



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SAULO JOSÉ DA COSTA FEITOSA

**O USO DE CRITÉRIOS CLÍNICOS NA AVALIAÇÃO DE DOADORES FALECIDOS
E O IMPACTO NA FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL**

Recife

2019

SAULO JOSÉ DA COSTA FEITOSA

**O USO DE CRITÉRIOS CLÍNICOS NA AVALIAÇÃO DE DOADORES FALECIDOS
E O IMPACTO NA FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Epidemiologia, Promoção e Prevenção em Saúde.

Orientador: Prof.^a Dra. Lucila Maria Valente

Coorientador: Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

Recife

2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

F311u Feitosa, Saulo José da Costa.
O uso de critérios clínicos na avaliação de doadores falecidos e o impacto na função do enxerto renal / Saulo José da Costa Feitosa. – 2019.
105 f.: il.; tab.; gráf.

Orientadora: Lucila Maria Valente.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Transplante de rim. 2. Taxa de filtração glomerular. 3. Doador cadáver. 4. Obtenção de tecidos e órgãos. I. Valente, Lucila Maria (Orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2019-223)

SAULO JOSÉ DA COSTA FEITOSA
**O USO DE CRITÉRIOS CLÍNICOS NA AVALIAÇÃO DE DOADORES FALECIDOS
E O IMPACTO NA FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 21/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Emília Chagas Costa (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dra. Emmanuelle Tenório Albuquerque Godoi Berenguer de Barros e Silva
(Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Luís Henrique Bezerra Cavalcanti Sette (Examinador Externo)
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho a minha esposa Manuela e as minhas filhas Letícia, Alice e Cecília.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Manuela Toscano Feitosa por todo amor, apoio, suporte e companheirismo que tem dedicado à nossa vida.

Às minhas filhas Letícia, Alice e Cecília, que fazem parte de tudo que confere amor e leveza aos meus dias.

Aos meus pais pelo incentivo ao estudo.

À Regina, por estar sempre ao meu lado.

À Mário Toscano e Maria Helena, pelo carinho e apoio em todos os momentos.

Aos meus orientadores, Prof.^a Dra. Lucila Maria Valente e Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti, pela confiança, disponibilidade e orientação em todas as etapas desse projeto.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pelos ensinamentos.

Aos colegas de turma do mestrado que dividiram comigo as felicidades e as angústias ao longo dos últimos dois anos.

Aos colegas de trabalho do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, especialmente à Larissa Guedes da Fonte Andrade, colega Nefrologista, que tanto me ajudou em momentos de incertezas e à Cláudia Nécia Costa, enfermeira do transplante renal, que sempre se mostrou disponível para colaborar com a realização desse projeto.

Aos os pacientes portadores de doença renal crônica e transplantados renais.

Muito obrigado!

Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo. (PESSOA,
2010, p. 1055).

RESUMO

O transplante renal é a melhor opção terapêutica para os pacientes com doença renal crônica terminal, contudo, há uma relação desproporcional entre demanda e oferta de órgãos, resultando em aumento do número de pacientes em lista e do tempo de espera por um doador falecido. O *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) foi introduzido em 2014 e modificou o sistema de alocação de órgãos nos Estados Unidos. Valores menores que 20% estão associados aos melhores resultados pós-transplante e acima de 85% ao pior desfecho. Não há resultados de estudos, na população brasileira, sobre a relação do KDPI e os desfechos clínicos no enxerto renal. Deste modo, estudou-se retrospectivamente, 293 transplantes com doadores falecidos em um centro único, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. O KDPI foi dividido em quintis (<20%, 21-40%, 41-60%, 61-80% e >80%) avaliando-se a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pelo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) ao final do primeiro ano de transplante renal. Foram também estudadas a função retardada do enxerto renal (DGF), tempo de internamento hospitalar, rejeição comprovada por biópsia (RCB) e a sobrevida do enxerto e do paciente. A TFG média (ml/min/1,73m²) se relacionou de forma linear e estatisticamente significativa ao longo das faixas do KDPI: Faixa 1: 77,5±20,9; Faixa 2: 63,8 ±22,9; Faixa 3: 57,9±24,1; Faixa 4: 49,6±20,5; Faixa 5: 36,8±13,3 (p<0,001). A incidência de DGF foi 88,5% na amostra e não houve diferença entre os grupos (p=0,10). O tempo total de internamento foi mais elevado nos grupos com KDPI >41% (p<0,001). A incidência de RCB foi mais elevada no grupo com KDPI>80%. A sobrevida do enxerto renal ao final do primeiro ano de transplante foi menor nas faixas mais elevadas do KDPI: Faixa 1: 86,2% Faixa 2: 90,4% Faixa 3: 82,5%; Faixa 4: 75%; Faixa 5: 70,3% (p=0,033). A avaliação do doador falecido através dos critérios clínicos do KDPI relacionou-se com desfechos clínicos desfavoráveis. Transplantes realizados com KDPI>80% tiveram pior TFG, maior tempo de internamento hospitalar, maior incidência de RCB e menor sobrevida do enxerto.

Palavras-chave: Transplante de Rim. Taxa de Filtração Glomerular. Doador Cadáver. Obtenção de Tecidos e Órgãos.

ABSTRACT

Kidney transplantation is the best therapeutic option for patients with end-stage renal disease. However, there is a disproportionate relationship between the demand and the supply of organs, resulting in increased numbers of patients on the list and waiting time for a deceased donor. In 2014, the Kidney Donor Profile Index (KDPI) was introduced, thereby modifying the organ allocation system in the United States. Values lower than 20% had better post-transplant results, while values above 85% are associated with poor outcomes. The correlation of this variable with post-transplantation clinical outcomes, in the Brazilian population, has not been analyzed. Thus, 293 transplants with deceased donors were studied retrospectively in a single center between January 2014 and December 2016. The KDPI was divided into quintiles (<20%, 21-40%, 41-60%, 61-80%, and >80%), and the glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) at the end of the first year of kidney transplant. We also analyzed the delayed graft function (DGF), length of hospitalization, biopsy proven rejection (BPR) and the survival of both the graft and the patient. The mean GFR (ml/min/1.73m²) was linearly and statistically significant across all KDPI ranges: Range 1: 77,5±20,9; Range 2: 63,8 ±22,9; Range 3: 57,9±24,1; Range 4: 49,6±20,5; Range 5: 36,8±13,3 (p<0,001). The incidence of DGF was 88.5% in the sample and there was no difference between groups (p=0.10). The total time of hospitalization was higher in the groups with KDPI> 41% (p <0.001). The incidence of biopsy-proven rejection was higher in the group with a KDPI> 80%. Renal graft survival at the end of the first year of transplantation was lower in the higher KDPI ranges: Range 1: 86.2% Range 2: 90.4% Range 3: 82.5%; Range 4: 75%; Range 5: 70.3% (p=0.033). The evaluation of the deceased donor through the clinical criteria of the KDPI demonstrated a relation with post-transplant unfavorable clinical outcomes. Transplants performed with a KDPI>80% presented severely reduced GFR as well as longer hospital stays, a higher incidence of BPR and lower graft survival.

Keywords: Kidney Transplantation. Glomerular Filtration Rate. Deceased Donor. Tissue and Organ Procurement.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 –	Taxa de mortalidade (percentual) de pacientes em diálise entre 2013 e 2017	16
Gráfico 2 –	Total estimado de pacientes em tratamento dialítico entre 2013 e 2017	17
Gráfico 3 –	Transplantes renais com doadores falecidos entre 2010 e 2017 por milhão de habitantes	18
Figura 1 –	Modelo teórico	30
Figura 2 –	Fluxograma do estudo	33
Figura 3 –	Amostra de pacientes	43
Gráfico 4 –	Média do clearance de creatinina ao final do primeiro ano de transplante renal	48
Gráfico 5 –	Correlação linear entre a TFG ao final de primeiro ano de transplante renal e os valores do KDPI.....	50
Gráfico 6 –	Curva ROC para TFG < 30ml/min/1,73m ²	51
Gráfico 7 –	Distribuição do tipo de doador nas faixas do KDPI	52
Gráfico 8 –	Comparação da sobrevida do enxerto renal nas faixas do KDPI.....	57
Gráfico 9 –	Comparação da sobrevida do paciente ao final do primeiro ano de transplante renal nas faixas do KDPI	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Parâmetros do índice de risco do doador renal: KDRI	24
Tabela 2 –	Parâmetros utilizados para cálculo do KDPI	26
Tabela 3 –	Definição de termos e variáveis.....	34
Tabela 4 –	Variável dependente.....	34
Tabela 5 –	Variáveis independentes.....	35
Tabela 6 –	Características dos doadores renais falecidos distribuídos nas faixas do KDPI	44
Tabela 7 –	Características dos receptores distribuídos nas faixas do KDPI	46
Tabela 8 –	Valor da creatinina sérica e da TFG do receptor ao final do primeiro ano de transplante distribuídas nas faixas do KDPI.....	49
Tabela 9 –	Frequências de clearance de creatinina <30ml/min/1,73m ² e >60ml/min/1,73m ² ao final do primeiro de transplante, distribuídas nas faixas do KDPI.....	51
Tabela 10 –	Distribuição do tipo de doador nas faixas do KDPI	52
Tabela 11 –	Análise dos desfechos secundários	54
Tabela 12 –	Análise dos eventos relacionados a morbidade	55
Tabela 13 –	Perda da função do enxerto renal ao final do primeiro ano de transplante nas faixas do KDPI.....	56
Tabela 14 –	Percentual de óbitos ao final do primeiro ano de transplante.....	58
Tabela 15 –	Características dos doadores e do transplante em relação a taxa de filtração glomerular.....	59
Tabela 16 –	Características dos receptores em relação a taxa de filtração glomerular.....	60
Tabela 17 –	Análise multivariada dos fatores relacionados a pior função do enxerto renal.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
AVC	Acidente vascular cerebral
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CET-PE	Central Estadual de Transplantes de Pernambuco
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CMV	Citomegalovírus
DGF	<i>Delayed Graft Function</i> (Função retardada do enxerto renal)
DRC	Doença Renal Crônica
HLA	Human Leukocyte Antigen (antígeno leucocitário humano)
IMS	Imunossupressão
KDPI	<i>Kidney Donor Profile Index</i>
KDRI	<i>Kidney Donor Risk Index</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
m-TOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network Policies</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
PRA	Painel de Reatividade de Anticorpos
RCB	Rejeição comprovada por biópsia
RHP	Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
TCE	Traumatismo crânio encefálico
TFG	Taxa de filtração glomerular
TIF	Tempo de isquemia fria
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	CLASSIFICAÇÃO DOS DOADORES FALECIDOS.....	19
2.1.1	Doadores Limítrofes.....	19
2.1.2	Doadores de Critério Expandido.....	21
2.1.3	Índice de Risco do Doador Renal: <i>Kidney Donor Risk Index – KDRI</i>	23
2.1.4	Índice do Perfil do Doador Renal: <i>Kidney Donor Profile Index – KDPI</i>	25
3	JUSTIFICATIVA	29
4	MODELO TEÓRICO	30
4.1	HIPÓTESES.....	30
5	OBJETIVO GERAL.....	31
5.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
6	MÉTODO	32
6.1	LOCAL DO ESTUDO	32
6.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	32
6.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	32
6.3.1	Critérios de Exclusão	32
6.4	FLUXOGRAMA.....	33
6.5	TIPO E PROCESSO DE AMOSTRAGEM.....	33
6.6	DEFINIÇÃO DE TERMOS E DAS VARIÁVEIS.....	33
6.6.1	Variável dependente	34
6.6.2	Variáveis independentes	35
6.7	ETAPAS E MÉTODOS DE COLETA DE DADOS.....	39
6.7.1	Instrumentos de Medida e sua Confiabilidade – Aferições	40
6.8	PLANO DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	40
6.8.1	Métodos Estatísticos para Análise de Dados	40
6.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	41
7	RESULTADOS.....	43

7.1	ANÁLISE DA FUNÇÃO RENAL DO RECEPTOR AO FINAL DO PRIMEIRO ANO DE TRANSPLANTE RENAL.....	48
7.2	ANÁLISE DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	52
7.3	ANÁLISE DE MORBIDADE.....	55
7.4	ANÁLISE DE SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL.....	55
7.5	ANÁLISE DE SOBREVIDA DO PACIENTE.....	57
7.6	ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES RELACIONADOS A PIOR FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL (CKD-EPI<30ML/MIN/1,73M ²)	59
8	DISCUSSÃO.....	62
9	CONCLUSÕES.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS SUBMETIDO AO AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION.....	75
	ANEXO A – AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION – INSTRUÇÕES AOS AUTORES.....	94
	ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO ORIGINAL.....	99
	ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA.....	100
	ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	101

1 INTRODUÇÃO

O transplante renal é a melhor opção terapêutica para os pacientes com doença renal crônica terminal e está relacionado a melhor qualidade de vida, redução no risco relativo de morte e aumento da expectativa de vida quando comparados aos pacientes em diálise (CAMERON *et al.*, 2000; WOLFE *et al.*, 1999). Entretanto, há uma relação desproporcional entre demanda e oferta de órgãos para transplante (ABTO, 2018; SBN, 2018; UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, 2018).

