

Influência da manutenção hemodinâmica do doador falecido na função renal do receptor de transplante renal

Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipients renal function

Autores

Ana Paula Maia Baptista¹
Hélio Tedesco Silva Junior¹
José Osmar Medina
Pestana¹

¹ Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP
Disciplina de Nefrologia
Hospital do Rim e Hipertensão/Fundação Osvaldo Ramos.

Data de submissão: 17/05/2013.
Data de aprovação: 03/09/2013.

Correspondência para:

Ana Paula Maia Baptista.
Hospital do Rim e Hipertensão,
Disciplina de nefrologia,
Universidade Federal de
São Paulo - UNIFESP.
Rua Borges Lagoa, nº 960, 6º
andar. São Paulo, SP, Brazil.
CEP: 04038-002.
E-mail: apmbaptista@yahoo.
com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20130048

RESUMO

Introdução: A incidência de função tardia do enxerto (FTE) e função renal insatisfatória (FRI) após o transplante renal é significativamente maior no Brasil comparada com aquela observada nos Estados Unidos ou na Europa. Fatores relacionados ao doador falecido (DF) devem influenciar diretamente a ocorrência desses dois desfechos. **Objetivo:** Este estudo propõe-se a avaliar a influência das características do DF na incidência de FTE e FRI no Brasil. **Métodos:** Variáveis clínicas e laboratoriais dos DF foram correlacionadas com a incidência de FTE e FRI. **Resultados:** Foram avaliados 787 DF cujos órgãos foram transplantados em 1.298 pacientes. Notou-se elevada prevalência de uso de droga vasoativa (90,2%), hipernatremia (66,6%) e disfunção renal (34,8%). A incidência de FTE foi de 60,6% e de FRI foi de 55,2%. Considerando as características dos DF, observamos um aumento progressivo no risco de desenvolvimento de FTE para faixas etárias acima de 30 anos e a partir de tempo de isquemia fria (TIF) maior que 24 horas. O risco de FTE foi duas vezes maior em receptores de rim de doadores com creatinina sérica final (Cr) superior a 1,5 mg/dl. Hipertensão arterial (HA) e o TIF acima de 36 horas associou-se com aumentos de 82% e 99% no risco de FRI, respectivamente. A idade do doador acima de 40 anos associou-se com um aumento progressivo no risco de FRI. **Conclusão:** A idade, a função renal e a presença de hipertensão arterial no doador falecido, além do TIF prolongado, associaram-se com maior risco de FTE e FRI.

Palavras-chave: creatinina, função retardada do enxerto, seleção do doador, transplante de rim.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of delayed graft function (DGF) and unsatisfactory creatinine clearance (UCC) after renal transplantation is significantly higher in Brazil, when compared with that observed in United States or Europe. Deceased donor (DD) characteristics should directly influence the occurrence of these two outcomes. **Objective:** This study aim to evaluate the influence of DD characteristics on DGF and UCC incidence in Brazil. **Methods:** DD clinical and laboratory variables were correlated with outcome's incidence. **Results:** We evaluated 787 DD whose organs were transplanted in 1298 patients. We noted a high prevalence of vasoactive drugs use (90.2%), hypernatremia (66.6%) and renal dysfunction (34.8%). The incidence of DGF and UCC was 60.6% and 55.2%, respectively. We observed a progressive increase in DGF risk for age groups over 30 years and for cold ischemia time (CIT) greater than 24 hours. DGF risk was two times higher in recipients of donor kidney final serum creatinine (Cr) over than 1.5 mg/dl. Hypertension and CIT over 36 hours was associated with an increasing of 82% and 99% in UCC risk, respectively. Donor age above 40 years was associated with a progressive increase in UCC risk. **Conclusion:** DD age, renal function, hypertension and prolonged CIT were associated with increased risk DGF and UCC.

Keywords: creatinine, delayed graft function, donor selection, kidney transplantation.

INTRODUÇÃO

A necessidade do aumento da oferta de rim para transplante devido ao elevado número de pacientes inscritos em lista de espera determinou maior uso de órgãos de doadores falecidos limítrofes, que eram descartados anteriormente.^{1,2} Desde que a superioridade do transplante renal em relação à diálise ficou comprovada, a utilização destes órgãos se fez necessária.³⁻⁶

Entretanto, o maior uso de rins de doadores falecidos limítrofes associou-se a um aumento da incidência de complicações após o transplante, dentre elas a função tardia do enxerto (FTE), que ocorre quando há necessidade de terapia renal substitutiva na primeira semana após o transplante, e a função renal insatisfatória (FRI), definida como creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl seis meses ou um ano após o transplante.^{2,7}

A associação negativa entre FTE e FRI e sobrevida do enxerto está bem estabelecida. Pacientes com FTE apresentaram menor sobrevida, menor função do enxerto após recuperação e maior incidência de rejeição aguda.⁸ Função renal insatisfatória seis meses após transplante associou-se com risco relativo para perda do enxerto duas vezes superior ao risco de pacientes com creatinina sérica inferior a este valor.^{9,10}

Por estes motivos, torna-se necessário identificar fatores de risco para FTE e FRI, a fim de desenvolver intervenções para reduzir a ocorrência destes desfechos e prevenir complicações.

