

## Estudo comparativo entre transplantes renais com doador falecido critério expandido e critério padrão em um único centro no Brasil

Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil

### Autores

Luana Soriano Mota<sup>1</sup>  
 Claudia Maria Costa de Oliveira<sup>1,3</sup>  
 Francisco Martho Leal Pinheiro Junior<sup>3</sup>  
 Larissa Costa de Oliveira Santos<sup>2</sup>  
 Danilo Gonçalves Nóbrega<sup>3</sup>  
 Paula FBC Fernandes<sup>1</sup>  
 Alda Angélica de Melo Costa<sup>1</sup>  
 Sônia Leite da Silva<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Ceará.

<sup>3</sup> UniChristus.

<sup>4</sup> Universidade de Fortaleza.

Data de submissão: 29/09/2015.  
 Data de aprovação: 21/04/2016.

### Correspondência para:

Luana Soriano Mota.  
 Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC, Fortaleza, CE, Brasil.  
 Rua Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60430-370  
 E-mail: luana\_soriano7@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160051

### RESUMO

**Introdução:** A aceitação dos rins com critério expandido de doação tem sido associada com melhor sobrevida do paciente em comparação àqueles que permanecem em terapia dialítica. **Objetivo:** Comparar a função renal e a sobrevida do enxerto renal de doador falecido critério expandido com os de doador falecido critério padrão ao longo de um ano em um único centro de transplantes. **Métodos:** Foram incluídos 255 receptores de transplante renal com doador falecido, realizados entre os anos de 2011 a 2013, sendo divididos em dois grupos segundo o tipo de doador (critério expandido - DCE - ou padrão -DCP). **Resultados:** Foram avaliados 231 receptores com doador critério ideal (90,6%) e 24 com doador critério expandido (9,4%). Não houve diferença na prevalência de função retardada do enxerto - DGF - (62,9% no DCP *vs.* 70,8% no DCE; *p* = 0,44) nos dois grupos. Os transplantes com DCE apresentaram uma taxa de filtração glomerular (TFG) significativamente inferior aos 12 meses (56,8 ± 26,9 *vs.* 76,9 ± 23,7; *p* = 0,001). A sobrevida dos pacientes em 1 ano foi significativamente inferior no grupo de DCE, mas não houve diferença na sobrevida dos enxertos após exclusão de perdas por óbito com rim funcionante. **Conclusão:** O grupo com DCE associou-se com níveis significativamente mais baixos de TFG ao longo do primeiro ano de transplante, bem como uma menor sobrevida dos pacientes em 1 ano, quando comparado ao grupo com doador padrão.

**Palavras-chave:** função retardada do enxerto; sobrevivência de enxerto; taxa de sobrevida; transplante de rim.

### ABSTRACT

**Introduction:** Kidney transplants with expanded criteria donor have been associated with improved patient survival compared to those who remain on dialysis. **Objective:** To compare renal function and survival of the kidney graft of deceased donor with expanded criteria and standard criteria over a year in a single transplant center. **Methods:** 255 kidney transplant recipients with deceased donor were included in the study between the years 2011 to 2013 and they were separated into two groups according to the type of donor (expanded criteria donor - ECD - and standard criteria donor - SCD). **Results:** 231 deceased donor transplants (90.6%) were performed with standard criteria donor (SCD) and 24 (9.4%) with expanded criteria donor (ECD). There was no difference in the prevalence of delayed graft function - DGF - (62.9% *vs.* 70.8%; *p* = 0.44). Expanded criteria donor group had lower glomerular filtration rate (GFR) at the end of the 1<sup>st</sup> year (56.8 ± 26.9 *vs.* 76.9 ± 23.7; *p* = 0.001). Patient survival was significantly lower in the ECD group, but the graft survival was not different after death-censored analysis. **Conclusion:** The ECD group was associated with significantly lower levels of GFR during the first year of transplant and a lower patient survival at the 1<sup>st</sup> year when compared to the SCD.

**Keywords:** delayed graft function; graft rate; kidney transplantation; survival rate.

## INTRODUÇÃO

O transplante renal tem sido descrito como o tratamento mais efetivo para a insuficiência renal crônica terminal (IRC), com melhor qualidade de vida e sobrevida do paciente a longo prazo.<sup>1</sup> A demanda aumentada para transplantes eleva o número dos candidatos inscritos em lista de espera, o que tem determinado a maior aceitação de órgãos de doadores falecidos limítrofes (com critério expandido), anteriormente descartados.<sup>2-6</sup>

São fatores que contribuem para o desequilíbrio entre a oferta e a demanda de órgãos: a recusa familiar para doação de órgãos; a subnotificação de pacientes com diagnóstico de morte encefálica (ME) aos centros reguladores (apesar da obrigatoriedade prevista na lei brasileira); a falta de política de educação continuada aos profissionais de saúde quanto ao processo de doação-transplante; e o elevado índice de contra-indicação clínica à doação.<sup>7</sup>

A aceitação de rins com critério expandido de doação resultou em aumento do número de transplantes e as vantagens de tal estratégia são demonstradas pela melhor sobrevivência do receptor quando comparado àqueles que se mantêm na terapia dialítica, com um ganho na expectativa de vida que varia de 3 a 9 anos.<sup>8</sup> Considera-se doador com critério expandido (DCE) relacionado à função aqueles com idade superior ou igual a 60 anos, ou os doadores com idade entre 50-59 anos, com pelo menos dois entre três fatores de risco adicionais: acidente vascular cerebral, história de hipertensão arterial e creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl antes do transplante.<sup>9</sup>