Entre as estratégias desenvolvidas que visam aumentar o número de transplantes renais está a aceitação de rins provenientes de doadores falecidos que outrora seriam descartados, como doadores idosos, com função renal alterada e portadores de doenças crônicas tais quais hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus* (PORT *et al.*, 2002).

Há a necessidade, portanto, de uma avaliação mais completa do doador renal falecido visando otimizar o quantitativo de órgãos disponíveis para transplante. O *Kidney Donor Profile Index* – KDPI é uma escala percentual que varia de 0 a 100% e que foi aceita pelo comitê para transplante renal da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) em 2013, modificando a política de alocação de órgãos nos EUA, com objetivo de melhor estratificar os doadores renais e assim reduzir o número de descarte de órgãos (ISRANI *et al.*, 2014). Quanto menor o valor atribuído a um doador falecido, melhores são os resultados dos transplantes realizados com estes órgãos (RAO *et al.*, 2009).

Este sistema de avaliação foi validado para a população americana (OPTN, 2017a) e é objeto de estudo em outros países (ARIAS-CABRALES *et al.*, 2018; LEHNER *et al.*, 2018). No Brasil, dados referentes à sua aplicabilidade e a relação com os desfechos do transplante renal são escassos.

Diante do exposto, foi realizado o presente estudo, escopo desta dissertação, no qual foi avaliado, em cinco faixas do KDPI (<20%, 20-40%, 41-60%, 61-80% e >80%) a função renal estimada pelo CKD-EPI ao final do primeiro ano de transplante nos pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido no Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco.

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo cujo objetivo foi verificar se a avaliação do doador renal falecido, através das pontuações atribuídas

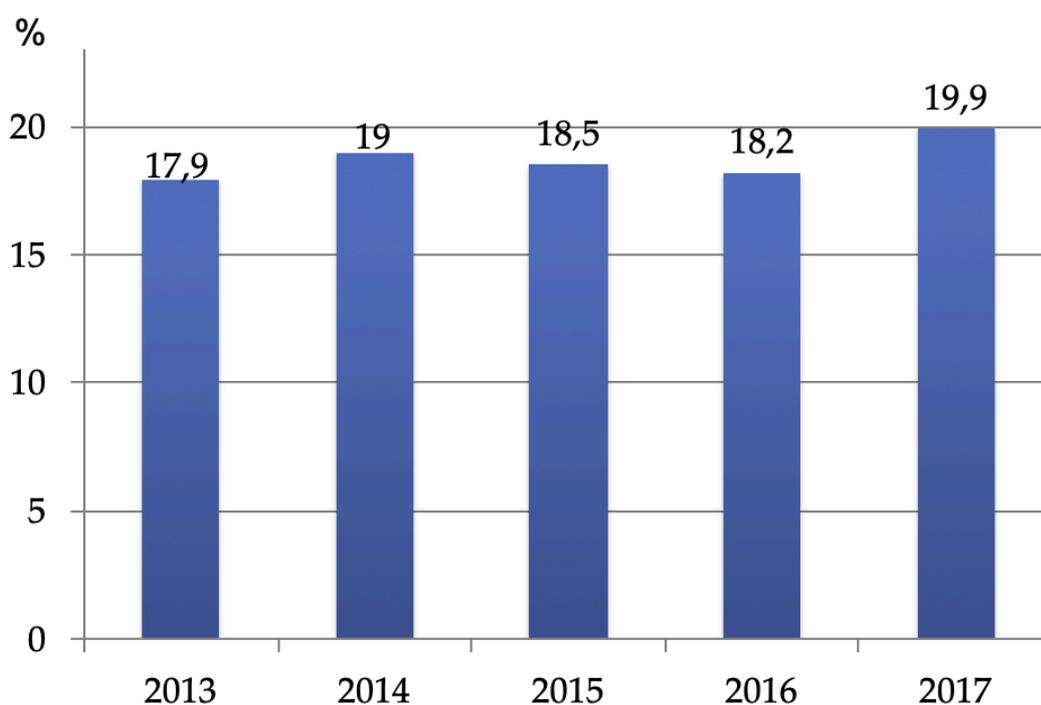
pela análise dos critérios clínicos e laboratoriais do KDPI, teve impacto na função do enxerto renal estimada pelo CKD-EPI após 01 ano de transplante. A hipótese formulada foi de que nas faixas mais elevadas do KDPI encontrem-se os pacientes com pior TFG estimada.

Esta dissertação está organizada sob a forma de capítulos, já sumarizados anteriormente. A partir dos resultados foi elaborado o artigo original *The impact of the kidney donor profile index on renal graft function* que foi submetido ao periódico *American Journal of Transplantation* (Qualis A1 pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, na área Medicina I), conforme consta no apêndice A.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Estima-se que no Brasil existam cerca de 605 pacientes/milhão de habitantes portadores de doença renal crônica terminal em diálise. Os danos irreversíveis da doença renal crônica (DRC) trazem com eles morbi-mortalidade elevada (LUGON, 2009). A taxa anual de mortalidade dos pacientes em programa de diálise no Brasil (Gráfico 1), nos últimos cinco anos, foi de cerca de 20% (SBN, 2018).

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade (percentual) de pacientes em diálise entre 2013 e 2017



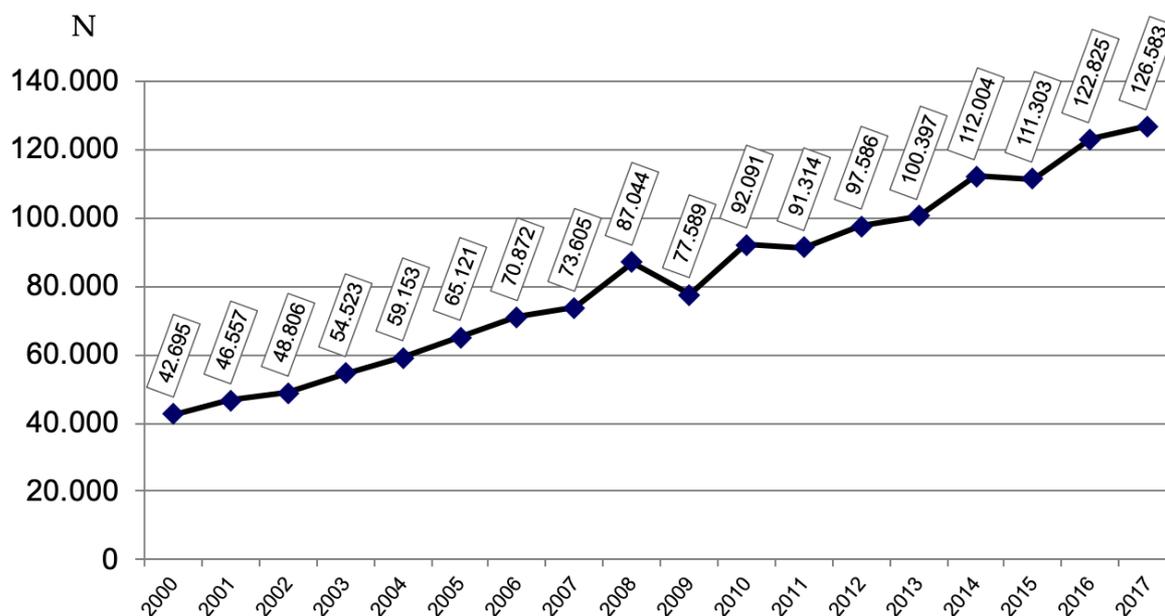
Fonte: Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2017 (SBN, 2018)

Dentre os tratamentos para a doença renal crônica terminal, o transplante renal é a melhor opção terapêutica, apresentando melhor custo-efetividade quando comparado a diálise (AXELROD *et al.*, 2018). Dentre os benefícios, estão melhor qualidade de vida (LAUPACIS *et al.*, 1996), redução de 68% no risco relativo de morte e aumento da expectativa de vida quando comparados aos pacientes em diálise (CAMERON *et al.*, 2000; WOLFE *et al.*, 1999). Há, entretanto, uma relação desigual entre a oferta e a demanda de órgãos para transplante, o que leva a um aumento do

número de pacientes à espera por um órgão e maior tempo de permanência em lista (ABTO, 2018; SBN, 2018).

Dados do Registro Brasileiro de Transplantes, atualizados em setembro de 2018, mostravam 22.429 pacientes ativos em lista de espera por um transplante renal, enquanto, no mesmo período, foram realizados 3.625 transplantes renais com doadores falecidos (ABTO, 2018). Diante de uma população em diálise que triplicou nos últimos 15 anos (Gráfico 2), chegando a uma estimativa de 126.583 pacientes em 2017 (SBN, 2018), são essenciais ações que gerem um aumento do número de transplantes renais.

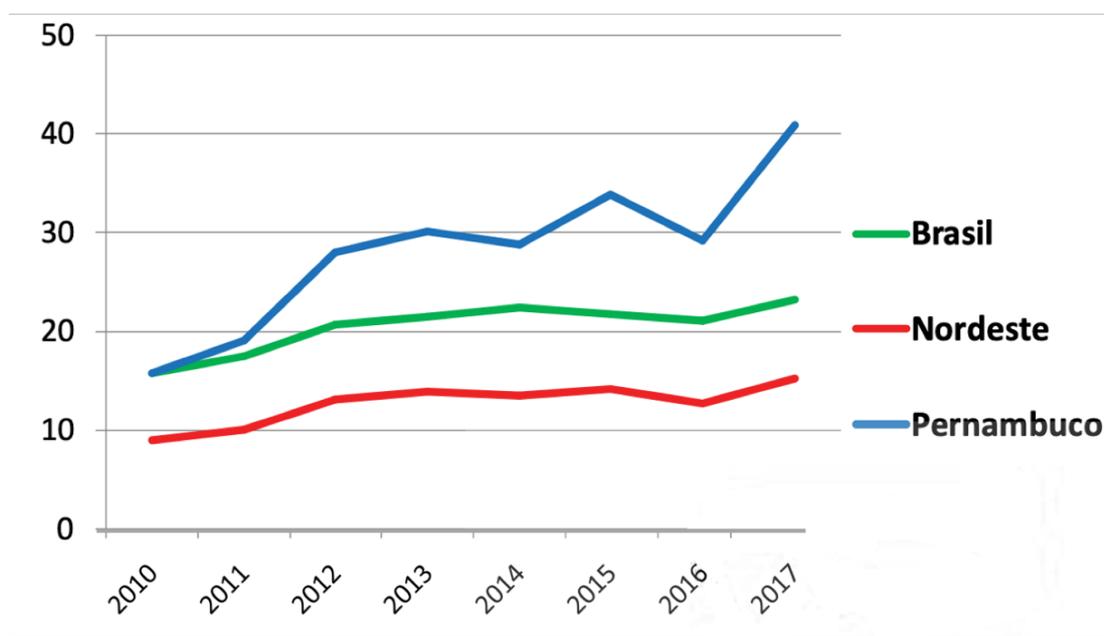
Gráfico 2 - Total estimado de pacientes em tratamento dialítico entre 2013 e 2017



Fonte: Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2017 (SBN, 2018)

Embora no estado de Pernambuco o número de transplantes renais tenha aumentado acima da média do nacional, ao longo da última década (Gráfico 3), o número de doadores renais falecidos efetivos representa apenas 33,7% dos potenciais doadores: 558 notificações para 188 doadores efetivos (ABTO, 2017).

Gráfico 3 - Transplantes renais com doadores falecidos entre 2010 e 2017 por milhão de habitantes



Fonte: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos: Registro Brasileiro de Transplantes 2017 (ABTO, 2017)

Entre as razões que contribuem para esta desproporcional relação entre oferta e a necessidade de órgãos para transplantes, estão a falta de notificação de pacientes com diagnóstico de morte encefálica, recusa familiar na doação de órgãos e alto índice de descarte de rins de doadores falecidos (PEREIRA; FERNANDES; SOLER, 2009). Otimizar o aproveitamento destes órgãos, demanda melhor compreensão do perfil do doador renal falecido.

O envelhecimento da população associado à prevalência elevada de doenças crônicas, como a hipertensão arterial e diabetes mellitus, motivaram a reavaliação das características dos doadores e fizeram surgir uma nova possibilidade de transplante renal com órgãos que anteriormente seriam descartados (OJO *et al.*, 2001).

Os receptores dos órgãos, outrora considerados “limítrofes”, apresentam pior função renal e menor sobrevida do enxerto quando comparados aos transplantes com doadores padrão. Isso se deve, em parte, à presença de lesões vasculares observadas na avaliação histológica pré-implante. Entretanto, estes receptores apresentam um ganho de expectativa e de qualidade de vida quando comparados àqueles que permaneceram em diálise ou em lista de espera (MOTA *et al.*, 2016).

O entendimento de quais variáveis relacionadas ao doador falecido têm impacto nos resultados do transplante renal e devem ser levadas em consideração para definir a aceitação de um órgão, se constitui em um desafio diário às equipes de transplante.