Características relacionadas ao doador falecido levando a maior incidência destes dois desfechos têm sido exaustivamente estudadas.¹¹ Fatores referentes à manutenção hemodinâmica e hidroeletrólítica anteriormente à extração multiorgânica, além de características demográficas, associam-se a maior risco para o desenvolvimento de FTE e FRI.^{9,12-15}

No Brasil, a incidência de FTE é significativamente superior à incidência norte-americana (57,3% *vs.* 23,5%),^{2,16} e há menor sobrevida do enxerto após um ano de transplante.^{1,2} Fatores relacionados ao doador falecido que determinam um pior desfecho do transplante renal neste país ainda necessitam ser estudados.

Este estudo propôs-se a avaliar as características dos doadores falecidos associadas à incidência de FTE e a FRI em um grande centro transplantador brasileiro.

MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo, utilizando uma coorte sequencial de doadores falecidos identificados pelo Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos (SPOT-EPM) entre janeiro de 1998 a dezembro de 2008. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

Foram excluídos dessa análise os doadores falecidos cujos rins foram transplantados em outro centro de transplante, em receptores com idade menor do que 18 anos, em receptores do segundo transplante renal ou em receptores de transplante combinado de outro órgão. As características dos doadores falecidos foram extraídas do formulário “Informações Sobre o Doador Falecido”, preenchido pelo SPOT-EPM e repassado à Central Estadual de Transplantes. Os dados dos receptores de transplante de rim foram obtidos dos prontuários médicos.

O objetivo do estudo foi identificar os fatores de risco do doador falecido associados com o desenvolvimento de função tardia do enxerto (FTE) ou com função renal insatisfatória (FRI) seis meses após o transplante. A FTE foi definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante renal. A FRI seis meses após o transplante foi definida como a depuração de creatinina menor ou igual a 50 ml/min/1,73m², calculada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault.¹⁷ Perda de seguimento foi definida como a transferência definitiva do receptor para acompanhamento em outro serviço. Perda do enxerto foi definida como retorno à diálise ou retransplante.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas como médias e desvios padrão. Para a análise do desfecho de FRI no sexto mês, utilizamos um método de imputação para valores faltantes da seguinte forma: (1) para os pacientes que perderam o enxerto antes do sexto mês foi atribuído o valor de zero para a depuração da creatinina; (2) para os pacientes que morreram ou perderam o seguimento foi utilizada a última observação (creatinina) realizada (“*Last Observation Carried Forward*”) para o cálculo da depuração da creatinina no sexto mês.

As características do doador falecido avaliadas em relação aos desfechos foram idade, gênero, etnia, causa de morte encefálica, hipertensão arterial, diabetes mellitus, infecção ativa, uso de droga

vasoativa, dias de internação em unidade de terapia intensiva, parada cardíaca durante a internação, creatinina sérica no dia da avaliação (creatinina final), transaminase glutâmico oxaloacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), creatinofosfoquinase, sódio sérico, sorologia para hepatite B (Ag HBs), sorologia para hepatite C (Anti-HCV) e tempo de isquemia fria. A associação entre as características do doador com os desfechos FTE e FRI foi avaliada utilizando os testes de Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher para variáveis categóricas e o Teste *t* de Student para variáveis contínuas. Para a identificação das variáveis do doador associadas de forma independente com os desfechos de FTE e FRI, foi utilizada a regressão logística. A adequacidade de ajuste desse modelo foi verificada utilizando o teste de Hosmer e Lemeshow. Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%, com $p < 0,05$. O *software* utilizado para as análises foi o SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Identificamos, no período, 1.085 doadores falecidos cujos rins foram transplantados em 1.646 receptores em nosso serviço. Foram excluídos 298 doadores cujos rins foram alocados para 223 receptores com idade inferior a 18 anos e 125 receptores de segundo ou terceiro transplante renal. Foram, então, avaliados 787 doadores falecidos e 1.298 receptores de transplante de rim.

A média de idade dos doadores falecidos foi de 40,2 anos e a principal causa de morte foi o acidente vascular encefálico (54,9%). A análise dos parâmetros de manutenção do doador mostra que 90,2% recebiam uma droga vasoativa no momento da avaliação e 15% haviam apresentado uma parada cardíaca revertida (Tabela 1). Além disso, 70% apresentavam hipernatremia ($\text{Na} > 145 \text{ meq/l}$), 66,6% elevação da creatinina fosfoquinase e 34,8% insuficiência renal (creatinina $> 1,5 \text{ mg/dl}$) (dados não representados). Os rins foram transplantados com um tempo médio de isquemia fria de 23,2 horas (Tabela 1).

