um grande percentual dos procedimentos realizados na maioria dos centros de transplante brasileiros. Além disso, tempos prolongados de isquemia fria e órgãos de fora do estado podem contribuir para a elevada incidência de FTE identificada no país. Segundo a regulamentação brasileira de transplantes, os órgãos captados que não forem aceitos para transplante no estado de coleta devem ser oferecidos nacionalmente. Dependendo dos Estados que aceitarem o envio de órgãos, as doações são alocadas para pacientes com maior necessidade ou para os que dispuserem de melhor logística. Pelas razões expostas, muitos destes órgãos vêm de doadores com critérios expandidos e não de doadores mantidos de forma ideal. Com efeito, a coorte os rins de fora do estado incluída no presente estudo foi submetida a mais biópsias pré-implante e transplantada após tempos de isquemia fria mais prolongados.

Enxertos renais de doadores com critério expandido também foram associados a maior incidência de FTE em comparação a enxertos de doadores com critério padrão.³ No presente trabalho, idade do doador, creatinina sérica final e histórico de hipertensão apresentaram uma forte associação com FTE na análise univariada. O tempo prolongado de isquemia fria também foi descrito como fator de risco independente para FTE. Dados do US Renal Data System Registry indicam aumento de 23% no risco para cada seis horas de aumento no tempo de isquemia fria. Em nosso relato, os principais fatores de risco relacionados ao enxerto e associados a FTE foram tempo de isquemia fria, rins de fora do estado e necessidade de biópsia pré-implante. No grupo com FTE, 23% dos enxertos vieram de outros estados, comparados a 10% dos enxertos do grupo sem FTE. Órgãos disponibilizados por outro estado são geralmente de DCE, o que aumenta a incidência de biópsia pré-implante e o tempo de isquemia fria.

O presente trabalho examinou, em um cenário de alta incidência de FTE, os fatores de risco e a significância do prognóstico na verificação de se desfechos piores relacionados a FTE se sustentariam. Foi identificada uma incidência elevada de FTE, como relatado anteriormente em estudos brasileiros.^{4,12,13,15} No modelo de análise multivariada, as variáveis que permaneceram estatisticamente significativas foram creatinina final do doador, idade do doador, tempo de isquemia fria e uso de terapia de indução com anticorpos. Como esperado, os pacientes que receberam rins com insuficiência renal aguda apresentaram maior propensão de desenvolver FTE, como também observado em outros estudos.^{4,17} Em função de seu delineamento retrospectivo, as razões pelas quais a terapia de indução com anticorpos emergiu como fator de risco independente não foram elencadas neste estudo. Acreditamos que a indução com anticorpos tenha sido preferencialmente indicada para transplantes com perfis menos favoráveis de doadores e/ou receptores, levando em consideração questões como tempo prolongado de isquemia fria, doadores com insuficiência renal aguda e receptores amplamente sensibilizados.

O recente estudo multicêntrico brasileiro publicado por Tedesco-Silva et al. demonstrou que a utilização da máquina de perfusão para enxertos renais diminuiu significativamente a incidência de FTE de 61% para 45% em comparação com a preservação estática.¹⁸ Também nesse estudo, os órgãos preservados

na máquina de perfusão apresentaram melhor função 1 e 12 meses após o transplante. Outro estudo observacional prospectivo brasileiro realizado por Matos et al. indicou que a preservação estática elevou o risco de FTE em 54% em comparação à máquina de perfusão. Além disso, a duração da FTE foi significativamente reduzida em mais de 50% no braço do estudo em que foi utilizada a máquina de perfusão.¹⁹

Curiosamente, o impacto da duração da FTE sobre os desfechos do enxerto não são relatados com frequência.^{5,17, 20} No presente estudo, descobrimos que a duração da FTE não afeta a sobrevida do paciente. Contudo, casos de FTE que duram por mais de 14 dias produzem efeitos danosos evidentes sobre a sobrevida do enxerto. Sandes-Freitas et al. corroboraram esse achado ao relatar menor sobrevida de curto prazo do enxerto em receptores de transplante renal com FTE prolongada (> 15 dias).¹³ Em estudos de longo prazo, Yokoyama et al. relataram maior frequência de falência do enxerto cinco anos após o transplante em pacientes com FTE maior que oito dias.²¹ Fernández-Juarez et al. também relataram menor sobrevida do enxerto até seis anos após o transplante em pacientes com FTE maior que duas semanas.²² Entretanto, quando os enxertos com disfunção primária foram excluídos nesse último relato, as diferenças na sobrevida do enxerto desapareceram. No presente estudo, os pacientes que não satisfizeram os critérios diagnósticos para FTE, bem como aqueles com disfunção primária, foram excluídos da análise.