2.1 CLASSIFICAÇÃO DOS DOADORES FALECIDOS

Os doadores renais falecidos foram classificados de diversas formas ao longo do tempo, baseados em critérios anatomopatológicos, funcionais e clínicos. Essas classificações buscavam uma melhor correlação entre os dados do doador e a função renal do receptor.

2.1.1 Doadores Limítrofes

Entre as estratégias desenvolvidas para aumentar o número de transplantes renais, está a aceitação de rins provenientes de doadores falecidos considerados não padrão (ABTO, 2008).

Embora não haja uma definição precisa sobre o que venha a ser um doador padrão, existe um entendimento que se trata de um paciente com idade entre 10 e 39 anos, sem diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus e que tenha falecido de causas não relacionadas a acidentes cerebrovasculares (PASCUAL; ZAMORA; PIRSCH, 2008). Os receptores deste tipo de doador apresentam os melhores resultados em termos de função renal, sobrevida do enxerto e do paciente (HARIHARAN *et al.*, 2000). Porém, não há doadores suficientes com estas características para atender a demanda por órgãos.

A decisão de ampliar os critérios para aceitação, visando aumentar a base de doadores renais falecidos, cabe aos centros transplantadores de forma individual e gera uma diversidade de conceitos em relação aos rins considerados como não padrão.

Segundo OJO *et al.* (2001) rins limítrofes são aqueles com uma ou mais das seguintes características:

- I. Doadores com idade superior a 55 anos.
- II. Doadores falecidos de morte cardíaca.

- III. Tempo de isquemia fria, definido como tempo decorrido entre o início da perfusão do órgão no doador e o desclampamento da artéria renal no ato do transplante (DEBOUT *et al.*, 2015), maior que 36 horas.
- IV. Doadores com histórico de hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus.

Utilizando-se os critérios citados, observou-se uma menor sobrevida do paciente e do enxerto renal em comparação com os receptores de rins padrões. Porém, comparando-se com pacientes que permaneciam em lista de espera para transplante, houve uma redução de 25% no risco relativo de morte e aumento de cerca de 5 anos na expectativa de vida (OJO *et al.*, 2001).

Em 2001, NYBERG *et al.* (2001) propuseram um escore para melhor definir o doador limítrofe. Fundamentado em uma análise de fatores que impactavam na função do enxerto renal, elaborou-se uma classificação com sete variáveis: idade do doador, causa da morte do doador, histórico de hipertensão arterial, histórico de diabetes mellitus, valor final da creatinina do doador na captação do órgão, tempo de isquemia fria e presença de placas de aterosclerose na artéria renal (NYBERG *et al.*, 2001).

Cada variável recebia uma pontuação que poderia variar, ao final, entre 0-32 pontos. Após analisar 151 pacientes através deste sistema, os autores concluíram que quanto maior o valor atribuído ao doador, piores eram os desfechos de função renal inicial dos receptores e maior a incidência de função retardada do enxerto renal, definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante (PERICO *et al.*, 2004). A limitação deste estudo foi o pequeno número de pacientes em apenas dois centros transplantadores. É possível que este fato tenha restringido a expansão destes critérios para além dos centros pesquisados.

Em 2001, tentou-se elencar os fatores de risco relacionados ao doador falecido que geravam impacto negativo nos desfechos relacionados à função e à sobrevida do enxerto renal, quais sejam: doador com antecedente de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, morte por doenças cerebrovasculares (que sugere um acometimento por aterosclerose de forma difusa) e a idade avançada do doador (TULLIUS; VOLK; NEUHAUS, 2001). Em relação ao critério de idade, conseguiu-se demonstrar, através da análise de 62 pacientes que foram transplantados com doadores com idade maior que 60 anos, que dados histológicos provenientes de

biópsia renal pré-implante tiveram impacto positivo na redução do risco de falência do enxerto renal (REMUZZI *et al.*, 2006). Denotando que a associação de critérios clínicos, laboratoriais e histológicos poderiam ser válidos para ampliar a utilização de rins que provavelmente seriam descartados.

2.1.2 Doadores de Critério Expandido

Diante da heterogeneidade de critérios aplicados aos doadores limítrofes e baseando-se numa análise de 2.000 transplantes renais, introduziu-se em 2002 a definição de doador de critério expandido quanto a função renal (PORT *et al.*, 2002). Definida como idade do doador maior ou igual a 60 anos ou entre 50 e 59 anos com 2 dos 3 seguintes critérios: alteração de função renal, caracterizada por creatinina do doador maior que 1,5mg/dl, histórico prévio de hipertensão arterial e morte por acidente vascular encefálico. Diferente do que vinha sendo utilizado, a presença de diabetes mellitus não esteve associada a falência do enxerto renal com risco relativo superior a 1,7 (limite utilizado para definir os fatores relacionados) no estudo.

Estes critérios foram validados no consenso da Sociedade Americana de Transplantes em 2002, sendo amplamente utilizados, a partir deste momento, na realização de novos transplantes renais (ROSENGARD *et al.*, 2002).

A despeito dos receptores de doadores renais de critério expandido possuírem um risco 70% maior de falência do enxerto renal em comparação aos receptores dos doadores padrão, eles apresentam um risco relativo de morte 27% menor em relação àqueles pacientes que permanecem em lista de espera (MERION *et al.*, 2005). Entretanto, esta melhora só é alcançada após 3,5 anos de transplante, com benefícios em pacientes maiores de 40 anos, não sensibilizados quanto ao painel de anticorpos contra o sistema antigénico leucocitário humano (HLA), portadores de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus e com tempo de espera por um rim, em lista, maior que 1.350 dias.

Dados de estudos nacionais corroboram estes achados. Comparando-se os desfechos ao final de 1 ano de 255 transplantes realizados com os dois tipos de doadores, observou-se pior função renal no grupo de pacientes que haviam sido transplantados com rins de critério expandido (56,8 *versus* 76,9 ml/min, $p=0,001$), não

havendo, entretanto, diferença na sobrevida do enxerto censurada para o óbito (MOTA *et al.*, 2016).

Comparados aos pacientes em lista de espera, há aumento na expectativa de vida entre 3 e 9 anos nos receptores de rins de critério expandido. Analisando-se o subgrupo dos receptores idosos, há benefícios de pacientes com idade entre 60-75 anos transplantados com rins de doadores idosos, aventando-se a possibilidade da menor demanda metabólica estar relacionada melhores resultados (AUDARD *et al.*, 2008).

Ainda sobre os desfechos de transplantes com doadores expandidos na população idosa, em 2007 foram publicados os resultados de 688 transplantes renais realizados em pacientes com idade superior a 70 anos (RAO *et al.*, 2007). Embora exista um aumento da mortalidade nos primeiros 45 dias pós transplante, houve uma redução do risco relativo de morte em 25% quando comparados aos pacientes em lista a espera. Estes resultados foram benéficos em pacientes com expectativa de vida maior que 1,8 anos.

A despeito das vantagens em termos de redução de risco de morte e aumento de sobrevida, pacientes transplantados com doadores de critério expandido apresentam uma maior incidência de função retardada do enxerto renal com consequente maior necessidade de diálise pós transplante, maior tempo de internamento hospitalar (SAIDI *et al.*, 2007) e maior necessidade de reinternações precoces, definidas como hospitalizações dentro de 30 dias após a alta do transplante (MCADAMS-DEMARCO *et al.*, 2012).

Diante deste cenário, a escolha do receptor que irá se beneficiar desta doação deve ser realizada de forma criteriosa. Em revisão sistemática publicada em 2008, Pascual *et al.* (2008) observaram aumento do número de transplantes, redução no tempo de espera em lista e redução da morbimortalidade a longo prazo nos receptores de rins de critério expandido. Estes autores sugeriram que este tipo de transplante teria melhores resultados em pacientes com idade maior que 40 anos, diabéticos e com tempo de espera em lista superior a 4 anos, devendo-se evitar estes doadores em receptores mais jovens e naqueles com transplantes prévios (PASCUAL; ZAMORA; PIRSCH, 2008).

Mesmo com o aumento do número de transplantes após a adoção dos doadores de critério expandido, ainda houve uma elevação na taxa de descarte de órgãos

captados entre 2002 e 2009 de 15% para 19,2% nos EUA (STEWART *et al.*, 2017). Parte desta estatística foi atribuída ao binarismo gerado pela classificação padrão *versus* expandido, ocasionando um fenômeno chamado “aversão ao risco”, que elevou as taxas de descarte de rins captados deste tipo de doador.

2.1.3 Índice de Risco do Doador Renal: *Kidney Donor Risk Index* – KDRI

Analisando-se as informações relacionadas aos transplantes com doadores falecidos de critério expandido aliado as novas sugestões de sistemas de classificação, como a proposta por Nyberg *et al.* (2003) que ao subdividir os doadores em 4 classes, mostrou que receptores de doadores com pontuação maior que 20 (classes C e D) tinham pior função renal, tanto precoce como tardia, quando comparado ao critério de doador expandido (NYBERG *et al.*, 2003, 2005), Rao *et al.* (2009) propuseram a avaliação contínua do índice de risco do doador renal: KDRI (RAO *et al.*, 2009).

O KDRI foi definido como a estimativa de risco relativo de falência do enxerto renal pós transplante com doador renal falecido quando comparado com o desfecho de um transplante com um doador considerado mediano. Por definição de mediano (pontuação 1,0), entende-se: doador de 40 anos, branco, com creatinina sérica de 1,0 mg/dl, sem histórico de hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus, causa da morte por doenças não relacionadas a acidentes vasculares encefálicos, com altura de 1,70 metros e peso de 80 quilos, sorologia para hepatite C negativa e um transplante realizado com tempo de isquemia fria de 20 horas e com três incompatibilidades no sistema HLA (2 em B e 1 em DR).

A partir destes dados, elaborou-se uma classificação contínua que analisa dados do doador renal falecido e do seu possível receptor (tabela 1). Esta pontuação varia de zero até um valor máximo indefinido (o intervalo encontrado no estudo foi entre 0,5-4,2).

Considera-se, em relação ao padrão, que valores acima de 1,0 estão relacionados a desfechos piores e valores inferiores a este estariam relacionados a uma melhor função renal. Em relação aos doadores de critério expandido, estes não encontram um valor correspondente a um ponto específico na curva de distribuição

do KDRI, entretanto foi observado que todos os valores de KDRI acima de 3,0 eram compatíveis com rins de critério expandido. Houve sobreposição entre doadores de critério expandido e padrão entre os valores 1,4-1,8, demonstrando que mesmo para percentis maiores que 85% a classificação binária, expandido *versus* padrão, apresentava mesmo desfecho.

Tabela 1 - Parâmetros do índice de risco do doador renal: KDRI*

Parâmetros KDRI*	
Doador	Receptor
Idade	Número de incompatibilidades em B
Raça	Número de incompatibilidades em DR
Histórico de hipertensão arterial	Tempo de isquemia fria
Histórico de diabetes mellitus	Transplante “em bloco”
Creatinina sérica (mg/dl)	Transplante duplo
Causa do óbito	
Altura (cm)	
Peso (Kg)	
Doação após morte cardíaca	
Histórico de hepatite C	

*KDRI: *Kidney Donor Risk Index*

Este efeito foi observado em uma avaliação de mais de 20 mil doadores com valores de KDRI entre 1,4 e 2,1 (WOODSIDE *et al.*, 2012). Neste intervalo, foram encontrados 59% de doadores considerados como critério expandido e 41% de doadores padrões. Quando avaliados em subdivisões (1,4-1,6, 1,6-1,8 e 1,8-2,1), ambos os grupos de pacientes tiveram mesmos desfechos para os mesmos valores de KDRI. Para valores similares, o critério de doador expandido não afeta a utilização nem os resultados do transplante, possuindo o KDRI, um maior valor preditivo para o desfecho de função renal (HAN *et al.*, 2014).

Nas faixas mais elevadas (KDRI>2,2), houve resultados desfavoráveis, sugerindo-se que, para valores acima deste, haveria o benefício do transplante renal duplo (KLAIR *et al.*, 2013), principalmente em receptores idosos com tempo de espera prolongado em lista de transplante. Achados favoráveis utilizando o KDRI também foram encontrados em doadores com lesão renal aguda, sendo um valor de 1,2

considerado como preditor de desfecho de função renal no curto prazo (JUN *et al.*, 2017).

Embora o KDRI possua vantagens em relação a dicotomização padrão *versus* critério expandido, por utilizar medições graduais e mais precisas, por se basear em um sistema de análise que avalia não só as características do doador, mas também do receptor e por ter sido validado em outras localidades fora dos Estados Unidos (PETERS-SENGERS *et al.*, 2018), possui algumas limitações que em parte são relacionadas ao método de análise. Exemplo disto é a ausência de correlação do KDRI com a função do enxerto renal em receptores HIV positivos (MALAT *et al.*, 2014), sendo a função retardada do enxerto um fator de impacto negativo importante neste subgrupo de pacientes.

Por não levar em consideração outros aspectos, como lesões anatômicas no rim captado, avaliação quanto a presença de outras patologias relacionadas ao doador (doenças neoplásicas, por exemplo) e avaliação do risco de recorrência no enxerto de doenças do receptor, o KDRI não foi desenhado para servir como ferramenta única para definir a aceitação de um órgão para transplante (LEE; ABRAMOWICZ, 2015).