Os receptores apresentavam idade média de 46,1 anos, sendo 80,4% portadores de hipertensão e 13,8% de diabetes mellitus. A incidência de FTE foi de 60,6% e a incidência de FRI foi de 55,2%. A média da creatinina foi de 1,6 mg/dl e da depuração de creatinina foi de 46,1 ml/min/1,73m² no sexto mês de transplante. A sobrevida do receptor foi de 93% e do enxerto foi de 90,6% seis meses após o transplante (Tabela 2).

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS DOADORES FALECIDOS

Doador	Total (n = 787)
Idade, média ± DP (anos)	40,2 ± 14,9
Faixa Etária, n (%)	
≤ 10 anos	18 (2,3)
11-20 anos	78 (9,9)
21-30 anos	127 (16,1)
31-40 anos	134 (17,0)
41-50 anos	218 (27,7)
51-60 anos	159 (20,2)
≥ 61 anos	53 (6,8)
Gênero, n (%)	
Masculino	434 (55,1)
Feminino	353 (44,9)
Etnia, n (%)	
Negra	75 (9,5)
Não Negra	571 (72,6)
Sem Informação	141 (18,0)
Causa de Morte Encefálica, n (%)	
Acidente Vascular Encefálico	432 (54,9)
Traumatismo Cranioencefálico	315 (40,0)
Neoplasia	11 (1,4)
Encefalopatia Anóxica	23 (3,0)
Outros	6 (0,8)
Hipertensão Arterial Sistêmica, n (%)	201 (25,6)
Diabetes Mellitus, n (%)	21 (2,7)
Creatinina Final, média ± DP (mg/dL)	1,5 ± 1,0
≤ 0,8 mg/dL	167 (23,0)
0,8-1,5 mg/dL	306 (42,2)
> 1,5 mg/dL	252 (34,8)
Sem informação	62
Infecção Ativa, n (%)	245 (31,2)
Uso de Droga Vasoativa, n (%)	710 (90,2)
Parada Cardíaca, n (%)	118 (15,0)
Vírus Hepatite B, n (%)	2 (0,2)
Vírus Hepatite C, n (%)	2 (0,2)
Dias de UTI, média ± DP	5,4 ± 4,4
Sódio, média ± DP (mEq/L)	154,6 ± 15,4
TGO, média ± DP (U)	107,1 ± 302,7
TGP, média ± DP (U)	75,4 ± 159,3
CPK, média ± DP (U/L)	1706 ± 4262
≤ 250 U/L	191 (33,6)
250-1000 U/L	186 (32,7)
> 1000 U/L	192 (33,7)
Sem informação	218
TIF, média ± DP (h)	23,2 ± 7,2
≤ 12h	49 (6,4)
13-18h	152 (19,6)
19-24h	255 (33,2)
25-30h	192 (24,9)
31-36h	94 (12,4)
≥ 37h	27 (3,5)
Sem informação	18

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL DOADOR FALECIDO

Receptor	Total (n = 1298)
Idade, média ± DP (anos)	46,1 ± 12,1
Peso, média ± DP (kg)	62,7 ± 13,7
Gênero, n (%)	
Masculino	729 (56,2)
Feminino	569 (43,8)
Etnia, n (%)	
Negra	138 (10,6)
Não Negra	922 (71,0)
Sem Informação	238 (18,3)
Causa da DRC, n (%)	
Diabetes	176 (13,6)
Hipertensão	248 (19,1)
Glomerulonefrite	168 (12,9)
Indeterminado	472 (36,4)
Outros	234 (18,0)
Hipertensão, n (%)	1044 (80,4)
Diabetes Mellitus, n(%)	179 (13,8)
Vírus Hepatite B, n (%)	46 (3,5)
Vírus Hepatite C, n (%)	172 (13,3)
Função tardia do enxerto, n (%)	787 (60,6)
Creatinina (6 meses), média ± DP (mg/dl)	1,6 ± 0,7
Depuração da creatinina (6 meses), média ± DP (ml/min/1,73 m ²)	46,1 ± 23,7
Função renal inadequada (6 meses), n (%)	717 (55,2)
Perda do enxerto, n (%)	122 (9,4)
Óbito, n (%)	91 (7)
Perda de seguimento, n (%)	8 (0,6)

FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO (FTE)

Os pacientes que desenvolveram FTE receberam rins de doadores com maior média de idade (41,5 *vs.* 38,3 anos, $p < 0,001$), maior média de creatinina final (1,6 *vs.* 1,3 mg/dl, $p < 0,001$) e maior tempo médio de isquemia fria (23,9 *vs.* 22,2 horas, $p < 0,001$). A proporção de doadores hipertensos foi maior no grupo com FTE (28,5% *vs.* 21,1%, $p = 0,003$), respectivamente (Tabela 3). Após a análise de regressão logística com múltiplas variáveis, observamos um aumento progressivo no risco de desenvolvimento de FTE a partir de faixas etárias maiores que 30 anos, com valores de creatinina final superiores a 1,5 mg/dl e com tempos de isquemia fria superiores a 24 horas (Tabela 4).