Estes órgãos são elegíveis para a doação, mas por causa da extrema idade e outras características clínicas podem resultar em maior risco de função renal pós-transplante diminuída. Além disto, os benefícios de sobrevida vistos em receptores de transplantes de rins com critério expandido têm sido descritos como inferiores em comparação aos beneficiários de rins com critério padrão.<sup>10</sup>

O desafio é reduzir a diferença no prognóstico de enxertos de doadores com critério expandido e padrão. Isto implica na necessidade de estratégias adequadas durante as fases pré, trans e pós-transplante, incluindo a redução do tempo de isquemia fria, a seleção cuidadosa do receptor, a adequação dos regimes imunossupressores, a melhoria no processo de seleção do enxerto utilizando critérios histológicos para averiguar o estado vascular e o grau

de glomeruloesclerose e, em alguns casos, a indicação de transplantar os dois rins no mesmo receptor.<sup>8</sup>

A utilização de máquinas de perfusão contínua, apesar de reduzir a incidência de função retardada do enxerto (DGF) e melhorar o aproveitamento dos rins de DCE, não modifica a sobrevida do enxerto a longo prazo quando comparada à perfusão convencional. Rins provenientes do mesmo doador e preservados de forma convencional ou por máquina de perfusão tiveram sobrevida no primeiro ano de 88,4% e 89,8%, respectivamente, e sobrevida no 6º ano após o transplante de 62% e 64,4%, respectivamente.<sup>11</sup>

O objetivo do presente estudo foi comparar a prevalência de DGF, a sobrevida dos enxertos e pacientes, bem como a função renal após 1 ano de transplante nos grupos com DCE e doador padrão (DCP). São poucos os dados brasileiros publicados na literatura em relação a esta temática.<sup>12</sup>

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado em um único centro de transplantes no Brasil. A pesquisa atendeu às exigências éticas e científicas fundamentais da Resolução 466/12,<sup>13</sup> uma vez que o estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza, CE, via Plataforma Brasil, e obteve parecer favorável, com protocolo nº 839863.

A população em estudo foi composta por receptores de doador falecido com transplante renal realizado no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013 no referido hospital. Nesse período, foram feitos 323 transplantes renais neste centro, incluindo doadores vivos, doadores falecidos, como também os transplantes duplos (fígado/rim e pâncreas/rim).

A população do estudo incluiu 255 receptores de transplante renal com doador falecido (critério expandido ou critério padrão), que tiveram um seguimento pós-transplante de no mínimo 12 meses. Foram excluídos do estudo os pacientes que fizeram transplante duplo (n = 14) ou doador vivo (n = 13), e os pacientes que não foram acompanhados durante 12 meses no pós-transplante no hospital do estudo (n = 41). Os dados foram coletados por meio da consulta aos prontuários e fichas de seguimento ambulatorial dos pacientes.

No protocolo do referido hospital, são indicações para indução com timoglobulina os transplantes

de receptores com alto risco imunológico e os transplantes com doadores de alto risco (critérios expandidos de doação quanto à função, tempo de isquemia fria > 24 horas, idade do doador > 50 anos, doador com necrose tubular aguda, doador com suporte inotrópico em elevadas doses, função retardada do enxerto com doadores limítrofes ou comprometidos).

O esquema de indução com timoglobulina é realizado com 4 doses de 1,5 mg/kg em dias alternados. A indução com basiliximab encontra-se indicada em transplante com doador vivo ou de baixo risco imunológico, sendo realizada com duas doses de 20 mg no dia zero e dia 4. O esquema de manutenção sem esteroides encontra-se indicado em: crianças, diabéticos, coronariopatas, dislipidêmicos, obesos e hepatopatas por vírus B e C.

A função retardada do enxerto foi definida com a necessidade de diálise na primeira semana de transplante e foram considerados como rejeição aguda os episódios confirmados por biópsia do enxerto. A função renal foi avaliada pela creatinina aos 6 e 12 meses, bem como pela estimativa da taxa de filtração glomerular pela equação CKD-EPI.<sup>14</sup> O índice KDPI (*kidney donor profile index*) e o índice KDRI (*kidney donor risk index*) foram calculados nos doadores falecidos com critério expandido e critério padrão e avaliado o impacto na sobrevida dos enxertos e pacientes nos dois grupos.<sup>15</sup>

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão e as variáveis categóricas em porcentagem ou frequência. A comparação das variáveis contínuas e categóricas entre os receptores de transplante renal com DCE e aqueles com doador critério padrão (DCP) foi feita por meio dos testes t de Student, Mann-Whitney ou Fisher. Valores descritivos abaixo de 5% ( $p < 0,05$ ) foram considerados estatisticamente significativos. A sobrevida dos enxertos e pacientes aos 12 meses pós-transplante foi avaliada usando as curvas de Kaplan Meyer. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

#### RESULTADOS

Foram avaliados 255 receptores de transplante renal, sendo 231 (90,6%) com doador falecido critério padrão e 24 (9,4%) com doador falecido critério

expandido, sendo todos receptores de primeiro transplante renal. No grupo com DCE, nove doadores estavam na faixa etária maior ou igual a 60 anos (37,5%) e 15 doadores entre 50 - 59 anos (62,5%). A doença renal primária foi indeterminada em 33,7% dos pacientes, nefroesclerose hipertensiva em 21,5%, glomerulopatias em 15,4%, nefropatia diabética em 10,8% e outras causas em 18,6% dos casos. As características demográficas da população em estudo encontram-se na Tabela 1.