A recuperação funcional do enxerto é outra importante preocupação relacionada à FTE. Lee et al. avaliaram o impacto da FTE sobre a recuperação funcional do enxerto e descobriram que os rins com recuperação plena têm sobrevida semelhante aos que não apresentam FTE. Em contrapartida, aqueles com recuperação incompleta apresentam menor sobrevida e menor TFG aos cinco anos após o transplante.²³

A meta-análise de Yarlagadda et al. mostrou que pacientes com FTE apresentam menor função do enxerto em comparação a indivíduos sem FTE três anos e meio após o transplante.⁷ Jayaram et al. também relataram que pacientes com FTE que necessitaram de mais de um tratamento dialítico exibiram função renal significativamente menor após a recuperação do enxerto.²⁴ Uma significativa consequência prejudicial da duração da FTE sobre a função de curto prazo do enxerto também foi demonstrada por Sandes-Freitas et al., que relataram acentuada piora da função do

enxerto em pacientes com FTE por mais de 15 dias.¹³ Anteriormente, Renkens et al. relataram que FTE superior a 30 dias em receptores de rins de doadores sem batimento cardíaco apresentaram função inferior aos três meses após o transplante.²⁰ No presente trabalho, também encontramos reduções na TFGe no grupo de pacientes com FTE. Curiosamente, as reduções na TFGe ocorreram de forma gradual com a duração da FTE, se mantiveram durante o período de seis anos e foram significativamente mais baixas em comparação com indivíduos sem FTE e com FTE de menor duração. É concebível que os rins dos pacientes com FTE que necessitaram de diálise por apenas um ciclo ou por um curto período de tempo sofram lesões por isquemia e reperfusão menos graves do que os enxertos de pacientes que necessitaram de tratamento dialítico mais extenso. A gravidade das lesões por isquemia e reperfusão pode determinar a duração da necessidade de diálise e possivelmente levar a um reparo mal-adaptativo das células parenquimatosas, produzindo fibrose e desfechos clínicos inferiores a longo prazo, como demonstrado no presente estudo.²⁵

FTE tem sido relacionada a incidência mais elevada de rejeição aguda em receptores de transplante renal.^{7,24,26} Vários mecanismos foram propostos para explicar esse achado. As hipóteses giram em torno de imunidade aumentada induzida por lesão por isquemia e reperfusão levando a um estado inflamatório, com maior liberação de citocinas inflamatórias e expressão de moléculas de MHC classe I e II na superfície das células do enxerto, aumentando assim o reconhecimento direto e indireto pelo sistema imunológico do hospedeiro.²⁷ Em nosso estudo, a incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia foi mais elevada entre os pacientes com FTE. Miglinas et al. também relataram maior incidência de episódios de rejeição aguda comprovados por biópsia em pacientes com FTE.¹⁰ Contudo, esses achados devem ser vistos com cautela. Pacientes com FTE são mais frequentemente submetidos a biópsias de vigilância e, portanto, mais propensos a desenvolver reações inflamatórias no enxerto exposto. Além disso, enxertos com função imediata podem apresentar elevada incidência de rejeição aguda subclínica, revelada apenas por biópsia precoce não realizada rotineiramente. Além disso, isquemia fria mais prolongada parece não estar relacionada a maior incidência de rejeição.²⁸ No presente estudo, FTE sem rejeição aguda foi associada a menor sobrevida do enxerto e a ocorrência de rejeição aguda

levou a pior sobrevida do enxerto. Troppman et al. sugeriram que FTE sem rejeição não afeta a sobrevida a longo prazo do enxerto.²⁹ Outros estudos indicaram que a sobrevida do enxerto em pacientes com ou sem FTE é semelhante, a menos que ocorra rejeição aguda, caso em que se observa deterioração significativa da sobrevida do enxerto.^{30,31} Contudo, também há relatos em que FTE e rejeição aguda foram considerados como fatores de risco independentes para falha do aloenxerto.^{32,33}

Em nosso estudo, a sobrevida do paciente não foi influenciada pela ocorrência ou duração da FTE até seis anos após o transplante. A relação entre FTE e mortalidade foi avaliada em muitos estudos. Yarlagadda et al. realizaram uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu doze estudos para avaliar o impacto da FTE na mortalidade de receptores de transplante renal e não encontraram associação entre FTE e sobrevida de pacientes até cinco anos após o transplante.⁷

As limitações do presente trabalho incluem o fato de ser um estudo unicêntrico de delineamento retrospectivo, o que impediu uma melhor avaliação de uma série de aspectos, em particular a qualidade dos cuidados prestados aos doadores. No entanto, acreditamos que os dados extraídos levaram a achados significativos em relação ao impacto da duração da FTE sobre a sobrevida e função do enxerto.