FUNÇÃO RENAL INSATISFATÓRIA SEIS MESES APÓS O TRANSPLANTE RENAL

Os receptores com FRI no sexto mês após o transplante receberam rins de doadores falecidos com maior média de idade (43,7 *vs.* 35,9 anos, $p < 0,001$), com maior proporção do gênero feminino (49,1% *vs.* 39,8%, $p = 0,001$), de etnia não negra (75,2% *vs.* 69,4%, $p = 0,044$), de acidente vascular cerebral como causa de morte encefálica (60,8% *vs.* 47,5%, $p < 0,001$) e de hipertensão associada (33,6% *vs.* 15,7%, $p < 0,001$). A média de tempo de isquemia fria também foi superior em quase uma hora nos receptores com FRI (23,6 *vs.* 22,7 horas, $p = 0,028$). Por outro lado, os valores de CPK foram superiores nos pacientes sem FRI (1444,4 *vs.* 20005,5 U/l, $p = 0,051$) no sexto mês de transplante (Tabela 5). Após a análise de regressão logística com múltiplas variáveis, observamos um aumento progressivo no risco de desenvolvimento de FRI a partir de faixas etárias maiores que 40 anos, com a presença de hipertensão arterial e com tempos de isquemia fria superiores a 36 horas (Tabela 6).

DISCUSSÃO

A mais importante observação deste estudo foi a elevada incidência dos desfechos avaliados. Na população estudada, na qual 22,7% dos doadores falecidos foram classificados como expandidos, a incidência de FTE foi de 60,6%. Esta incidência é muito superior à norte-americana, na qual 15,8% dos transplantes foram realizados com rins de doadores com coração parado, grupo de doadores com piores desfechos.² Já a incidência de FRI, nesta população, foi de 55,2%; analisando-se apenas o grupo de receptores de rim de doador de critério expandido, 70,9% deles apresentavam FRI. Em relação aos Estados Unidos, onde 28,9% dos receptores apresentam depuração de creatinina inferior a 60 ml/min seis meses após o transplante, esse percentual é bastante elevado.²

De fato, a elevada incidência dos desfechos pode ter dificultado o aparecimento de outras características associadas à manutenção hemodinâmica dos doadores falecidos como fatores de risco para FTE e FRI. Além disso, a alta prevalência de alterações laboratoriais e hemodinâmicas graves na população estudada, como descrito anteriormente, também deve ter ocultado o impacto das demais características sobre os desfechos. O tempo médio de

TABELA 3 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS DOADORES FALECIDOS EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU NÃO DO DESFECHO DE FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO (FTE)

	Com FTE (n = 787)	Sem FTE (n = 511)	Valor <i>p</i>
Idade, média ± DP (anos)	41,5 ± 14,3	38,3 ± 15,7	< 0,001
Gênero, n (%)			0,459
Masculino	440 (55,9)	275 (53,8)	
Feminino	347 (44,1)	236 (46,2)	
Etnia, n (%)			0,445
Negra	79 (10,0)	45 (8,8)	
Não Negra	575 (73,1)	367 (71,8)	
Sem Informação	133 (16,9)	99 (19,4)	
Causa de Morte Encefálica, n (%)			0,106
Acidente Vascular Encefálico	453 (57,6)	259 (50,7)	
Traumatismo Cranioencefálico	295 (37,5)	224 (43,8)	
Neoplasia	12 (1,5)	7 (1,4)	
Encefalopatia Anóxica	23 (2,9)	15 (2,9)	
Outros	4 (0,5)	6 (1,2)	
Hipertensão Arterial, n (%)	224 (28,5)	108 (21,1)	0,003
Diabetes Mellitus, n (%)	22 (2,8)	13 (2,5)	0,785
Infecção Ativa, n (%)	234 (31,8)	152 (30,3)	0,599
Uso de Droga Vasoativa, n (%)	694 (90,1)	458 (90,3)	0,904
Parada Cardíaca, n (%)	118 (15,3)	74 (14,6)	0,721
Vírus Hepatite B, n (%)	3 (0,4)	0 (0,0)	0,162
Vírus Hepatite C, n (%)	2 (0,3)	0 (0,0)	0,522
Dias de UTI, média ± DP	5,5 ± 4,5	5,2 ± 4,4	0,442
Sódio, média ± DP (mEq/L)	155,3 ± 15,3	153,6 ± 15,6	0,085
TGO, média ± DP (U)	110,9 ± 327,3	102,2 ± 267,9	0,662
TGP, média ± DP (U)	74,7 ± 148,8	76,2 ± 172,1	0,884
CPK, média ± DP (U/L)	1655 ± 3412	1772 ± 5160	0,676
Creatinina Final, média ± DP (mg/dL)	1,6 ± 1,1	1,3 ± 0,8	< 0,001
Tempo de Isquemia Fria, média ± DP (h)	23,9 ± 7,5	22,2 ± 6,8	< 0,001