Não houve diferença na distribuição por gênero do receptor nos grupos de DCP e DCE, sendo masculino em 53,7% e 58,2%, respectivamente ( $p = 0,675$ ). Entretanto, o doador foi do sexo masculino em 75% dos doadores padrão e 50% dos doadores com critério expandido ( $p = 0,015$ ). Quando comparamos a faixa etária dos receptores nos grupos com DCE e DCP, observamos diferença significativa, sendo os receptores de DCE mais velhos. A principal causa de morte no grupo DCE foi AVC hemorrágico (75% das causas *versus* 13,9% no grupo de DCP), sendo o traumatismo cranioencefálico (TCE) predominante no grupo de DCP (76,2% *versus* 12,5% no grupo DCE).

Em relação à idade, no grupo de DCE somente 37,5% apresentavam idade maior do que 60 anos. Nos demais doadores entre 50-59 anos, a creatinina terminal foi, em média, de  $1,38 \pm 0,69$  mg/dl, a presença de HAS foi observada em 53,3% e o AVC hemorrágico como causa de morte encefálica esteve presente em 86,6% dos casos. Por outro lado, no grupo de DCE com idade maior ou igual a 60 anos, a creatinina terminal foi em média de  $1,34 \pm 0,49$  mg/dl, a presença de HAS foi observada em 22,2% e o AVCH esteve presente em 55,5% dos casos.

#### EVOLUÇÃO PÓS- TRANSPLANTE RENAL IMEDIATO

O tempo médio de isquemia fria foi de  $21,17 \pm 3,88$  horas para o grupo com DCE, e de  $21,82 \pm 4,97$  horas para o grupo com DCP ( $p = 0,794$ ). No grupo com DCE, 70,8% evoluíram com função retardada do enxerto, quando comparada a 62,9% no grupo com DCP ( $p = 0,441$ ). O número de sessões de hemodiálises no pós-transplante imediato não foi diferente entre os grupos (5,04 *versus* 3,66;  $p = 0,58$ ) (Tabela 2).

Com relação às biópsias do enxerto realizadas antes do transplante renal (biópsia padrão), 37,5% foram submetidos ao procedimento no grupo do DCE *versus* 10,8% no grupo de DCP ( $p = 0,001$ ).

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO (N = 255)

Variáveis	Grupos		p
	Caso (Média ± DP)	Controle (Média ± DP)	
Idade receptor (anos)	53,04 ± 11,30	43,46 ± 13,34	0,001*
Gênero do receptor	Masc: 58,2%	Masc: 53,7%	0,675
Doença renal primária	HAS: 25,0%	HAS: 16,5%	0,436
	DM: 8,3%	DM: 5,6%	
	Glomerulopatias: 8,3%	Glomerulopatias: 22,1%	
	Indeterminada: 29,2%	Indeterminada: 33,8%	
	Outros: 29,2%	Outros: 22,1%	
Idade do doador (anos)	58,42 ± 5,29	29,48 ± 11,83	0,000*
Gênero do doador	Masc: 50%	Masc: 74,9%	0,015
Causa mortis do doador	AVCH: 75%	AVCH: 13,9%	0,000*
	AVCI: 8,2%	AVCI: 2,6%	
	TCE: 12,5%	TCE: 76,2%	
	Outras: 4,2%	Outras: 7,4%	
Creatinina inicial doador	0,97 ± 0,33 mg/dl	1,27 ± 0,64 mg/dl	0,061
Creatinina final doador	1,37 ± 0,61 mg/dl	1,48 ± 0,85 mg/dl	0,749
Peso doador (kg)	68,96 ± 9,74	68,29 ± 13,85	0,882
Altura doador (m)	1,64 ± 0,07	1,65 ± 0,11	0,129
PRA	< 20%: 73,9%	< 20%: 67,4%	0,386
	20-5-%: 17,4%	20-5-%: 12,6%	
	> 50%: 8,7%	> 50%: 20,0%	
Induction therapy	Thymoglobulin: 87%	Thymoglobulin: 74,2%	0,177
	Basiliximab: 13 %	Basiliximab: 25,8%	
Manutenção sem esteroides	41,6%	30,8%	0,28
Tempo de Internação (dias)	30,24 ± 26,79	24,02 ± 17,09	0,382

\*Valores estatisticamente significantes. Masc: Masculino; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: *Diabetes mellitus*; PRA: Anticorpos reativos contra painel; AVCH: Acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCI: Acidente vascular cerebral isquêmico; TCE: Traumatismo cranioencefálico.

**TABELA 2** EVOLUÇÃO PÓS-TRANSPLANTE IMEDIATO DURANTE INTERNAMENTO, SEGUNDO O TIPO DE DOADOR (DOADOR CRITÉRIO EXPANDIDO *VERSUS* DOADOR PADRÃO)

	DCE	DCP	p
	n = 24	n = 231	
	Média ± DP	Média ± DP	
Tempo de isquemia fria (horas)	21,17 ± 3,88	21,82 ± 4,97	0,794
Duração da DGF (dias)	11,67 ± 18,17	8,61 ± 13,53	0,565
Sessões de hemodiálise (N)	5,04 ± 7,31	3,66 ± 5,11	0,580
Tempo de internação (dias)	30,24 ± 26,79	24,02 ± 17,09	0,382
Creatinina na alta (mg/dl)	2,24 ± 1,53	1,73 ± 0,75	0,089

DGF: Função retardada do enxerto; DCE: Doador critério expandido; DCP: Doador critério padrão.