2.1.4 Índice do Perfil do Doador Renal: *Kidney Donor Profile Index* – KDPI

Após avaliação dos resultados dos estudos que envolveram análises do KDRI, o comitê para transplante renal da *United Network of Organ Sharing (UNOS)*, órgão norte-americano responsável pelas políticas de transplantes renais, instituiu uma mudança no sistema de alocação de rins de doadores falecidos utilizando o *Kidney Donor Profile Index: KDPI* (OPTN, 2012).

Baseado no KDRI, o KDPI representa a divisão numérica deste, do primeiro ao centésimo percentil, utilizando como referência a população americana de doadores renais falecidos cujos rins foram captados para realização de transplante ao longo do último ano analisado. Diferente do KDRI, o KDPI utiliza dez parâmetros clínicos derivados dos doadores para seu cálculo, não considerando os dados inerentes aos receptores (tabela 2), já que estes só são conhecidos após alocação do órgão (OPTN, 2017a).

Os valores do KDPI variam entre 0-100% e são atribuídos a partir de calculadora disponibilizada no *site* da *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)*,

2017b). Quanto mais elevado o valor do KDPI, pior é a condição do rim, por exemplo: um KDPI de 80% significa que este rim tem um risco relativo de falência do enxerto maior que 80% dos rins captados ao longo do último ano para transplante. Este sistema foi desenvolvido para maximizar a utilização de órgãos, reduzindo assim as taxas de descarte (GUPTA; CHEN; KAPLAN, 2014). Através de uma análise simulada, sugeriu-se que a nova política de alocação de rins de doadores falecidos dos Estados Unidos, baseados no KDPI, iria aumentar o número de transplantes e aumentar a sobrevida do enxerto renal. Impacto negativo ocorreria apenas sobre os transplantes em pacientes com idade superior a 50 anos (ISRANI *et al.*, 2014).

Esta nova política de alocação denominada *Kidney Allocation System* (KAS), implementada em 2014, além do uso do KDPI para estratificar os doadores renais, incluiu modificações na avaliação dos receptores, classificados a partir do *Expected Post Transplant Survival* (EPTS) que avalia: idade, tempo em diálise, presença de diabetes *mellitus* e realização de transplante renal prévio. A logística ainda incluía considerar o tempo em diálise e não mais o tempo em lista, priorizar pacientes com alto valor do painel de reatividade de anticorpos (PRA) e crianças (OPTN, 2017a).

Tabela 2 - Parâmetros utilizados para cálculo do KDPI*

Parâmetros KDPI*	
Características do doador:	Aplicado em:
Idade	Todos os doadores Pontuação diferente para doadores <18 anos ou > 50 anos
Raça	Afro americanos
Creatinina sérica	Todos os doadores Pontuação diferente para aqueles com creatinina >1,5 mg/dl
Histórico de hipertensão arterial sistêmica	Doadores hipertensos
Histórico de <i>diabetes mellitus</i>	Doadores diabéticos
Causa da morte	Doadores cuja causa da morte foi acidente vascular encefálico
Altura (cm)	Todos os doadores
Peso (Kg)	Doadores com peso <80Kg
Tipo de doador	Doador falecido com morte cardíaca
Sorologia HCV**	Doadores HCV positivos

Fonte: Adaptado de *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. Policy 8: Allocation of Kidneys. 2017* (OPTN, 2017a).

*KDPI: *Kidney Donor Profile Index*

**HCV: Vírus da Hepatite C

Na avaliação dos rins de maior risco de falência, ou seja, aqueles com KDPI mais elevados (71-80%, 81-90%, 91-100%), observou-se que, embora ocorresse um aumento inicial do risco de morte após o transplante (durando de 30-365 dias de acordo com o KDPI), houve uma redução do risco de morte para todas as faixas analisadas no longo prazo quando comparados com àqueles pacientes em lista de espera, encontrando-se maior benefício naqueles receptores com idade acima de 50 anos e que tinham um tempo de espera em lista maior que 33 meses (MASSIE *et al.*, 2014).

O benefício do transplante com rins com KDPI mais elevados não foi encontrado em receptores com diabetes *mellitus*, particularmente naqueles com histórico de doença arterial coronariana, que possuem um risco 4,3 vezes maior de morte quando comparados com transplantes realizados nesta população com rins de KDPI mais baixo (PELLETIER *et al.*, 2016).

Por outro lado, pacientes idosos, acima de 60 anos, transplantados com rins com KDPI acima de 85%, possuem um risco relativo de morte menor após o primeiro ano transplante quando comparados com os remanescentes em lista de espera (JAY *et al.*, 2017). Essa redução no risco de morte também foi encontrada em populações acima de 70 anos (HERNANDEZ *et al.*, 2014).

Avaliando-se o descarte de rins estratificados nos valores mais elevados do KDPI, encontrou-se benefício da alocação destes órgãos após realização de biópsia pré-implante, havendo redução na taxa de descarte para 15% nos rins com KDPI entre 80-90% e 37% naqueles com KDPI entre 91-100% (GANDOLFINI *et al.*, 2014). Outras ferramentas, como dados de perfusão pulsátil e biomarcadores urinários podem ser utilizadas para auxiliar na decisão de alocar estes rins para transplante, porém ainda não se demonstrou sua inequívoca utilidade (DOSHI *et al.*, 2017).

Embora exista um claro benefício de transplantes realizados com KDPI abaixo de 20% e desfechos piores para rins com KDPI acima de 85% (exceto em populações específicas), entre esses valores a curva de estimativa de sobrevida do enxerto não

oferece dados de relevância estatística até o momento (GUPTA; CHEN; KAPLAN, 2014).

Quando analisado o descarte de rins ao longo dos anos, nota-se uma elevação até o ano de 2009, que permaneceu estável entre 2010 e 2015 (valores em torno de 19,2%), quando se utilizou o sistema de doador de critério expandido ou KDPI. Foi observado que os rins, outrora chamados de critério padrão, com KDPI acima de 85% tinham um risco elevado de descarte, embora, quando transplantados, conferiam uma redução no risco relativo de morte comparados aqueles pacientes em diálise (BAE *et al.*, 2016). Tal efeito é indesejado e pode resultar em descartes de rins viáveis (STEWART *et al.*, 2017).

A análise da OPTN em Julho de 2017 após os dois primeiros anos da implementação do sistema de alocação de órgãos baseados no KDPI, concluiu que houve um aumento de 9,1% no número de transplantes renais entre 2014 e 2016. Registrou-se também um aumento no número de transplantes em receptores com mais de 50 anos, naqueles com sensibilidade imunológica elevada e naqueles com maior tempo de diálise. A isto deu-se o nome de “efeito *bolus*”, atribuído às mudanças nos critérios de seleção dos receptores. As taxas de descarte permaneceram estáveis nos últimos 2 anos em torno de 19,9%, porém 60% dos rins com KDPI entre 85-100% ainda são descartados (WILK; BECK; KUCHERYAVAYA, 2017).

Embora o KDPI seja um instrumento para auxiliar na avaliação dos doadores renais, apresenta limitações semelhantes as do KDRI. Não deve ser utilizado na população pediátrica (NAZARIAN *et al.*, 2018; PARKER; THISTLETHWAITE; ROSS, 2016) bem como não serve para análise de doadores vivos (MASSIE *et al.*, 2016).

3 JUSTIFICATIVA

Ao longo dos anos, houve evolução significativa nos critérios clínicos utilizados para avaliação dos doadores renais falecidos, desde a classificação binária entre doador padrão e doador de critério expandido até os mais recentes índices que avaliam múltiplos parâmetros do par doador/receptor.

Tais critérios, aliados a dados histológicos e de perfusão renal (STALLONE; GRANDALIANO, 2017), ajudam na escolha de um órgão adequado para um receptor específico, aumentando o número de transplantes, limitando o tempo de espera em lista e reduzindo a mortalidade associada a DRC. Por outro lado, há necessidade de demonstrar o impacto destas classificações na função do enxerto renal em nossa população.

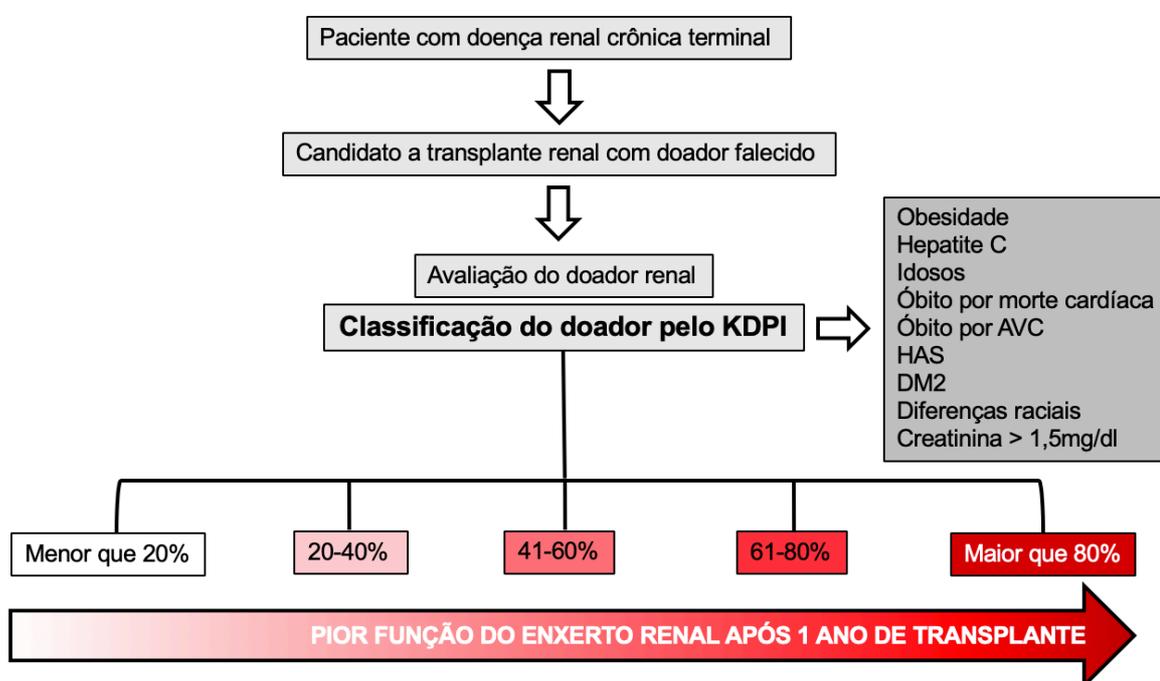
A presente pesquisa coletou informações acerca do uso de uma ferramenta de análise de qualidade do rim do doador falecido (KDPI) e o seu impacto na função do enxerto renal nos pacientes submetidos a transplante renal em uma unidade hospitalar em Recife-PE.

Classificar os doares renais falecidos em critérios auxilia na decisão de aceitar ou descartar um órgão para transplante, bem como ajuda na identificação dos receptores que mais se beneficiarão deste transplante. Os dados desta análise poderão ser utilizados para compreender de forma mais ampla o doador renal falecido, objetivando beneficiar os receptores que melhor se adequam às suas características.

4 MODELO TEÓRICO

O paciente portador de DRC terminal é avaliado e inscrito na lista nacional de transplantes. No momento em que surge um doador compatível, este é avaliado pelos critérios do KDPI e alocado ao receptor. Fatores relacionados ao KDPI podem interferir na função retardada do enxerto renal, no tempo de internamento hospitalar e na morbidade do paciente levando a uma pior função do enxerto renal (Figura 1).

Figura 1 - Modelo teórico



Fonte: o autor.

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM2: *Diabetes mellitus* tipo 2; AVC: Acidente Vascular Cerebral.

4.1 HIPÓTESES

A hipótese nula (H0): os valores do KDPI não interferem no resultado da função do enxerto renal ao final do primeiro ano de transplante.

A hipótese alternativa (H1): os valores do KDPI interferem no resultado da função do enxerto renal ao final do primeiro ano de transplante.

5 OBJETIVO GERAL

Verificar se a avaliação do doador renal falecido através das pontuações atribuídas pela análise dos critérios clínicos do *Kidney Donor Profile Index* – KDPI, tem impacto na função do enxerto renal estimada pelo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* – CKD-EPI após um ano de transplante.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Caracterizar a população de pacientes transplantados renais nas diversas faixas de pontuação do KDPI.
- II. Analisar a frequência de rins classificados como critério expandido e padrão em todas as faixas de pontuação do KDPI.
- III. Comparar a incidência de função retardada do enxerto renal e sua duração nos pacientes transplantados renais em todas as faixas de pontuação do KDPI.
- IV. Analisar o tempo de internamento hospitalar nos pacientes transplantados renais em todas as faixas de pontuação do KDPI.
- V. Analisar a frequência de disfunção primária do enxerto renal em todas as faixas de pontuação do KDPI.
- VI. Comparar a frequência de *clearance* de creatinina estimado pelo CKD-EPI abaixo de 30ml/min/1,73m² e acima de 60ml/min/1,73m² em todas as faixas de pontuação do KDPI.
- VII. Estabelecer qual valor de KDPI está relacionado valores de TFG abaixo de 30ml/min/1,73m².
- VIII. Comparar a morbidade nas faixas de pontuação do KDPI ao final do primeiro ano de transplante através da avaliação da incidência de rejeição comprovada por biópsia renal e necessidade de internamento para tratamento de viremia por citomegalovírus (CMV).
- IX. Avaliar a sobrevida do enxerto renal ao longo do primeiro ano de transplante em todas as faixas de pontuação do KDPI.
- X. Verificar a mortalidade ao longo do primeiro ano de transplante renal em todas as faixas de pontuação do KDPI.