internação em UTI, até a extração multiorgânica, foi de 5 dias, 90% deles estavam em uso de droga vasoativa no momento da avaliação e 69% encontravam-se em tratamento para alguma infecção. A média de sódio sérico foi de 156,1 mg/dl e de creatinina de 1,5 mg/dl, valores superiores aos intervalos de referência de normalidade. Esta elevada incidência dos desfechos e dos fatores de risco analisados reflete a má qualidade de manutenção do doador falecido no Brasil.

No estudo, apenas idade superior a 30 anos, tempo de isquemia fria maior do que 24 horas e creatinina final acima de 1,5 mg/dl associaram-se a maior risco de FTE, e somente idade superior a 40 anos, tempo de isquemia fria maior do que 36 horas e presença de hipertensão arterial associaram-se a maior risco de FRI. Essas variáveis

já são classicamente descritas como fatores de risco para a incidência de FTE e FRI.^{12,18,19}

Idade, creatinina sérica e presença de hipertensão arterial no doador falecido são características que compõem a definição de doador de critério expandido.¹² Quando a idade do doador é superior a 50 anos e combinada a outros fatores de risco, como hipertensão arterial, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl e etiologia vascular para morte encefálica, ou, isoladamente, quando superior a 60 anos, classifica o doador falecido como expandido.¹² Receber rim de doador falecido com critério expandido associa-se a aumento de 70% do risco de perda do enxerto,¹² e à maior incidência de FTE, em relação aos transplantes com doador falecido que não preenchem esta classificação.^{18,19}

TABELA 4 VARIÁVEIS DE RISCO ASSOCIADAS COM FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO

Variável	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Faixa etária				
≤ 10 anos (ref.)	1,00	-	1,00	-
11-20 anos	1,19 (0,4-3,7)	0,771	1,00	Ns
21-30 anos	1,14 (0,4-3,5)	0,822	1,00	Ns
31-40 anos	2,36 (0,8-7,2)	0,132	1,67 (1,2-2,4)	0,007
41-50 anos	2,67 (0,9-8,0)	0,082	2,09 (1,5-2,9)	< 0,001
51-60 anos	2,18 (0,7-6,7)	0,172	1,68 (1,2-2,4)	0,004
≥ 61 anos	2,23 (0,7-7,3)	0,186	1,70 (1,0-2,8)	0,037
Gênero				
Masculino	1,23 (0,9-1,7)	0,234		
Feminino (ref.)	1,00	-		
Etnia Negra				
Negra	0,81 (0,5-1,3)	0,418		
Não negra (ref.)	1,00	-		
Sem informação	0,95 (0,7-1,4)	0,769		
Causa de ME				
AVE (ref.)	1,00	-		
TCE	0,85 (0,6-1,3)	0,413		
Neoplasia	1,16 (0,3-4,0)	0,818		
Enc. Anóxica	2,24 (0,8-6,4)	0,132		
Outros	1,57 (0,3-8,2)	0,589		
HAS	1,22 (0,8-1,8)	0,289		
Diabetes Mellito	0,80 (0,4-1,7)	0,565		
Cr Final	2,51			
≤ 0,8 mg/dL (ref.)	1,00	-		
0,8-1,5 mg/dL	1,18 (0,8-1,7)	0,399		
> 1,5 mg/dL	2,51 (1,6-3,9)	< 0,001	2,09 (1,6-2,7)	< 0,001
Infecção Ativa	0,96 (0,7-1,3)	0,811		
Uso de DVA	1,04 (0,6-1,8)	0,898		
Parada cardíaca	1,17 (0,7-1,8)	0,507		
Dias de UTI	1,01 (1,0-1,0)	0,436		
Sódio	1,01 (1,0-1,0)	0,268		
TGO	1,00 (1,0-1,0)	0,563		
TGP	1,00 (1,0-1,0)	0,535		
CPK	1,00 (1,0-1,0)	0,436		
TIF				
≤ 12h (ref.)	1,00	-	1,00	-
13-18h	1,08 (0,4-2,8)	0,872	1,00	ns
19-24h	1,19 (0,5-3,0)	0,714	1,00	ns
25-30h	2,10 (0,8-5,4)	0,120	1,56 (1,2-2,0)	0,001
31-36h	1,60 (0,6-4,2)	0,341	5,10 (2,1-12,4)	< 0,001

TABELA 5 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS DOADORES FALECIDOS EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU NÃO DO DESFECHO DE FUNÇÃO RENAL INSATISFATÓRIA (FRI) NO SEXTO MÊS DE TRANSPLANTE