A máquina de perfusão foi utilizada em 16,7% dos receptores do grupo com DCE *versus* 13,0% com DCP ( $p = 0,539$ ).

Na imunossupressão de indução, 73,8% dos receptores utilizaram a timoglobulina, seguido de basiliximab em 23,4% e basiliximab seguido de timoglobulina em 2,8% dos casos. A imunossupressão

de manutenção mais utilizada foi o esquema com tacrolimus, micofenolato sódico e prednisona (66,1%), seguido de tacrolimus e micofenolato sódico (30,2%) e outros esquemas (3,7%). No grupo DCE, 87% dos receptores fizeram indução com timoglobulina quando comparado a 74,2% no grupo de DCP ( $p = 0,177$ ).

O tempo médio de internação da população em estudo foi de  $24,6 \pm 18,2$  dias (5-105 dias), sendo 30,2 dias para o grupo com DCE e 24,1 dias para o grupo com DCP ( $p = 0,382$ ). A creatinina na alta hospitalar foi em média 2,24 mg/dl no grupo com DCE e de 1,73 mg/dl no grupo com DCP ( $p = 0,089$ ). Rejeição aguda foi diagnosticada em 9,9% do grupo total de receptores, sendo 16,7% no grupo DCE e 9,2% no grupo DCP ( $p = 0,249$ ).

Não houve diferença na creatinina sérica aos 6 e 12 meses e na TFG aos 12 meses nos pacientes com ou sem esteroides no esquema imunossupressor, bem como na prevalência de DGF nestes grupos (64,3% *versus* 62,5%;  $p = 0,779$ ).

#### EVOLUÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL NOS PRIMEIROS 12 MESES

Após 12 meses de seguimento, receptores de enxertos de DCP apresentaram níveis de creatinina significativamente inferiores quando comparados aos de DCE ( $1,15 \pm 0,45$  mg/dl *versus*  $1,63 \pm 1,00$  mg/dl;  $p = 0,047$ ). Em relação à TFG estimada pelo CKD-EPI, observamos que foi significativamente inferior aos 6 e 12 meses no grupo com DCE (Tabela 3).

No grupo com DCE, 20,8% evoluíram com perda do enxerto no primeiro ano *versus* 8,2% no grupo com DCP ( $p = 0,044$ ). No grupo com DCE, as perdas de enxerto foram por infecção em um caso, óbito associado à infecção em três casos, rim nunca funcionante em um caso, enquanto no grupo com DCP as causas foram infecção em três casos, trombose venosa em três, trombose arterial em dois, necrose cortical em dois, rim nunca funcionante em dois e óbito em sete casos.

Em relação à sobrevida do paciente, 12,5% tiveram óbito secundário à infecção no primeiro ano no grupo com DCE *versus* 3,0% no grupo com DCP

( $p = 0,023$ ). As causas dos óbitos foram infecção ( $n = 3$ ) no grupo com DCE, enquanto no grupo com DCP foram infecção ( $n = 6$ ) e sangramento ( $n = 1$ ).

As curvas de sobrevida de enxertos e pacientes estão apresentadas nas Figuras 1 e 2, sendo observada uma diferença significativa na sobrevida dos pacientes em 1 ano (DCE: 87,5% *vs.* DCP: 97%;  $p = 0,025$ ) e uma tendência à diferença na sobrevida dos enxertos em 1 ano (DCP: 91,8% *vs.* DCE: 79,2%;  $p = 0,057$ ), segundo o tipo de doador. Entretanto, quando foram excluídos da análise de sobrevida os pacientes cuja causa da perda de enxerto foi óbito com rim funcionante, não foi detectada diferença na sobrevida dos enxertos (DCE: 90,5% *vs.* DCP: 94,6%;  $p = 0,452$ ).

Uma análise paralela deste estudo, que não foi o objetivo principal, incluiu a avaliação do KPDI dos doadores falecidos. Em relação ao KDPI, observamos que 6,7% dos doadores da população em estudo apresentavam um índice  $\geq 85\%$ . No grupo com DCE, 62,5% dos pacientes apresentavam KDPI  $\geq 85\%$  *versus* 0,86% dos doadores no grupo com DCP ( $p < 0,001$ ). Os receptores de enxertos de doadores com KDPI  $\geq 85\%$  apresentaram DGF em 70,5% dos casos, comparado a 63,0% no grupo de doadores com KDPI  $< 85\%$  ( $p = 0,529$ ).

KDPI  $\geq 85\%$  não esteve associado a pior sobrevida do enxerto (88,2% *versus* 90,8%;  $p = 0,769$ ) ou do paciente (93,8% *versus* 96,1%;  $p = 0,689$ ) após 1 ano de transplante. Entretanto, associou-se a uma pior função renal aos 6 meses avaliada pela TFG CKD-EPI (TFG 6 meses:  $57,5 \pm 9,1$  ml/min *versus*  $70,7 \pm 24,4$  ml/min;  $p = 0,005$  e TFG 12 meses:  $61,3 \pm 29,2$  ml/min *vs.*  $73,8 \pm 25,6$  ml/min;  $p = 0,071$ ).