6 MÉTODO

Estudo longitudinal, retrospectivo e realizado em centro único. Foram calculados os valores do KDPI através de calculadora disponível no site da *Organ Procurement and Transplantation Network Policies* (OPTN, 2017b) para todos os doadores falecidos dos pacientes transplantados renais que atenderam aos critérios de inclusão. Os pacientes foram divididos de acordo com o valor do KDPI de seu doador em: <20%, 20-40%, 41-60%, 61-80% e >80%. A avaliação do desfecho principal foi através da função do enxerto renal estimada pelo CKD-EPI ao final do primeiro ano de transplante renal.

6.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na unidade de nefrologia do Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco (RHP).

6.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram analisados todos os pacientes submetidos a transplante renal no RHP no período de 1 de janeiro de 2014 a 31 de Dezembro de 2016.

6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

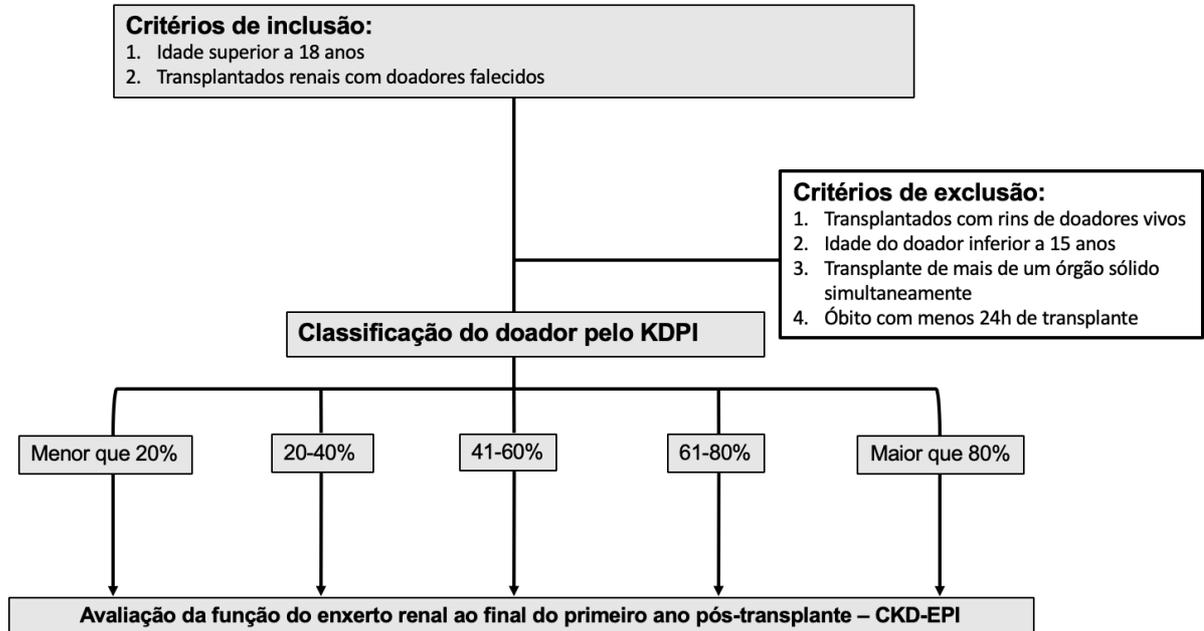
- I. Receptores de rim com idade superior a 18 anos
- II. Transplantes realizados com doador falecido

6.3.1 Critérios de Exclusão

- I. Pacientes transplantados com rins de doadores vivos
- II. Receptores que faleceram antes de completar 24 horas de transplante
- III. Rins provenientes de doadores com idade inferior a 15 anos
- IV. Pacientes submetidos a transplantes de mais de um órgão sólido ao mesmo tempo

6.4 FLUXOGRAMA

Figura 2 - Fluxograma do estudo



Fonte: o autor.

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

6.5 TIPO E PROCESSO DE AMOSTRAGEM

A amostra foi não probabilística por conveniência, selecionada através de consulta sequencial dos prontuários de todos os transplantes renais realizados entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2016 que atenderam aos critérios de inclusão.

6.6. DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS

Os termos e variáveis foram definidos conforme tabela 3.

Tabela 3 - Definição de termos e variáveis

Variável	Definição
KDPI	<i>Kidney Donor Profile Index</i> – Foram calculados os valores do KDPI através de calculadora disponível no site da <i>Organ Procurement and Transplantation Network Policies</i> (OPTN, 2017b).
Função renal	<i>Clearance</i> estimado de creatinina calculado através da fórmula do <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (CKD-EPI) (LEVEY; STEVENS, 2010).
Doador critério expandido	Doadores com idade superior a 60 anos ou entre 50 e 59 anos com 2 dos 3 seguintes critérios: alteração de função renal, caracterizada por creatinina do doador maior que 1,5mg/dl, histórico de hipertensão arterial e morte por acidente vascular encefálico.
Função retardada do enxerto	Receptores que necessitaram de terapia renal substitutiva (hemodiálise ou diálise peritoneal) durante a primeira semana após o transplante renal.
Tempo de isquemia fria	Tempo decorrido entre o início da perfusão do órgão no doador e o desclampamento da artéria renal no ato do transplante.
Rejeição comprovada por biópsia	Para análise de rejeição ao enxerto renal foram utilizados os critérios de BANFF, 2015 (LOUPY <i>et al.</i> , 2017).
Viremia por citomegalovírus	Reação de cadeia de polimerase (PCR) para Citomegalovírus (CMV) igual ou superior a 2.000 cópias com necessidade de internamento para tratamento com ganciclovir injetável.

6.6.1 Variável dependente

Variável dependente definida como consta na tabela 4.

Tabela 4 - Variável dependente

Variável	Definição	Categorização
Função do enxerto renal	Resultado do <i>clearance</i> de creatinina calculado através do <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (CKD-EPI).	Variável contínua (ml/min/1,73m ²) avaliada através da dosagem de creatinina do receptor disponível em prontuário.

6.6.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes, com suas respectivas definições e categorizações, estão listadas na tabela 5

Tabela 5 - Variáveis independentes

Variável	Definição	Categorização
KDPI	Cálculo realizado para avaliação do doador renal falecido realizado através do uso de calculadora disponível no site da OPTN (https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/).	Variável contínua (0-100%) e categorizada como: <20%: 1 20-40%: 2 41-60%: 3 61-80%: 4 >80%: 5
Idade do doador	Idade registrada no documento fornecido pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT) no momento da captação.	Variável contínua (15-99 anos)
Sexo do doador	Definido a partir de dados que constam no documento fornecido pelo SNT no momento da captação.	Variável dicotômica: Masculino Feminino
Tipo de doador	Definição entre doador padrão ou critério expandido	Variável dicotômica: Doador padrão Doador critério expandido
Índice de massa corpórea (IMC) do doador	Calculado através da divisão do peso em quilogramas (kg) pela altura em metros (m) ao quadrado (NUTTALL, 2015)	Variável contínua (kg/m ²)
Hipertensão arterial sistêmica no doador	Definida a partir de dados que constam no documento fornecido pelo SNT no momento da captação.	Variável dicotômica: Não Sim
Diabetes <i>mellitus</i> no doador	Definida a partir de dados que constam no documento	Variável dicotômica: Não

	fornecido pelo SNT no momento da captação.	Sim
Causa <i>mortis</i> do doador	Definida a partir de dados que constam no documento fornecido pelo SNT no momento da captação.	Variável categorizada como: Traumatismo crânio-encefálico Acidente vascular encefálico Hipóxia Tumor de sistema nervoso central Outros
Creatinina final do doador	Definida como a última dosagem de creatinina disponível no documento fornecido pelo SNT no momento da captação.	Variável contínua (mg/dL)
Idade do receptor	Calculada a partir da data de nascimento que consta no registro do paciente no RHP no dia do transplante renal.	Variável contínua (18-99 anos)
Sexo do receptor	Definida a partir de dados que constam no prontuário eletrônico do paciente.	Variável dicotômica: Masculino Feminino
Doença renal de base do receptor	Definida como doença de base que ocasionou o início de hemodiálise ou diálise peritoneal no receptor. Dado será obtido a partir de registro no prontuário do paciente.	Variável qualitativa, categorizada como: Nefrosesclerose hipertensiva Nefropatia diabética Doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) Glomerulonefrite crônica Etiologia indeterminada Outras causas
Tempo de terapia renal substitutiva	Tempo em meses de diálise (hemodiálise e/ou diálise peritoneal) realizados previamente ao transplante renal.	Variável contínua (meses)
Compatibilidade HLA	Definida pela contagem das diferenças (<i>mismatches</i>) no	Variável ordinal: 0-6 <i>mismatches</i>

	sistema HLA do doador e receptor (A/B/DR)	
Painel de reatividade de anticorpos (PRA) do receptor (classe 1 e classe 2)	Cálculo em percentual que define o grau de sensibilidade do receptor contra antígenos HLA da população, considerando-se o percentual de indivíduos contra os quais identificam-se anticorpos. Avaliado por painel de antígenos HLA em fase sólida em plataforma <i>Luminex</i> , considerando-se os valores para classe 1 e classe 2	Variável categorizada, para cada classe, como: PRA=0% PRA>0%
Presença de anticorpos doador específico (DSA)	Presença de anticorpos dirigidos contra o sistema HLA do doador. Avaliados pela técnica do <i>single antigen</i> com valores superiores a 1.500 mfi.	Variável dicotômica: Não Sim
Sorologia para citomegalovírus (CMV)	Teste sorológico realizado no par doador/receptor antes do transplante renal (avaliação de imunoglobulinas de classe IgG contra o CMV)	Variável categorizada como: Doador IgG CMV negativo/ Receptor IgG CMV negativo Doador IgG CMV negativo/ Receptor IgG CMV positivo Doador IgG CMV positivo/ Receptor IgG CMV negativo Doador IgG CMV positivo/ Receptor IgG CMV positivo
Tempo de isquemia fria (TIF)	Tempo decorrido entre o início da perfusão do órgão no doador e o desclameamento da artéria renal no ato do transplante.	Variável contínua (horas)
Uso de perfusão pulsátil	Uso ou não de perfusão pulsátil na conservação do órgão antes do transplante renal.	Variável dicotômica: Não Sim
Tempo de internamento hospitalar	Número de dias decorrente entre a realização do	Variável contínua (dias)

	transplante renal e a primeira alta hospitalar.	
Função retardada do enxerto (DGF)	Necessidade de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) durante a primeira semana após o transplante renal	Variável dicotômica: Não Sim
Tempo de DGF	Tempo decorrido entre o transplante renal e a última diálise dos receptores.	Variável contínua (dias)
Disfunção primária do enxerto renal	Persistência em diálise após o transplante ou rim não-funcionante (permanência em terapia dialítica sem ter recuperado a função do enxerto renal).	Variável dicotômica: Ausente Presente
Tempo de disfunção primária do enxerto renal	Tempo decorrido entre o transplante renal e a definição de disfunção primária do enxerto	Variável contínua (dias)
Terapia de indução	Medicamento utilizado para indução de imunossupressão no momento do transplante renal	Variável categorizada como: Basiliximab Thymoglobulina
Imunossupressão inicial	Regime de medicamentos imunossupressores prescritos na alta hospitalar após o transplante renal	Variável categorizada como: Esquema 1: Tacrolimus + Inibidor da <i>mammalian target of rapamycin</i> (mTor) (Everolimus ou Sirolimus) + Prednisona Esquema 2: Tacrolimus + Micofenolato de Sódio + Prednisona Esquema 3: Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona Outros
Rejeição comprovada por biópsia (RCB)	Definida pelos critérios de Banff após realização de biópsia renal durante o primeiro ano de transplante	Variável dicotômica: Ausente Presente

Viremia por citomegalovírus	Definida como presença de PCR para CMV igual ou superior a 2.000 cópias com necessidade de internamento para tratamento com ganciclovir injetável.	Variável dicotômica: Ausente Presente
Creatinina do receptor ao final do primeiro ano	Definida como medida da creatinina sérica registrada em prontuário ao final do primeiro ano de transplante.	Variável contínua (mg/dl)
Perda da função do enxerto renal	Definida como perda da função do enxerto renal com necessidade de retorno para terapia dialítica.	Variável dicotômica: Não Sim
Tempo até a perda de função do enxerto renal no primeiro ano	Definido como tempo decorrido entre a realização do transplante e a perda da função do enxerto com necessidade de retorno para terapia dialítica.	Variável contínua (dias)
Óbito	Óbito por qualquer causa ocorrido após o transplante renal.	Variável dicotômica: Não Sim

6.7 ETAPAS E MÉTODOS DE COLETA DE DADOS

- Etapa 1: Foram listados todos os transplantes renais com doadores falecidos realizados no RHP entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de Dezembro de 2016.
- Etapa 2: Os prontuários foram acessados eletronicamente via sistema de informação próprio do RHP, sendo coletadas as informações relativas a cada paciente transplantado. As informações relacionadas ao doador, necessárias ao cálculo do KDPI foram coletadas dos arquivos de transplantes renais localizado em setor específico do hospital. Informações adicionais foram avaliadas através de pesquisa no site do Sistema Nacional de Transplantes – SNT (<https://snt.saude.gov.br/>), no site do EpViX (<https://www.epvix.com.br/#>) que reúne dados sobre aspectos imunológicos dos transplantes renais realizados no RHP e através de consulta a dados da central estadual de

transplantes de Pernambuco (CET-PE). Todas as informações foram analisadas pelo pesquisador principal da pesquisa

6.7.1 Instrumentos de Medida e sua Confiabilidade – Aferições

A avaliação da função do enxerto renal através da taxa de filtração glomerular (TFG) medida no sangue e na urina de 24h não é exame de rotina solicitado no serviço de transplantes do RHP, além de estar sujeita a variações na coleta de todo o volume urinário em 24h. Entretanto, através do uso dos valores da creatinina sérica consegue-se estimar a taxa de filtração glomerular com segurança e acurácia. Foi utilizada neste estudo o cálculo da taxa de filtração glomerular através do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* – CKD-EPI (KDIGO, 2013; LEVEY; STEVENS, 2010) que é uma equação derivada do estudo do MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) que foi baseada no *clearance* de iotalamato-1125, considerado padrão ouro (LEVEY *et al.*, 1999).