	Com FRI (n = 712)	Sem FRI (n = 581)	Valor p
Idade, média ± DP (anos)	43,7 ± 14,5	35,9 ± 14,3	< 0,001
Faixa Etária, n (%)			
Gênero, n (%)			0,001
Masculino	365 (50,9)	350 (60,2)	
Feminino	352 (49,1)	231 (39,8)	
Etnia, n (%)			0,044
Negra	66 (9,2)	58 (10,0)	
Não Negra	539 (75,2)	403 (69,4)	
Sem Informação	112 (15,6)	120 (20,7)	
Causa de Morte Encefálica, n (%)			< 0,001
Acidente Vascular Encefálico	436 (60,8)	276 (47,5)	
Traumatismo Cranioencefálico	242 (33,8)	277 (47,7)	
Neoplasia	11 (1,5)	8 (1,4)	
Encefalopatia Anóxica	22 (3,1)	16 (2,8)	
Outros	6 (0,8)	4 (0,7)	
Hipertensão, n (%)	241 (33,6)	91 (15,7)	< 0,001
Diabetes Mellitus, n (%)	22 (2,8)	13 (2,5)	0,358
Infecção Ativa, n (%)	217 (32,1)	169 (30,1)	0,443
Uso de Droga Vasoativa, n (%)	637 (90,2)	515 (90,2)	0,984
Parada Cardíaca, n (%)	108 (15,3)	84 (14,7)	0,813
HBV, n (%)	1 (0,1)	2 (0,3)	0,505
HCV, n (%)	2 (0,3)	0 (0,0)	0,505
Dias de UTI, média ± DP	5,6 ± 4,5	5,1 ± 4,4	0,097
Sódio, média ± DP (mEq/L)	153,9 ± 14,3	155,4 ± 16,6	0,122
TGO, média ± DP(U)	100,3 ± 335,2	115,1 ± 260,2	0,451
TGP, média ± DP(U)	71,8 ± 149,6	79,5 ± 169,9	0,459
CPK, média ± DP (U/L)	1444 ± 3249	2005 ± 5169	0,051
Creatinina Final, média ± DP (mg/dL)	1,5 ± 1,0	1,5 ± 1,1	0,931
Tempo de Isquemia Fria, média ± DP (h)	23,6 ± 7,3	22,7 ± 7,1	0,028

Tempo de isquemia fria prolongado também tem se associado a pior função do enxerto renal e a maior incidência de FTE.^{11,13,20-23} Além disso, os transplantes que apresentam maior tempo de isquemia fria são os que utilizam rins de doadores de critério expandido,²⁴ órgãos já associados à maior incidência de FTE e FRI, independentemente do tempo de espera até o transplante. Por serem menos aceitos pelos centros transplantadores, os rins de doadores expandidos têm alocação mais demorada.

Curiosamente, causa de morte encefálica não apareceu como fator de risco associada a nenhum dos desfechos avaliados por este estudo. Causa de morte encefálica também é variável participante dos principais

escores de avaliação de risco para FTE e função do enxerto, incluindo o DDS, o DCE e o KDRI,^{12,20,25,26} além de, mesmo isoladamente, associar-se com FTE.²⁷ Neste estudo, a elevada incidência de acidente vascular encefálico como causa de morte (40%) pode ter impedido o aparecimento dos efeitos deste fator de risco nos desfechos avaliados.

Apesar das características que conferiram maior risco para FTE e FRI já possuírem clara associação aos desfechos na literatura, um fator particular deste estudo foi a observação de que doadores com idade inferior a 50 anos, que não são classificados como doadores de critério expandido, também apresentaram maior risco de desenvolvimento de FTE