Não houve diferença nas taxas de rejeição aguda (11,8% *versus* 10,3%;  $p = 0,691$ ), tempo de isquemia fria ( $23,5 \pm 3,6$  horas *versus*  $23,3 \pm 5,1$  horas;  $p =$

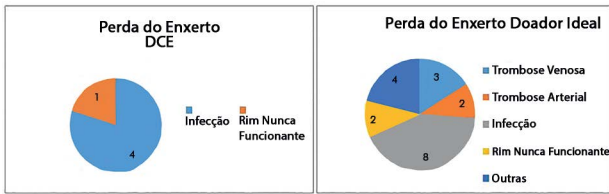
**TABELA 3** FUNÇÃO RENAL PÓS-TRANSPLANTE NOS GRUPOS DE DOADOR COM CRITÉRIO EXPANDIDO E PADRÃO

	DCE n = 24 Média $\pm$ DP	DCP n = 231 Média $\pm$ DP	p
Creatinina (1 m)	2,41 $\pm$ 1,54	1,82 $\pm$ 1,34	0,005*
Creatinina (6 m)	1,58 $\pm$ 0,71	1,20 $\pm$ 0,50	0,012*
TFG (6 m)	49,99 $\pm$ 16,49	73,11 $\pm$ 23,28	< 0,001*
Creatinina (12 m)	1,63 $\pm$ 1,00	1,15 $\pm$ 0,45	0,047*
TFG (12 m)	56,78 $\pm$ 26,99	76,87 $\pm$ 23,67	0,001*

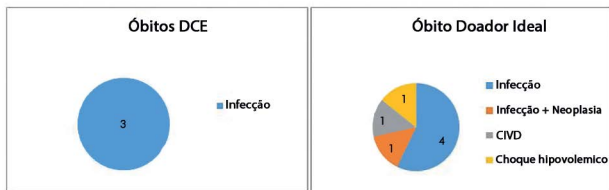
\* $p < 0,05$ ; DCE: Doador critério expandido; DCP: Doador critério padrão; TFG: Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula do CKD-EPI.



**Figura 1.** Causas de perda de enxertos no primeiro ano pós-transplante nos grupos com doador critério expandido e doador critério ideal.



**Figura 2.** Causas de óbitos no primeiro ano pós-transplante nos grupos com doador critério expandido e doador critério ideal.



0,587), duração da DGF (mediana: 11 *versus* 9 dias;  $p = 0,783$ ), número de diálises (mediana: 5 *versus* 4 dias;  $p = 0,522$ ) e tempo de internamento ( $29,6 \pm 19,9$  *versus*  $30,0 \pm 17,3$  dias;  $p = 0,182$ ) entre o grupo com KDPI  $\geq 85\%$  quando comparado àquele com KDPI  $< 85\%$ .

## DISCUSSÃO

Em 2013, foram realizados transplantes com três tipos de doador falecido nos Estados Unidos: padrão, critério expandido e doador após a morte circulatória, com os percentuais de 84,2% dos doadores com morte cerebral e 15,8% de doadores com morte circulatória. No grupo total de doadores, 17% foram com critério expandido. Na lista de espera, 48,1% aceitavam transplantar com rim de doador falecido com critério expandido.<sup>16</sup> No mesmo período, o Registro Brasileiro de Transplantes não apresenta informação sobre o percentual de doadores falecidos com critério expandido.<sup>6</sup>

Em 2012, apesar de o Brasil ter sido o segundo colocado em números absolutos de transplante renal entre 30 países, com um total de 5.385 transplantes, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, com 15.549 transplantes, este número ficou aquém da necessidade de 11.445 transplantes.<sup>6</sup> Entre 2011 e 2013, houve 24.134 notificações de potenciais doadores no Brasil, e destes apenas 28,9% se tornaram doadores efetivos.

Entre as causas da não efetivação, observou-se um elevado número de recusa familiar (40%), seguido de parada cardíaca em 21%, contraindicação médica em 16% e outros motivos em 22%.<sup>6</sup> A utilização de doadores com critério expandido representa uma

tentativa de reduzir a desproporção crescente entre o número de doadores e receptores de órgãos para transplante e reduzir o tempo na lista de espera.<sup>11,16,17</sup>

A baixa incidência de transplantes com DCE no presente estudo (9,4%) pode ser explicada pela maior oferta de doadores falecidos no Estado do Ceará, com menor tendência ao uso de doadores com critério expandido. No período do estudo, os transplantes com doador falecido representaram 95,9% do total de transplantes realizados no centro em estudo.

Em estudo brasileiro recentemente publicado, em uma coorte de 1412 transplantes renais, o percentual de transplantes com DCE foi de 16,5%, sendo que 14,4% no grupo sem DGF e 18,5% no grupo com DGF.<sup>18</sup> Por outro lado, em outra população de receptores de transplante renal no Brasil, 30,6% dos doadores foram critério expandido, em uma coorte de 346 receptores.<sup>19</sup>

A causa de morte encefálica foi o TCE em 70,2% dos casos em estudo, ao mesmo tempo que foi 38% nos dados brasileiros e 56% nos dados cearenses.<sup>6</sup> Em relação às características demográficas destes doadores, houve diferença na distribuição por gênero entre os DCP e DCE, com predomínio do sexo masculino no grupo de DCP. É provável que por ser um grupo mais ativo e jovem, haveria maior exposição ao risco de acidentes, que geram o elevado índice de TCE neste grupo.

Por outro lado, os receptores dos doadores com critério expandido foram mais velhos em relação ao grupo de doadores padrão, o que se justifica pela tendência da dinâmica doação-transplante em oferecer o enxerto renal de doadores com critério expandido para os receptores mais velhos, assim como a maior aceitação dos receptores mais velhos de um doador com critério expandido, por meio da assinatura do termo de consentimento.