Em conclusão, em um cenário de alta incidência de FTE, a FTE prolongada foi associada a menor sobrevida e função do enxerto. Rejeição aguda foi mais frequente em pacientes com FTE e sua ocorrência levou a pior sobrevida e função. As razões para a alta incidência de FTE não puderam ser identificadas no presente estudo. Esperamos que fatores relacionados à manutenção dos doadores possam estar imbricados e que melhores protocolos de manejo, cuidado e captação de órgãos possam ajudar a melhorar esse desfecho.

REFERÊNCIAS

- Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011;11:2279-96.
- Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation* 2013;96:885-9.
- Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2014;14:11-44.
- 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;95:611-6.
- 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;95:1008-14.
- Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespi BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74:1281-6.
- Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47.
- 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. *Transplant Int* 2015;28:738-50.
- Malinoski DJ, Patel MS, Ahmed O, Daly MC, Mooney S, Graybill CO, et al.; United Network for Organ Sharing (UNOS) Region 5 Donor Management Goals (DMG) Workgroup. The impact of meeting donor management goals on the development of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:993-1000.
- 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;45:1363-7.
- Moore J, Tan K, Cockwell P, Krishnan H, McPake D, Ready A, et al. Predicting early renal allograft function using clinical variables. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2669-77.
- Azevedo LS, Castro MC, Monteiro de Carvalho DB, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc* 2005;37:2746-7.
- 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:e0144188.
- Gill J, Dong J, Rose C, Gill JS. The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function. *Kidney Int* 2016;89:1331-6.
- Bronzatto EJ, da Silva Quadros KR, Santos RL, Alves-Filho G, Mazzali M. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc* 2009;41:849-51.
- Baptista AP, Silva HT Jr, Pestana JO. Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipients renal function. *J Bras Nefrol* 2013;35:289-98.
- Anil Kumar MS, Khan SM, Jaglan S, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, et al. A successful renal transplantation of kidneys from deceased donors with acute renal failure: Three-year results. *Transplantation* 2006;82:1640-5.
- Tedesco-Silva H Junior, Mello Offerri JC, Ayres Carneiro V, Ivani de Paula M, Neto ED, Brambate Carvalhinho Lemos F, et al. Randomized Trial of Machine Perfusion Versus Cold Storage in Recipients of Deceased Donor Kidney Transplants With High Incidence of Delayed Graft Function. *Transplant Direct* 2017;3:e155.
- Matos ACC, Requião-Moura LR, Borrelli M, Nogueira M, Clarizia G, Ongaro P, et al. Impact of machine perfusion after long static cold storage on delayed graft function incidence and duration and time to hospital discharge. *Clin Transplant*. 2018;32. DOI: 10.1111/ctr.13130
- Renkens JJ, Rouflart MM, Christiaans MH, van den Berg-Loonen EM, van Hooff JP, van Heurn LW. Outcome of nonheart-beating donor kidneys with prolonged delayed graft function after transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2704-9.
- 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;8:101-6.

22. Fernández-Juarez G, Marcén R, Pascual J, Teruel JL, Rivera ME, Villafruela JJ, et al. Prolonged delayed graft function decreases graft survival in transplant patients taking cyclosporine. *Transplant Proc* 2002;34:338-9.
23. 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;7:13725.
24. Jayaram D, Kommareddi M, Sung RS, Luan FL. Delayed graft function requiring more than one-time dialysis treatment is associated with treatment is associated with inferior clinical outcomes. *Clin Transplant* 2012;26:E536-43.
25. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.
26. 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;29:443-9.
27. Fuggle SV, Sanderson JB, Gray DWm, Richardson A, Morris PJ. Variation in the expression of endothelial adhesion molecules in pretransplant and transplanted kidneys--correlation with intragraft events. *Transplantation* 1993;55:117-23.
28. Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11:2657-64.
29. Troppman 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;61:1331-7.
30. Felfman HI, Gayner R, Berlin JA, Roth DA, Silibovsky R, Kushner S, et al. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1306-13.
31. Humar A, Johnson EM, Payne WD, Wrenshall L, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clin Transplant* 1997;11:623-7.
32. Najarian JS, Gillingham KJ, Sutherland DE, Reinsmoen NL, Payne WD, Matas AJ. The impact of the quality of initial graft function on cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1994;57:812-6.
33. Sáinz MM, Toro JC, Poblete HB, Perez LF, Nicovani VH, Carrera MG. Incidence and factors associated with delayed graft function in renal transplantation at Carlos Van Buren Hospital, January 2000 to June 2008. *Transplant Proc* 2009;41:2655-8.