TABELA 6 VARIÁVEIS DE RISCO ASSOCIADAS COM FUNÇÃO RENAL INSATISFATÓRIA

Variável	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Faixa etária				
≤ 10 anos (ref.)	1,00	-	1,00	-
11-20 anos	0,44 (0,1-1,3)	0,148	1,00	ns
21-30 anos	0,56 (0,2-1,6)	0,291	1,00	ns
31-40 anos	0,69 (0,2-2,0)	0,496	1,00	ns
41-50 anos	1,07 (0,4-3,1)	0,897	1,84 (1,4-2,4)	< 0,001
51-60 anos	1,80 (0,6-5,3)	0,286	2,77 (2,0-3,9)	< 0,001
≥ 61 anos	2,72 (0,8-8,8)	0,095	3,84 (2,2-6,7)	< 0,001
Gênero				
Masculino	0,82 (0,6-1,1)	0,235		
Feminino (ref.)	1,00	-		
Etnia Negra				
Negra	0,67 (0,4-1,1)	0,117		
Não negra (ref.)	1,00	-		
Sem informação	0,84 (0,6-1,2)	0,371		
Causa de ME				
AVE (ref.)	1,00	-		
TCE	1,00 (0,7-1,5)	0,995		
Neoplasia	1,00 (0,3-3,6)	0,995		
Enc. Anóxica	2,07 (0,8-5,5)	0,147		
Outros	0,78 (0,2-4,2)	0,770		
HAS	2,14 (1,5-3,1)	< 0,001	1,82 (1,4-2,5)	< 0,001
Diabetes Mellito	0,52 (0,2-1,2)	0,112		
Cr Final	2,51			
≤ 0,8 mg/dL (ref.)	1,00	-		
0,8-5 mg/dL	1,08 (0,7-1,6)	0,697		
> 1,5 mg/dL	1,28 (0,8-2,0)	0,280		
Infecção Ativa	0,91 (0,7-1,3)	0,564		
Uso de DVA	0,93 (0,5-1,6)	0,785		
Parada cardíaca	1,08 (0,7-1,7)	0,746		
Dias de UTI	1,02 (1,0-1,0)	0,270		
Sódio	0,99 (1,0-1,0)	0,132		
TGO	1,00 (1,0-1,0)	0,954		
TGP	1,02 (1,0-1,0)	0,811		
CPK	1,00 (1,0-1,0)	0,436		
≤ 250 (ref.)	1,00	-		
251-1000	0,91 (0,6-1,3)	0,620		
> 1000	0,89 (0,6-1,3)	0,548		
TIF				
≤ 12h (ref.)	1,00	-	1,00	-
13-18h	1,13 (0,4-3,0)	0,801	1,00	ns
19-24h	1,10 (0,4-2,9)	0,849	1,00	ns
25-30h	1,27 (0,5-3,3)	0,629	1,00	ns
31-36h	1,21 (0,4-3,3)	0,713	1,00	ns
> 37h	4,03 (1,1-14,3)	0,032	1,99 (1,0-3,9)	0,047

e FRI. É possível que, no Brasil, onde as condutas para manutenção do potencial doador falecido ainda não são padronizadas e nem priorizadas no atendimento de emergência ou em unidades de terapia intensiva, apenas doadores muito jovens consigam suportar grandes falhas no processo de manutenção hemodinâmica e hidroeletrólítica pré-extração do órgão, reduzindo, por isso, a idade de risco. Talvez o manejo inadequado dos doadores falecidos interfira negativamente na qualidade do órgão, conferindo maior risco para desenvolvimento de FTE e FRI, mesmo para os doadores mais jovens.

A discussão sobre a melhora da manutenção hemodinâmica dos doadores falecidos e estratégias para redução da incidência de FTE e FRI é necessária e faz-se mais importante no contexto atual, em que o perfil dos doadores falecidos vem mudando, e a contribuição de doadores de critério expandido, e até de doadores com coração parado em alguns países, vem aumentando.^{1,2} Como já discutido anteriormente, este grupo de doadores associam-se a maior risco de FTE, FRI e perda do enxerto. Com isso, estratégias para melhorar a qualidade dos doadores e minimizar novas lesões a estes órgãos devem ser exaustivamente buscadas. Neste sentido, intervenções visando melhorar a qualidade da manutenção do doador falecido antes da extração de múltiplos órgãos têm sido estudadas.

Recentemente, Malinoski *et al.*²⁸ estudaram o impacto do preenchimento de um grupo de metas no manejo do doador falecido, em relação à incidência de FTE. Preencher valores de pressão arterial média entre 60 e 100 mmHg, pressão venosa central entre 4 e 10 mmHg, fração de ejeção superior a 50%, vasopressores em menor dose possível, pH arterial entre 7,30 e 7,45, relação PaO₂/FiO₂ superior a 300, sódio sérico entre 135 e 155 meq/l, glicemia inferior a 150 e débito urinário entre 0,5 e 3 ml/kg/h, conjuntamente, no momento do consentimento familiar, associaram-se à menor incidência de FTE (17,3% *vs.* 30,1%, *p* 0,007). Ressalta-se que apenas 14% dos doadores estudados preenchem todas as metas neste momento.

Assim como no presente estudo, o trabalho de Malinoski *et al.*²⁸ demonstrou que somente idade, creatinina séria e TIF associaram-se a maior risco de FTE. Os autores não analisaram os fatores de risco para FRI, como no presente estudo.

Das variáveis que foram significativamente associadas a pior evolução do transplante, apenas

duas são modificáveis e, por este motivo, passíveis de intervenção. São elas tempo de isquemia fria e creatinina do doador. Portanto, com base neste estudo, fazem-se necessárias medidas para redução do tempo de isquemia fria até 24 horas e redução dos valores de creatinina sérica para os limites da normalidade. A redução da creatinina sérica do doador implica ação conjunta do Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos e médicos intensivistas, visando otimizar hidratação, minimizar necessidade de droga vasoativa e equilibrar balanço hídrico, isto é, melhorar a qualidade de manutenção do doador de órgãos em potencial. Para reduzir o tempo médio de isquemia fria, é necessário agilidade no processo de localização e convocação do receptor, bem como minimizar o tempo de avaliação clínica e laboratorial dos mesmos. A convocação por compatibilidade HLA, mesmo antes do resultado do *crossmatch*, estratégia já adotada por alguns centros transplantadores, pode contribuir para a redução deste tempo.