A prevalência de função retardada do enxerto no presente estudo foi elevada (63,5%), porém comparável a dados brasileiros já publicados. Um estudo realizado em dois centros de referência em transplante renal do Ceará, comparando a terapia de indução com timoglobulina e basiliximab, detectou uma prevalência de DGF de 56,5% e 63,0%, respectivamente.<sup>20</sup> de Sandes-Freitas *et al.*<sup>18</sup> e Helfer *et al.*<sup>19</sup> observaram em suas coortes uma taxa de DGF de 54,2% e 70,8%, respectivamente.

A prevalência de DGF no Brasil tem sido significativamente mais alta (60,6%) do que nos EUA

(28%) e Europa (24,7%),<sup>21-23</sup> o que provavelmente se atribui a problemas de manutenção inadequada do doador e tempos de isquemia prolongada. No presente estudo, a prevalência de DGF e o número médio de diálises no pós-transplante foi semelhante nos dois grupos de doadores (DCE e DCP), sugerindo que outros fatores comuns aos dois grupos de doadores estão tendo maior impacto na função imediata pós-transplante do que a idade do doador ou a presença de comorbidades, o que acreditamos ser a manutenção desfavorável dos doadores antes de sua efetivação.

O tempo médio de isquemia fria também não foi diferente nos grupos de DCP e DCE. O tempo de isquemia fria descrito nos dados brasileiros é em média de 23,2 h, significativamente mais elevado do que nos Estados Unidos (14,2 h) e Europa (18,0 h).<sup>21,24,25</sup> Por outro lado, a creatinina terminal do DCE não foi significativamente mais alta do que a creatinina terminal no grupo com DCP, revelando uma tendência da equipe em utilizar doadores com critério expandido com melhor função renal, uma vez que nem todos foram submetidos à biópsia de congelação.

A biópsia renal realizada pré-transplante do grupo DCE é fundamental na decisão de utilização, implantação de um ou dois rins no mesmo receptor e comparação com as biópsias pós-transplante.<sup>12</sup> Entretanto, no período do estudo, somente 37,5% dos DCE foram submetidos à biópsia de congelação, o que poderia vir a contribuir para piores resultados para este grupo de doadores.

Lehtonen *et al.*<sup>26</sup> mostram a relação entre o escore de cronicidade em biópsias renais pré-implante, a função do enxerto e o desenvolvimento de rejeição crônica em um ano. Snoeijis *et al.*,<sup>27</sup> em estudo com 199 doadores com idade acima de 60 anos, mostraram que lesão crônica pré-existente foi mais importante do que outros parâmetros clínicos para o desfecho do transplante.

No presente estudo, houve aceitação de DCE sem biópsia padrão em 62,5% dos casos, conduta atualmente não mais ocorrendo no referido centro de transplante, como medida para melhor seleção dos doadores expandidos e melhora resultados no pós-transplante. Na rotina atual, todos os rins com DCE são submetidos à biópsia protocolar, utilizando como critério o *Maryland Aggregate Pathology Index* (MAPI), um sistema de pontuação usando

glomeruloesclerose, vasculopatia do doador, fibrose periglomerular e cicatriz cortical.<sup>28</sup> Além disto, atualmente os enxertos de DCE vão para a máquina de perfusão.

Em relação à imunossupressão, não foi detectada diferença no uso de timoglobulina com agente de indução ou no esquema de manutenção com ou sem esteroide, segundo o tipo de doador. A terapia de imunossupressão usada na indução e na manutenção do enxerto pós-transplante foi semelhante a outros centros transplantadores brasileiros e internacionais.<sup>16,29,30</sup>

Nos registros norte-americanos, a timoglobulina foi a terapia de indução utilizada em mais de 60% dos transplantes no mesmo período, a imunossupressão de manutenção utilizada foi a associação de tacrolimus e micofenolato, sendo a terapia com esteroide usada em menos de 40% dos pacientes.<sup>16</sup>

A indução com timoglobulina traz a vantagem de permitir a introdução retardada dos inibidores de calcineurina, talvez contribuindo para uma recuperação mais rápida da função do enxerto renal.<sup>31</sup> Entretanto, estudos recentes sugerem que a administração dos inibidores de calcineurina no período precoce de recuperação do enxerto não perpetua ou impede a recuperação da DGF.<sup>32</sup>

Em resumo, no presente estudo, entre as variáveis que poderiam estar associadas à pior evolução dos transplantes com DCE, não foi detectada diferença significativa entre o tempo de isquemia fria, a creatinina terminal do doador, a prevalência de DGF, a presença de rejeição aguda e o tipo de imunossupressão utilizada segundo o tipo de doador (DCP ou DCE).

No estudo de Baptista *et al.*,<sup>21</sup> entre as variáveis que foram significativamente associadas à pior evolução do transplante, apenas duas são modificáveis e, por este motivo, passíveis de intervenção. São elas o tempo de isquemia fria e a creatinina do doador, sendo necessárias medidas para redução do tempo de isquemia fria e redução dos valores de creatinina sérica do doador 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 drogas vasoativas 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.