Os valores do *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) foram calculados através de calculadora disponível no site da *Organ Procurement and Transplantation Network Policies* (OPTN, 2017b).

Na avaliação da infecção por CMV foram utilizados os números de cópias do vírus em amostra isolada de sangue através da técnica de *real time PCR*.

As biópsias renais foram analisadas por nefropatologistas e classificadas de acordo com as categorizações de Banff (LOUPY *et al.*, 2017).

6.8 PLANO DE TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Todos os dados foram inseridos e armazenados em planilhas no Microsoft Excel 16.20 (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*). Foi utilizado computador pessoal do pesquisador principal para a entrada de dados. Ao término, todos os dados registrados foram checados e confirmados afim de minimizar erros de coleta.

6.8.1 Métodos Estatísticos para Análise de Dados

O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para análise das variáveis quantitativas. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para verificar a existência de associação foram utilizados o teste Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. Para comparação dos 5 grupos, foi utilizado o ANOVA com Post Hoc de Tukey (distribuição normal) e Kruskal Wallis com comparação múltipla de Dunn's (Sidak)(não normal). Para compor o modelo, após utilizar-se os testes de Qui-Quadrado, t de *Student* e Mann-Whitney, levaram-se em consideração as variáveis que obtiveram significância $\leq 0,20$ na análise bivariada, com Regressão Logística sendo realizada pelo método de ENTER. Para verificar interseção entre os pontos de sensibilidade e especificidade foi feita uma curva ROC. A correlação de *Spearman* foi utilizada para verificar a associação entre variáveis contínuas. Para estimar as curvas de sobrevivência foi utilizada técnica não-paramétrica de Kaplan-Meier e comparação entre os grupos foi realizada utilizando-se o Log Rank (Mantel-Cox). Os resultados estão apresentados em forma de tabela e/ou gráficos, com suas respectivas frequências absoluta e relativa. Para análise dos dados foram utilizados os softwares *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 13.0* para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), o *Statistical Software for Data Science (STATA/SE) 12.0* (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) e o Excel 2010 (*Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA*). Para todos os resultados foi respeitado o intervalo de confiança (IC) de 95% com o valor de $p < 0,05$ sendo considerado como estatisticamente significativo.

6.9 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto seguiu os princípios que regem o Código de Ética Médica e as normas vigentes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), criada pela resolução do Conselho Nacional de Saúde de número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), seguindo os princípios da declaração de Helsinque para pesquisa em Humanos.

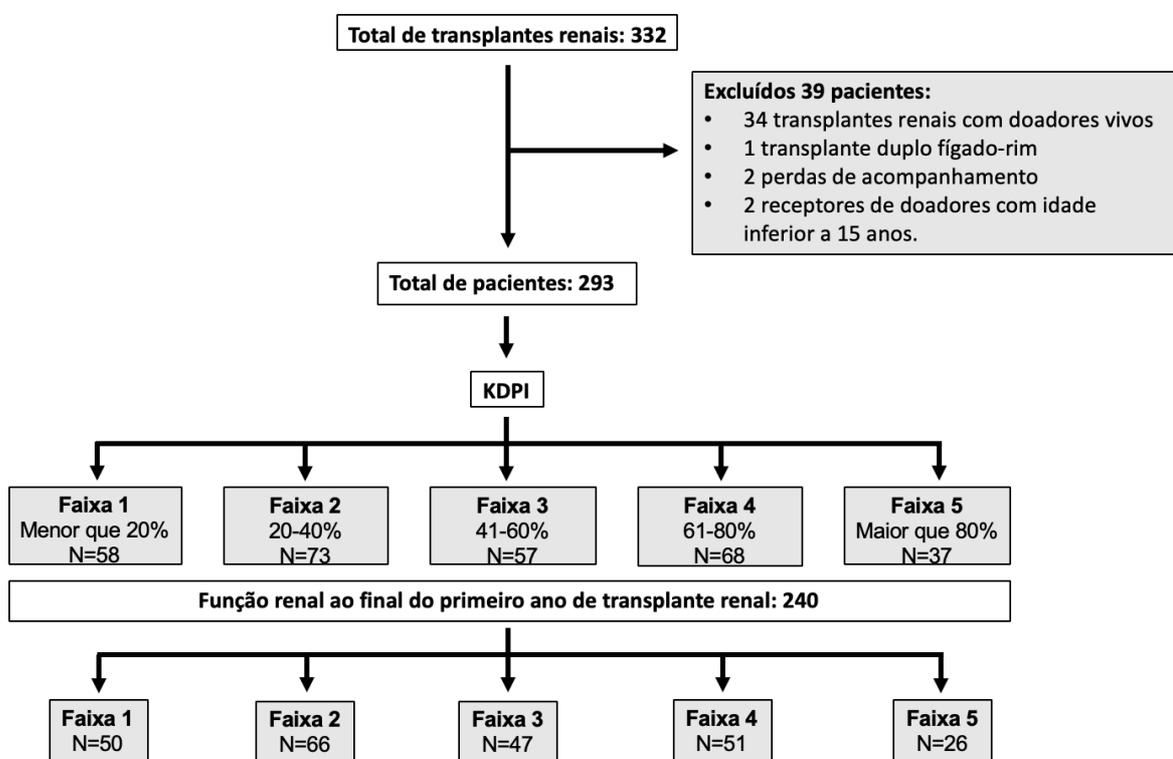
Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE após a assinatura de carta de anuência da diretora clínica do Real Hospital Português sob o número CAAE: 83210018.6.0000.5208 (Anexo D).

Os dados estão armazenados em arquivos no computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador principal no endereço Rua Barão de Itamaracá, 460, apartamento 2001, bairro do Espinheiro, Recife, Pernambuco, CEP 52020-070 e serão mantidos pelo período de mínimo 5 anos.

7 RESULTADOS

Foram realizados 332 transplantes renais no RHP durante o período do estudo. Destes, foram excluídos 39 pacientes: 34 transplantes renais com doadores vivos, 01 transplante duplo fígado-rim, 02 perdas de acompanhamento e 02 receptores cujos doadores tinham idade inferior a 15 anos. Deste modo, 293 pacientes atenderam aos critérios de inclusão do estudo e 240 atingiram o desfecho primário (figura 3).

Figura 3 - Amostra de pacientes



Fonte: o autor.

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*

N: Número de pacientes

As características dos doadores renais falecidos estão demonstradas na tabela 6. A maioria dos rins doados 180 (61,4%) eram do sexo masculino com predomínio em todas as faixas do KDPI, exceto na faixa 4, na qual encontramos 44 (64,7%) doadores do sexo feminino ($p < 0,001$). A idade média, em anos, do doador foi maior quanto mais elevado o KDPI: Faixa 1: $21,6 \pm 4,2$; Faixa 2: $31,6 \pm 7,9$; Faixa 3: $42,2 \pm 6,8$; Faixa 4: $50,5 \pm 6,3$; Faixa 5: $58,8 \pm 4,4$ ($p < 0,001$).

Tabela 6 - Características dos doadores renais falecidos distribuídos nas faixas do KDPI

Variáveis	Faixas					p-valor
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Sexo - n (%)						
Masculino	51 (87,9)	55 (75,3)	30 (52,6)	24 (35,3)	20 (54,1)	< 0,001 *
Feminino	7 (12,1)	18 (24,7)	27 (47,4)	44 (64,7)	17 (45,9)	
Idade (anos)						
Média ± DP	21,6 ± 4,2	31,6 ± 7,9 ^A	42,2 ± 6,8 ^{AB}	50,5 ± 6,3 ^{ABC}	58,8 ± 4,4 ^{ABCD}	< 0,001 ¥
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)						
Média ± DP	24,2 ± 2,2	25,8 ± 3,6	25,5 ± 2,7	27,0 ± 3,7 ^A	26,0 ± 3,8 ^A	< 0,001 ¥
Hipertensão Arterial Sistêmica - n (%)						
Sim	0 (0,0)	4 (9,8)	10 (33,3)	23 (63,9)	19 (73,1)	< 0,001 *
Não	43 (100,0)	37 (90,2)	20 (66,7)	13 (36,1)	7 (26,9)	
Diabetes mellitus - n (%)						
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	2 (6,7)	0,058 **
Não	45 (100,0)	57 (100,0)	35 (100,0)	42 (97,7)	28 (93,3)	
Causa Mortis - n (%)						
Traumatismo crânio-encefálico	57 (98,3)	53 (72,7)	19 (33,3)	8 (11,8)	6 (16,2)	< 0,001 **
Acidente vascular encefálico	0 (0,0)	12 (16,4)	33 (57,9)	57 (83,8)	31 (83,8)	
Hipóxia	0 (0,0)	5 (6,8)	2 (3,5)	2 (2,9)	0 (0,0)	
Tumor de Sistema Nervoso Central	0 (0,0)	1 (1,4)	2 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Outros	1 (1,7)	2 (2,7)	1 (1,8)	1 (1,5)	0 (0,0)	
Creatinina Final (mg/dl)						
Média ± DP	0,9 ± 0,4	1,6 ± 1,1 ^A	1,6 ± 1,3 ^A	1,5 ± 0,8 ^A	1,7 ± 0,9 ^A	< 0,001 ¥
Tempo de isquemia fria (horas)						
Média ± DP	19,8 ± 5,9	22,9 ± 8,6	24,0 ± 8,5	25,8 ± 9,2 ^A	25,4 ± 10,2 ^A	0,004 ¥
Perfusão - n (%)						
Máquina de perfusão	2 (3,4)	12 (16,4)	10 (17,5)	23 (33,8)	11 (29,7)	< 0,001 *
Estática	56 (96,6)	61 (83,6)	47 (82,5)	45 (66,2)	26 (70,3)	

(*) Qui-Quadrado (***) Exato de Fisher (¥) Kruskal-Wallis

(A) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “<20%”; (B) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “20-40%”; (C) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “41-60%”; (D) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “61-80%”

N: Número de pacientes; DP: Desvio padrão; KDPI: *Kidney Donor Profile Index*.

A prevalência de HAS foi mais elevada quanto mais alto o valor do KDPI, variando de 0% na faixa 1 até 73,1% na faixa 5 ($p < 0,001$). As principais causas de óbito entre os doadores foram TCE (48,8%) e AVC (45,4%). O TCE foi mais frequente entre os com KDPI mais baixo (Faixa 1: 98,3% Faixa 2: 72,7% Faixa 3: 33,3%; Faixa 4: 11,8%; Faixa 5: 16,2% - $p < 0,001$), e o AVC foi mais comum quanto mais elevado o valor do KDPI de 0% na Faixa 1 a 83,8% na Faixa 5 ($p < 0,001$).

A creatinina final média do doador foi menor na faixa 1 do KDPI (0,9 mg/dl \pm 0,4, $p < 0,001$), não diferindo entre as demais faixas. O tempo de isquemia fria (TIF) médio foi de 23,47 \pm 8,7 horas e foi menor na faixa 1 do KDPI (19,8 \pm 5,9 horas) quando comparados com as demais faixas ($p = 0,004$). Houve predomínio do uso de perfusão pulsátil nas faixas mais elevadas do KDPI ($p < 0,001$).