Este trabalho apresenta limitações, por se tratar de um estudo retrospectivo e com um longo período de avaliação. Entre os anos de 1998 e 2008, houve mudanças de condutas em relação à manutenção do doador falecido. Além disso, o tempo de seguimento dos receptores foi de apenas seis meses. Isso ameniza os efeitos de outras complicações ocorridas após o transplante, como rejeições agudas ou infecções; entretanto, essas intercorrências podem ter influenciado os resultados, principalmente o desfecho FRI.

CONCLUSÃO

A incidência de FTE e FRI foi alta na população estudada, possivelmente em decorrência da inadequada manutenção do doador falecido. Protocolos para manutenção destes doadores devem ser adotados pelas unidades críticas de internação, visando melhorar a qualidade dos órgãos ofertados para transplante. Um estudo prospectivo deve ser realizado, avaliando o cumprimento destes protocolos e o seu impacto na função e sobrevida dos órgãos transplantados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço particularmente aos professores José Osmar Medina Pestana e Hélio Tedesco Silva Junior por compartilharem conhecimento científico e pela revisão de todos os aspectos deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Relatório anual, Ano XVI - no 4 - Janeiro/Dezembro 2010. Em: Registro Brasileiro de Transplantes [Acesso 15 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.abto.org.br>
2. Organ Procurement and Transplant Network. - 2011. In: OPTN/SRTR 2011 annual report: summary tables, transplant data 1998 - 2010 [Acesso 16 de agosto de 2012]. Disponível em: <http://www.srtr.transplant.hrsa.gov/>
3. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:917-22.
4. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589-97.
5. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA, et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc* 2001;33:1204-6. PMID: 11267259 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345\(00\)02387-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-1345(00)02387-3)
6. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:701-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20804.x>
7. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2009;9:894-906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02566.x>
8. 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:E536-43.
9. Harada KM, Sampaio ELM, Freitas TVS, Felipe CR, Park SI, Machado PGP, et al. Fatores de risco associados à perda do enxerto e óbito após o transplante renal. *J Bras Nefrol* 2008;30:213-20.
10. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-8. PMID: 12081593 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00424.x>
11. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient risk factors associated with delayed graft function: a paired kidney analysis. *Transplantation* 2011;91:666-71. PMID: 21317839 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318209f22b>
12. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74:1281-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200211150-00014>
13. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:715-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00111.x>
14. Nyberg SL, Baskin-Bey ES, Kremers W, Prieto M, Henry ML, Stegall MD. Improving the prediction of donor kidney quality: deceased donor score and resistive indices. *Transplantation* 2005;80:925-9. PMID: 16249740 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000173798.04043.AF>
15. Blasi-Ibanez A, Hirose R, Feiner J, Freise C, Stock PG, Roberts JP, et al. Predictors associated with terminal renal function in deceased organ donors in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2009;110:333-41. PMID: 19194160
16. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318279153c>
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41. PMID: 1244564 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000180580>
18. Oppenheimer F, Aljama P, Asensio Peinado C, Bustamante Bustamante J, Crespo Albiach JF, Guirado Perich L. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:iii11-5.
19. Domagala P, Kwiatkowski A, Perkowski-Ptasinska A, Wszola M, Panufnik L, Paczek L, et al. Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:2966-9. PMID: 19857651 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.08.004>
20. Nyberg SL, Matas AJ, Rogers M, Harmsen WS, Velosa JA, Larson TS, et al. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:162-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2001.10211.x>
21. Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11:2657-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03817.x>
22. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm249>
23. van der Vliet JA, Warlé MC. The need to reduce cold ischemia time in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:174-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e32835e2a08>
24. Chiurciu C, Riva V, Bürgesser MV, de Arteaga J, Douthat W, de la Fuente J, et al. Expanded criteria donors, histological scoring, and prolonged cold ischemia: impact on renal graft survival. *Transplant Proc* 2011;43:3312-4. PMID: 22099786 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.09.085>
25. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009;88:231-6. PMID: 19623019 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ac620b>
26. Swanson SJ, Hypolite IO, Agodoa LY, Batty DS Jr, Hsieh PB, Cruess D, et al. Effect of donor factors on early graft survival in adult cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:68-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.020112.x>
27. Shao MJ, Ye QF, Ming YZ, She XG, Liu H, Ye SJ, et al. Risk factors for delayed graft function in cardiac death donor renal transplants. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:3782-5.
28. 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.