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-retirada do órgão, reduzindo, por isso, a idade de risco. Talvez o manejo inadequado dos doadores falecidos interfira negativamente na qualidade do órgão.<sup>21</sup>

No presente estudo, a variável que diferiu significativamente entre os dois grupos de doadores foi a creatinina sérica e a TFG como marcador de função renal ao longo do primeiro ano de transplante. A literatura tem descrito que a qualidade da função renal após seis meses do transplante com creatinina acima de 1,5 mg/dL é um importante fator de risco para a sobrevida do enxerto.<sup>21,33</sup>

Foi detectada ainda no presente estudo uma taxa significativamente maior de perda de enxerto e de óbitos em 12 meses no grupo de doadores com critério expandido, mas a análise de sobrevida dos enxertos não foi significativa após exclusão das perdas de enxerto por óbito com rim funcionante. Estes resultados estão em consonância com estudos recentes consultados.<sup>34-36</sup>

Outros autores demonstraram que rins de DCE apresentam pior função do enxerto e sobrevivência a longo prazo.<sup>3,37</sup> No entanto, eles fornecem função aceitável e ainda oferecem um benefício de sobrevida significativo em comparação com a diálise.<sup>38,39</sup> Como o presente estudo avaliou somente a evolução no primeiro ano de transplante, não sabemos se esta diferença na creatinina/TFG aos 6 e 12 meses no grupo com DCE vai impactar em uma menor sobrevida após 3 e 5 anos de transplante, dado que será obtido em análises de seguimento.

A literatura demonstra por meio da análise multivariada do registro norte-americano *Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)* que, apesar da utilização de rins de doadores falecidos com creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL ter sido associada com risco 10% maior de perda do enxerto e independentemente da idade do doador, dos antecedentes de hipertensão ou morte encefálica por

acidente cerebrovascular, valores de creatinina sérica  $\geq 2$ mg/dL não acrescentaram risco adicional de perda do enxerto.<sup>37</sup> Dados norte-americanos mostram que a sobrevida do enxerto renal com DCE foi de 87,4% em 1 ano, 66,4% em 5 anos, enquanto que nos pacientes com doador padrão foi de 93,7% e 79,4%, respectivamente.<sup>40</sup>

O KDPI é uma medida numérica que combina dez características do doador, incluindo parâmetros clínicos e demográficos, para expressar a qualidade dos doadores renais em relação a outros doadores. A inclusão de várias características do doador que influenciam o prognóstico do enxerto confere maior vantagem sobre a atual classificação em DCE e não DCE, uma vez que incorpora 10 fatores do doador (ao invés de quatro na definição de DCE), sendo assim uma medida mais precisa da qualidade do doador.

Outras vantagens da utilização do KDPI sobre a atual classificação de DCE é que este índice é um escore contínuo, ao invés de um indicador binário (sim/não); esclarece o fato de que nem todos os DCE são iguais, alguns tendo qualidade estimada relativamente boa, e que alguns DCP têm na verdade uma estimativa de qualidade inferior a alguns DCE.

O KDPI é derivado inicialmente do cálculo do *kidney donor risk index (KDRI)* para um doador falecido. O KDRI é uma estimativa do risco relativo de falência pós-transplante do enxerto de um doador falecido comparado com o doador no percentil 50, sendo que menores valores de KDRI associam-se com maior qualidade do doador e maiores valores com menor qualidade do doador, sendo uma ferramenta adicional útil para médicos e pacientes na decisão sobre a oferta e aceitação dos doadores.<sup>15</sup>

No presente estudo, não observamos associação com sobrevida de enxertos e pacientes, mas houve impacto na função renal aos 12 meses. Uma análise mais detalhada em quartis ou quintis do KDPI poderá revelar esta associação, o que será objeto de um estudo subsequente. A nova política de alocação de órgãos nos Estados Unidos, que passa a ser baseada no KDPI e não mais no critério DCE, tem o objetivo de aumentar a utilização de rins marginais e reduzir as taxas de descarte de órgãos. Entretanto, é necessário cautela e melhor entendimento deste índice para evitar o descarte de órgãos que seriam aceitos por outros critérios.<sup>41</sup>

O presente estudo teve como limitações o fato de ser um estudo retrospectivo, com curto período



de seguimento (somente 1 ano), assim como a não realização de biópsia, padrão protocolar em todos os doadores com critério expandido.

Um questionamento que persiste é se a segurança para utilização de doadores com critério expandido a curto prazo poderia justificar a utilização rotineira destes rins para aumentar a oferta de órgãos e encurtar o tempo de espera para um transplante. Apesar do número crescente de doadores, esse crescimento ainda é insuficiente para atender a demanda dos que esperam por um transplante renal, tendo, associado a isso, o quantitativo elevado de negação familiar e as condições precárias de manutenção do doador no Brasil. Parece bem claro que outras estratégias podem ser implementadas concomitantemente, como maior esclarecimento populacional sobre o processo de doação e maior investimento na manutenção dos doadores em potencial.

## CONCLUSÃO

O presente estudo detectou que não houve diferença no tempo de internação, função retardada do enxerto, creatinina da alta hospitalar e rejeição aguda nos receptores de DCE em relação ao doador padrão. No grupo com DCE, foram registrados níveis significativamente mais elevados de creatinina e da TFG ao longo do primeiro ano de transplante, bem como um maior percentual de perda de enxertos e óbitos no grupo com DCE quando comparado ao grupo com DCP.

Em relação ao uso do índice KDPI em uma população brasileira, houve associação com pior função renal aos 6 meses pós-transplante, mas não houve associação com maior prevalência de DGF ou pior função renal aos 12 meses pós-transplante, dado não descrito previamente na literatura local. Estudos adicionais, com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento para avaliar a sobrevida a médio e longo prazo destes enxertos de DCE, são necessários, bem como para avaliar a aplicabilidade em nosso país de um índice de risco dos doadores desenvolvido em população norte-americana.