Em relação aos receptores, a amostra foi constituída por 191 (65,2%) pacientes do sexo masculino, não havendo diferença entre os grupos ($p = 0,059$). A média de idade foi diferente entre as cinco faixas, sendo maior naqueles com KDPI $> 80\%$. O tempo médio de terapia renal substitutiva (TRS) entre os receptores foi de 65,1 \pm 46 meses, mais elevado no faixa 3 com 80,1 \pm 53,3 meses (a significância se deu em comparação com a faixa 4, $p = 0,049$).

O número de *mismatches* entre o sistema HLA do doador e do receptor foi mais elevado entre os pacientes das faixas 4 e 5 ($p < 0,001$). Em relação ao painel de reatividade de anticorpos (PRA), 247 (84,3%) pacientes tinham classe 1=0% e 266 (90,8%) classe 2=0%, valores não diferiram entre os grupos ($p = 0,536$). A sorologia IgG para CMV do par doador/receptor foi positiva em 192 (76,5%) transplantes, não diferindo entre os grupos ($p = 0,464$). A indução da imunossupressão foi feita com thymoglobulina em 264 (90,1%) pacientes e não diferiu entre os grupos ($p = 0,138$). Observou-se que a imunossupressão inicial foi semelhante entre os grupos, com uso de tacrolimus, inibidores da m-TOR e prednisona em 184 (62,8%) pacientes. Ver tabela 7.

Tabela 7 - Características dos receptores distribuídos nas faixas do KDPI (Continua)

Variáveis	Faixas					p-valor
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Sexo - n (%)						
Masculino	43 (74,1)	38 (52,1)	41 (71,9)	46 (67,6)	23 (62,2)	0,059 *
Feminino	15 (25,9)	35 (47,9)	16 (28,1)	22 (32,4)	14 (37,8)	
Idade						
Média ± DP	39,9 ± 11,9	43,9 ± 10,5	44,8 ± 11,9	50,2 ± 12,4 ^{AB}	55,6 ± 7,5 ^{ABC}	< 0,001 \$
Tempo de TRS						
Média ± DP	60,9 ± 51,6	65,8 ± 42,5	80,1 ± 53,3	55,2 ± 37,6 ^C	65,8 ± 41,5	0,049 ¥
Doença de Base - n (%)						
Hipertensão Arterial Sistêmica	4 (6,9)	9 (12,3)	3 (5,3)	10 (14,7)	6 (16,2)	0,128 **
<i>Diabetes mellitus</i>	7 (12,1)	9 (12,3)	8 (14,0)	15 (22,1)	10 (27,0)	
Glomerulonefrite Crônica	8 (13,8)	12 (16,4)	7 (12,3)	5 (7,4)	0 (0,0)	
DRPAD	2 (3,4)	2 (2,7)	5 (8,8)	4 (5,9)	4 (10,8)	
Outros	6 (10,3)	3 (4,1)	4 (7,0)	4 (5,9)	3 (8,1)	
Indeterminada	31 (53,5)	38 (52,2)	30 (52,6)	30 (44,0)	14 (37,9)	
Número de Mismatches						
Média ± DP	3,3 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,1 ± 1,1	3,8 ± 1,3 ^C	4,1 ± 1,1 ^{ABC}	< 0,001 ¥
PRA I - n (%)						
0%	46 (79,3)	61 (83,6)	50 (87,7)	59 (86,8)	31 (83,8)	0,746 *
>0%	12 (20,7)	12 (16,4)	7 (12,3)	9 (13,2)	6 (16,2)	
PRA II - n (%)						
0%	51 (87,9)	64 (87,7)	54 (94,7)	62 (91,2)	35 (94,6)	0,536 *
>0%	7 (12,1)	9 (12,3)	3 (5,3)	6 (8,8)	2 (5,4)	
DSA - n (%)						
Sim	3 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (16,7)	0,776 **
Não	12 (80,0)	15 (88,2)	8 (100,0)	10 (90,9)	5 (83,3)	
CMV-Sorologias - n (%)						
D-/R-	0 (0,0)	3 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,464 **
D-/R+	9 (18,8)	6 (8,7)	6 (12,8)	6 (9,8)	4 (15,4)	
D+/R-	4 (8,3)	11 (15,9)	3 (6,4)	5 (8,2)	1 (3,8)	
D+/R+	35 (72,9)	49 (71,1)	37 (78,7)	50 (82,0)	21 (80,8)	
Indução - n (%)						
Basiliximab	5 (8,6)	9 (12,3)	9 (15,8)	6 (8,8)	0 (0,0)	0,138 *
Thymoglobulina	53 (91,4)	64 (87,7)	48 (84,2)	62 (91,2)	37 (100,0)	

Tabela 7 - Características dos receptores distribuídos nas faixas do KDPI (conclusão)

Variáveis	Faixas					p-valor
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Imunossupressão inicial - n (%)						
Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona	5 (8,6)	9 (12,3)	7 (12,3)	5 (7,4)	0 (0,0)	0,325 *
Tacrolimus + IMTOR + Prednisona	35 (60,4)	43 (58,9)	40 (70,2)	42 (61,7)	24 (64,9)	
Tacrolimus + MYF + Prednisona	18 (31,0)	21 (28,8)	10 (17,5)	21 (30,9)	13 (35,1)	

(*) Qui-Quadrado (**) Exato de Fisher (S) ANOVA (¥) Kruskal-Wallis

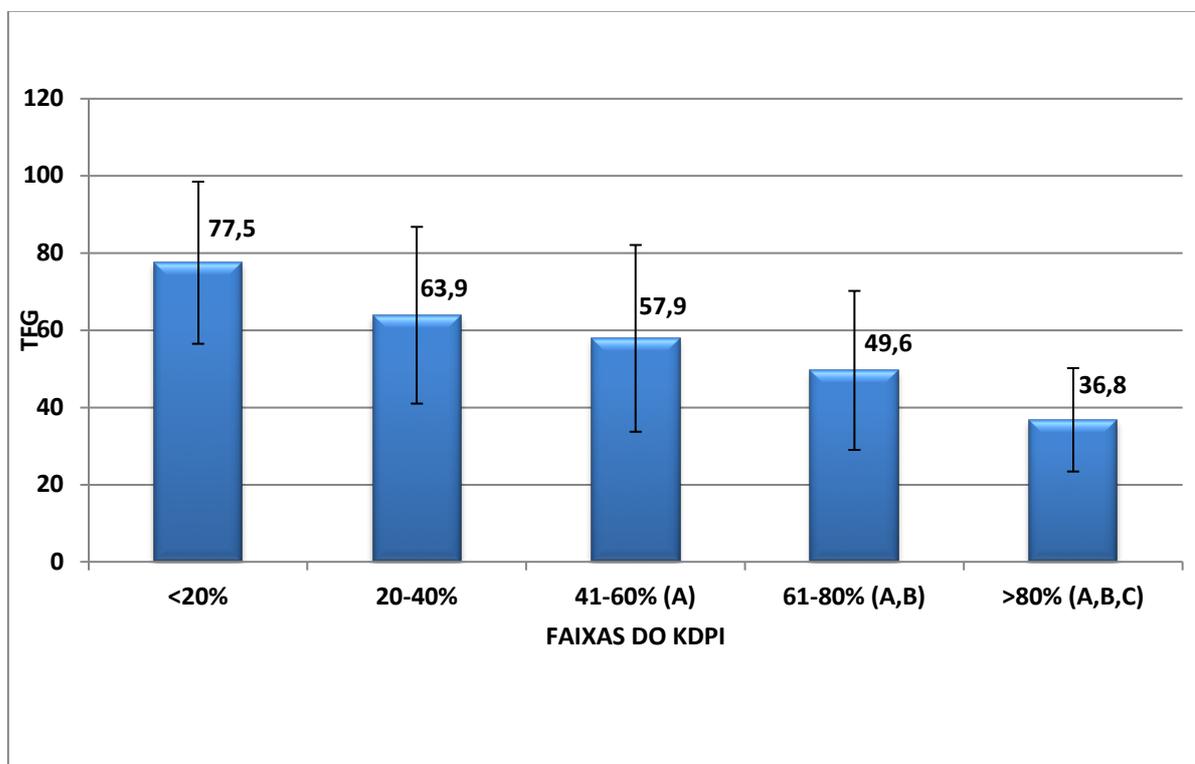
(A) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “<20%”; (B) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “20-40%”; (C) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “41-60%”; (D) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “61-80%”

DP: Desvio Padrão; N: Número; TRS: Terapia Renal Substitutiva; Doença Renal Policística Autossômica Dominante; PRA: Painei de Reatividade de Anticorpos; DSA: Anticorpo Doador Específico; CMV: Citomegalovírus; IMTOR: Inibidores da *Mammalian Target of Rapamycin*; MYF: Micofenolato de Sódio; D: Doador; R: Receptor

7.1 ANÁLISE DA FUNÇÃO RENAL DO RECEPTOR AO FINAL DO PRIMEIRO ANO DE TRANSPLANTE RENAL

O valor médio da creatinina do receptor (em mg/dl) ao final do primeiro ano de transplante foi mais elevado quanto maior foi o valor do KDPI, distribuídos nas faixas: Faixa 1: $1,2 \pm 0,4$; Faixa 2: $1,4 \pm 0,6$; Faixa 3: $1,6 \pm 0,8$; Faixa 4: $1,7 \pm 0,7$; Faixa 5: $2,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). O *clearance* de creatinina médio (em ml/min/1,73m²) para todos os transplantes foi $59,57 \pm 24,56$ e foi diferente entre os grupos, sendo maior naqueles pacientes classificados nas faixas de menor valor do KDPI (gráfico 4): Faixa 1: $77,5 \pm 21$; Faixa 2: $63,9 \pm 22,9$; Faixa 3: $57,9 \pm 24,2$; Faixa 4: $49,6 \pm 20,6$; Faixa 5: $36,8 \pm 13,4$ ($p < 0,001$). Ver tabela 8.

Gráfico 4 - Média do clearance estimado de creatinina ao final do primeiro ano de transplante



p-valor $< 0,05$ (ANOVA)

(A) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “<20%”; (B) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “20-40%”; (C) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “41-60%”

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; TFG: Taxa de Filtração Glomerular calculada através do CKD-EPI.

Tabela 8 - Valor da creatinina sérica e da TFG do receptor ao final do primeiro ano de transplante distribuídas nas faixas do KDPI

Variáveis	Faixas (N)				p-valor
	1 (50) <20%	2 (66) 20-40%	3 (47) 41-60%	4 (51) 61-80%	
TFG (ml/min/1,73m²)					
Média ± DP	77,5 ± 21,0	63,9 ± 22,9	57,9 ± 24,2 ^A	49,6 ± 20,6 ^{AB}	36,8 ± 13,4 ^{ABC}
Creatinina sérica (mg/dl)					
Média ± DP	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,8 ^A	1,7 ± 0,7 ^{AB}	2,0 ± 0,6 ^{ABC}

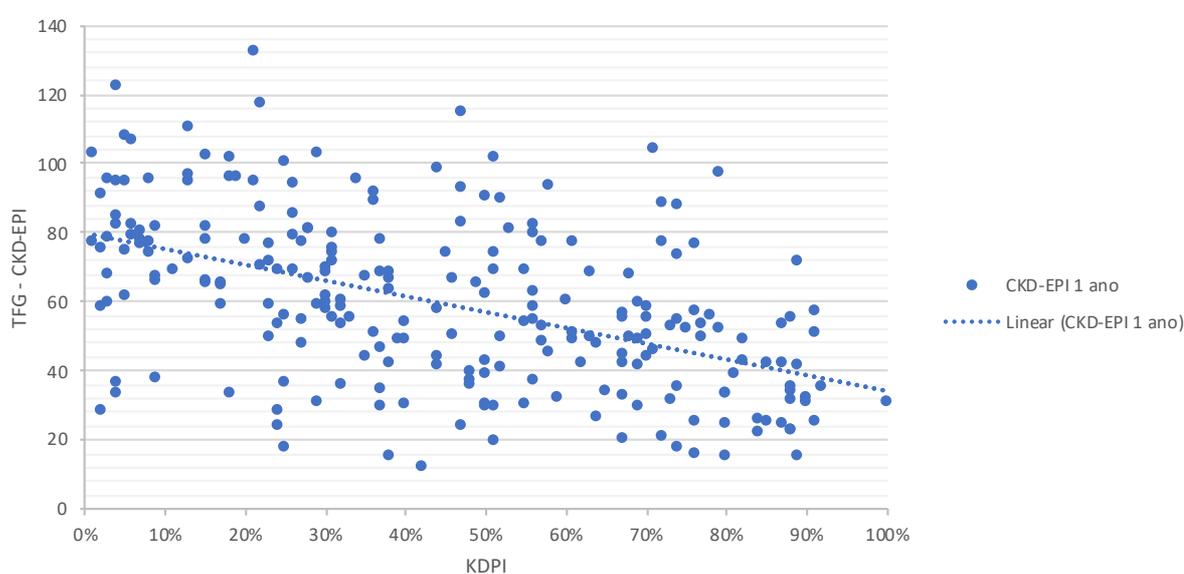
(§) ANOVA (¥) Kruskal-Wallis

(A) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “<20%”; (B) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “20-40%”; (C) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “41-60%”; (D) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “61-80%”

TFG: Taxa de Filtração Glomerular; KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; DP: Desvio Padrão; N: número de pacientes

Houve correlação linear entre os valores do KDPI e da TFG estimada ao final do primeiro ano de transplante renal. Quanto mais elevado o valor do KDPI, menor o *clearance* de creatinina (coeficiente de correlação de *Spearman*: -0,513). Ver gráfico 5.