## REFERÊNCIAS

1. 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;341:1725-30. PMID: 10580071 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19991203412303>
2. 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.
3. 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.
4. 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>
5. 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>
6. Brasil. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2006-2013). Registro Brasileiro de Transplantes; 2013. [Acesso 2016 Jul 25]. Disponível em: [http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial\(1\).pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial(1).pdf)
7. Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. São Paulo; 2009.
8. Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transpl Int* 2008;21:11-7.
9. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria N° 2.600 de 21 de Outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [Acesso 2015 Jun 19]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
10. Danovitch GM, Cohen DJ, Weir MR, Stock PG, Bennett WM, Christensen LL, et al. Current status of kidney and pancreas transplantation in the United States, 1994-2003. *Am J Transplant* 2005;5:904-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6135.2005.00835.x>
11. Castro MCR, Bernardo WM, Wroclawski ER, Saitovitch D, Salomão A, Garcia CD, et al. Doadores Limítrofes no Transplante de Rim: Quanto à Função. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2008. [Acesso 2015 Jun 19]. Disponível em: [http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/pdf/05\\_26-Doadores.pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/pdf/05_26-Doadores.pdf)
12. Pêgas KL, Michel K, Garcia VD, Goldani J, Bittar A, Seelig D, et al. Análise histopatológica de biópsias pré-implante de rim de doadores: associação com a sobrevida e função do enxerto um ano após o transplante. *J Bras Nefrol* 2014;36:186-93.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Resolução N° 466, DE 12 de Dezembro de 2012. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [Acesso 2015 Jun 19]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. PMID: 19414839 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
15. 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>
16. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2015;15:1-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13195>

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria N° 666, de 17 de julho de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Renal. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [Acesso 2015 Jun 19]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Noticias/anexo1.pdf>
18. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144188>
19. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F, Gonçalves LF, Manfro RC. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. *Transplant Proc* 2014;46:1727-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.05.026>
20. Oliveira CMC, Gomes DM, Reuber C, Santos DCO, Oliveira MLMB, Fernandes PCB, et al. Terapia de indução com timoglobulina *versus* anticorpo monoclonal anti-IL2R - uma análise pareada em transplante renal com doador falecido. *J Bras Transpl* 2011;14:1518-22.
21. Baptista APM, Silva Junior HT, Pestana JOM. Influência da manutenção hemodinâmica do doador falecido na função renal do receptor de transplante renal. *J Bras Nefrol* 2013;35:289-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130048>
22. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12090>
23. Bahde R, Vowinkel T, Unser J, Anthoni C, Hölzen JP, Suwelack B, et al. Prognostic factors for kidney allograft survival in the Eurotransplant Senior Program. *Ann Transplant* 2014;19:201-9. PMID: 24784838 DOI: <http://dx.doi.org/10.12659/AOT.890125>
24. Pretagostini R, Lai Q, Poli L, Levi Sandri GB, Travaglia D, Rossi M, et al. Predictive characteristics of delayed graft function after expanded and standard criteria donor kidney transplantations. *Transplant Proc* 2009;41:1149-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.02.056>
25. Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrtova M, Wohlfahrt P, Bartonova A, Pokorna E, et al. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation* 2013;96:633-8. PMID: 23912171 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31829d9225>
26. Lehtonen SR, Taskinen EI, Isoniemi HM. Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimens of renal allografts. *Transplantation* 2001;72:1138-44. PMID: 11579313 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200109270-00026>
27. Snoeijs MG, Buurman WA, Christiaans MH, van Hooff JP, Goldschmeding R, van Suylen RJ, et al. Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. *Am J Transplant* 2008;8:1844-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02318.x>
28. Philosophie B, Malat GE, Soundararajan S, Barth RN, Manipisikul W, Wilson NS, et al. Validation of the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI), a pre-implantation scoring system that predicts graft outcome. *Clin Transplant* 2014;28:897-905. PMID: 24931144 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12400>
29. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized study of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1758-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011010006>
30. Andrade LGM, Garcia PD, Contti MM, Silva AL, Banin VB, Duarte JC, et al. Os 600 transplantados renais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC da FMB) - UNESP: Mudanças ao longo do tempo. *J Bras Nefrol* 2014;36:194-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140030>
31. Galichon P, Xu-Dubois YC, Finianos S, Hertig A, Rondeau E. Clinical and histological predictors of long-term kidney graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1362-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs606>
32. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011;11:2279-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x>
33. 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.
34. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75. PMID: 18094377 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067411>
35. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.02.004>
36. Sampaio ELM, Freitas TVS, Galante NZ, Park SI, Harada KM, Haolla FAB, et al. Terapia de indução com alentuzumabe em receptores de transplante renal. *J Bras Nefrol* 2010;32:91-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000100015>
37. 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>
38. Baskin-Bey ES, Kremers W, Stegall MD, Nyberg SL. United Network for Organ Sharing's expanded criteria donors: is stratification useful? *Clin Transplant* 2005;19:406-12.
39. Miles CD, Schaubel DE, Jia X, Ojo AO, Port FK, Rao PS. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *Am J Transplant* 2007;7:1140-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01742.x>
40. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726-33. PMID: 16333008 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.21.2726>
41. Gupta A, Chen G, Kaplan B. KDPI and donor selection. *Am J Transplant* 2014;14:2444-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12930>