Gráfico 5 – Correlação linear entre a TFG ao final de primeiro ano de transplante renal e os valores do KDPI



Correlação linear ($R = -0,513$): $R^2 = 0,2504$. $\text{CKD-EPI 1 ano} = 80,067 - 0,459(\text{KDPI})$.
 KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; TFG: Taxa de Filtração Glomerular calculada através do CKD-EPI.

Ao final do primeiro ano de transplante encontrou-se uma incidência crescente de pacientes com *clearance* de creatinina menor que $30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ (tabela 8) entre as faixas analisadas do KDPI: Faixa 1: 2,0% Faixa 2: 7,6% Faixa 3: 10,6%; Faixa 4: 17,6%; Faixa 5: 30,8% ($p=0,002$). O inverso ocorreu quando a análise foi com o *clearance* de creatinina acima de $60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$: Faixa 1: 84,0% Faixa 2: 54,5% Faixa 3: 44,7%; Faixa 4: 19,6%; Faixa 5: 3,8% ($p<0,001$). Tabela 9.

Tabela 9 - Frequências de clearance de creatinina $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ e $>60\text{ml/min/1,73m}^2$ ao final do primeiro de transplante, distribuídas nas faixas do KDPI.

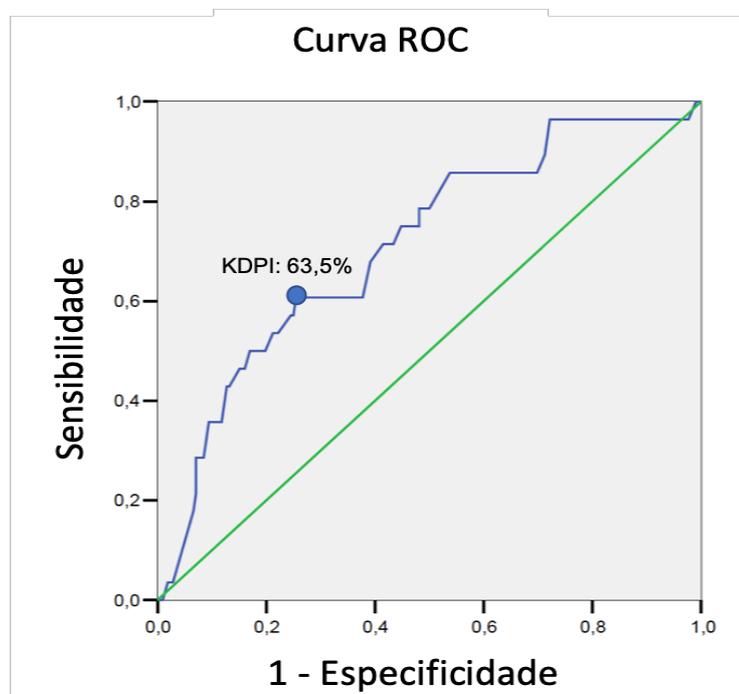
Variáveis	Faixas					p-valor
	1 <20% n (%)	2 20-40% n (%)	3 41-60% n (%)	4 61-80% n (%)	5 >81% n (%)	
TFG $<30\text{ ml/min/1,73m}^2$						
Sim	1 (2,0)	5 (7,6)	5 (10,6)	9 (17,6)	8 (30,8)	0,002 *
Não	49 (98,0)	61 (92,4)	42 (89,4)	42 (82,4)	18 (69,2)	
TFG $>60\text{ ml/min/1,73m}^2$						
Sim	42 (84,0)	36 (54,5)	21 (44,7)	10 (19,6)	1 (3,8)	< 0,001 *
Não	8 (16,0)	30 (45,5)	26 (55,3)	41 (80,4)	25 (96,2)	

(*) Qui-Quadrado

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; TFG: Taxa de Filtração Glomerular calculada através do CKD-EPI; N: Número de pacientes.

Valores de KDPI acima de 63,5% foram associados a TFG menor que 30ml/min/1,73m^2 (sensibilidade: 60,7%, especificidade: 74,5%, área sob a curva: 0,711, IC95%: 0,609-0,813) conforme gráfico 5.

Gráfico 6 - Curva ROC* para TFG 30ml/min/1,73m^2



Área sob a curva: 0,711; IC95%: 0,609-0,813

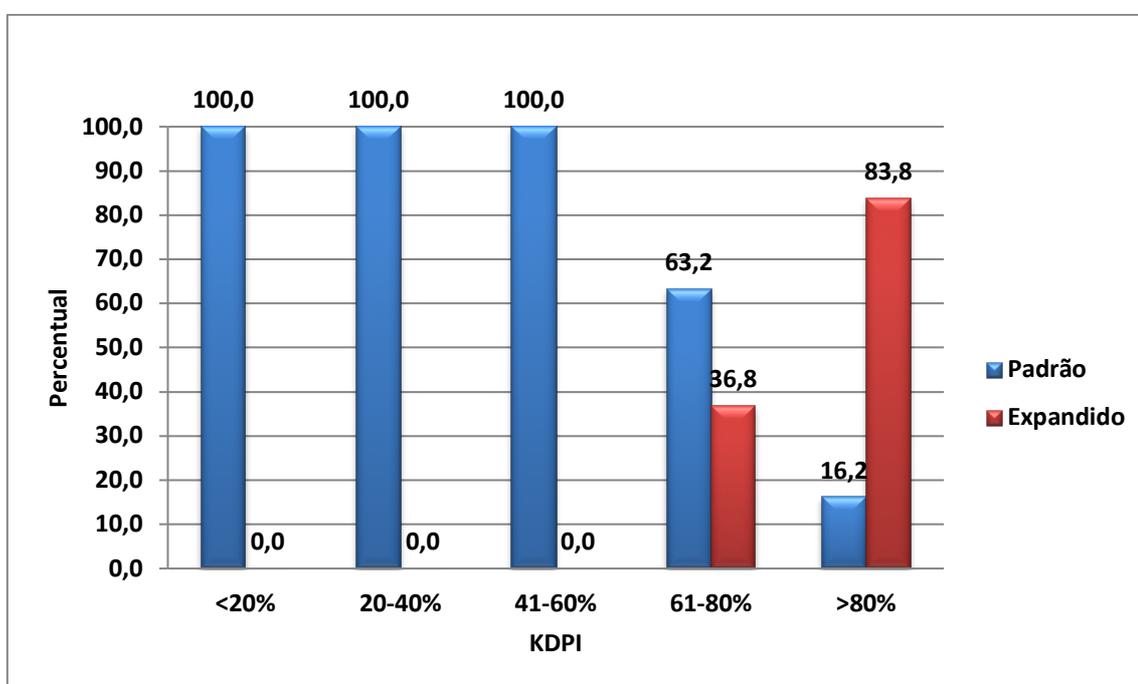
*Receiver Operating Characteristic

KDPI: Kidney Donor Profile Index

7.2 ANÁLISE DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Quando comparadas as duas classificações, critério padrão/expandido e KDPI, observou-se que os rins de doadores classificados como critério expandido só apareciam quando o KDPI era maior que 60% (gráfico 6). Entretanto, mesmo nas faixas mais elevadas do KDPI (>80%), havia 6 (16,2%) doadores classificados como padrão (tabela 10).

Gráfico 7 - Distribuição em percentual do tipo de doador nas faixas do KDPI



$p < 0,001$ (Qui-Quadrado)
KDPI: *Kidney Donor Profile Index*;

Tabela 10 - Distribuição do tipo de doador nas faixas do KDPI

Variáveis	Faixas					p-valor
	1 <20% n (%)	2 20-40% n (%)	3 41-60% n (%)	4 61-80% n (%)	5 >81% n (%)	
Tipo de Doador						
Padrão	58 (100,0)	73 (100,0)	57 (100,0)	43 (63,2)	6 (16,2)	< 0,001 *
Expandido	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (36,8)	31 (83,8)	

(*) Qui-Quadrado
KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; N: Número de pacientes.

Função retardada do enxerto renal foi encontrada em 231 (88,5%) pacientes da amostra e não houve diferença entre os grupos ($p=0,10$). Porém, quando analisado o

tempo médio de DGF, o menor tempo para recuperação da função do enxerto renal foi observado quando o KDPI era menor que 20% ($p < 0,001$).

Disfunção primária do enxerto renal foi mais prevalente nas faixas com KDPI acima de 60% ($p = 0,001$) sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando analisado o tempo para disfunção primária.

O tempo total de internamento foi mais elevado quando o valor do KDPI ficou acima de 41%: Faixa 1: $20,7 \pm 21,9$; Faixa 2: $20,7 \pm 10,4$; Faixa 3: $26,2 \pm 18,2$; Faixa 4: $30,8 \pm 27,4$; Faixa 5: $48,5 \pm 43,9$ ($p < 0,001$). Vide tabela 11.

Tabela 11 - Análise dos desfechos secundários

Variáveis	Faixas					p-valor
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
DGF - n(%)						
Sim	44 (80,0)	61 (85,9)	48 (92,3)	50 (94,3)	28 (93,3)	0,108 *
Não	11 (20,0)	10 (14,1)	4 (7,7)	3 (5,7)	2 (6,7)	
DGF-tempo (dias)						
Média ± DP	9,9 ± 13,3	13,4 ± 7,1 ^A	14,4 ± 12,8 ^A	15,4 ± 15,0 ^A	21,6 ± 15,6 ^A	< 0,001 ¥
Disfunção Primária – n(%)						
Sim	3 (5,2)	2 (2,7)	5 (8,8)	15 (22,1)	7 (18,9)	0,001 *
Não	55 (94,8)	71 (97,3)	52 (91,2)	53 (77,9)	30 (81,1)	
Tempo de disfunção primária (dias)						
Média ± DP	43,7 ± 48,8	5,5 ± 3,5	21,4 ± 40,6	40,1 ± 42,4	81,1 ± 36,4	0,115 ¥
Tempo de internamento (dias)						
Média ± DP	20,7 ± 21,9	20,7 ± 10,4	26,2 ± 18,2 ^A	30,8 ± 27,4 ^A	48,5 ± 43,9 ^{AB}	< 0,001 ¥

(*) Qui-Quadrado (**) Exato de Fisher (¥) Kruskal-Wallis

(A) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “<20%”; (B) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “20-40%”; (C) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “41-60%”; (D) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa “61-80%”

DGF: Função retardada do enxerto; N: Número de pacientes; DP: Desvio Padrão;

7.3 ANÁLISE DE MORBIDADE

A morbidade foi analisada através de dois parâmetros: viremia por citomegalovírus, com necessidade de internação para tratamento, e rejeição ao enxerto comprovada por biópsia (tabela 12).

A incidência de infecção por CMV na amostra foi de 33,4%, não diferindo entre os grupos analisados ($p=0,24$). Rejeição ao enxerto comprovada por biópsia ocorreu em 75 (25,6%) pacientes e foi mais prevalente naqueles com KDPI acima de 80% (45,9%, $p=0,03$).

Tabela 12 - Análise dos eventos relacionados a morbidade

Variáveis	Faixa					p-valor
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >81%	
CMV Infecção - n(%)						
Sim	13 (22,4)	29 (39,7)	17 (29,8)	25 (36,8)	14 (37,8)	0,243 *
Não	45 (77,6)	44 (60,3)	40 (70,2)	43 (63,2)	23 (62,2)	
Rejeição comprovada por biópsia - n(%)						
Sim	12 (20,7)	14 (19,2)	15 (26,3)	17 (25,0)	17 (45,9)	0,034 *
Não	46 (79,3)	59 (80,8)	42 (73,7)	51 (75,0)	20 (54,1)	

(*) Qui-Quadrado

CMV: Citomegalovírus; N: Número de pacientes.

7.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL

A frequência de perda da função do enxerto renal foi de 18,1% e variou significativamente entre as faixas do KDPI. O tempo para a perda do enxerto renal foi significativamente menor na Faixa 4 ($40,9 \pm 39,8$ dias) quando comparada com os demais grupos ($p=0,010$). (tabela 13)

Tabela 13 - Perda da função do enxerto renal ao final do primeiro ano de transplante nas faixas do KDPI

Variáveis	Faixas					p-valor
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >81%	
Perda da função do enxerto - n(%)						
Sim	8 (13,8)	7 (9,6)	10 (17,5)	17 (25,0)	11 (29,7)	0,043 *
Não	50 (86,2)	66 (90,4)	47 (82,5)	51 (75,0)	26 (70,3)	
Tempo para perda da função do enxerto (dias)						
Média ± DP	150,8 ± 128,8	146,3 ± 105,8	67,6 ± 77,6	40,9 ± 39,8 ^{AB}	102,5 ± 74,9	0,010 \$

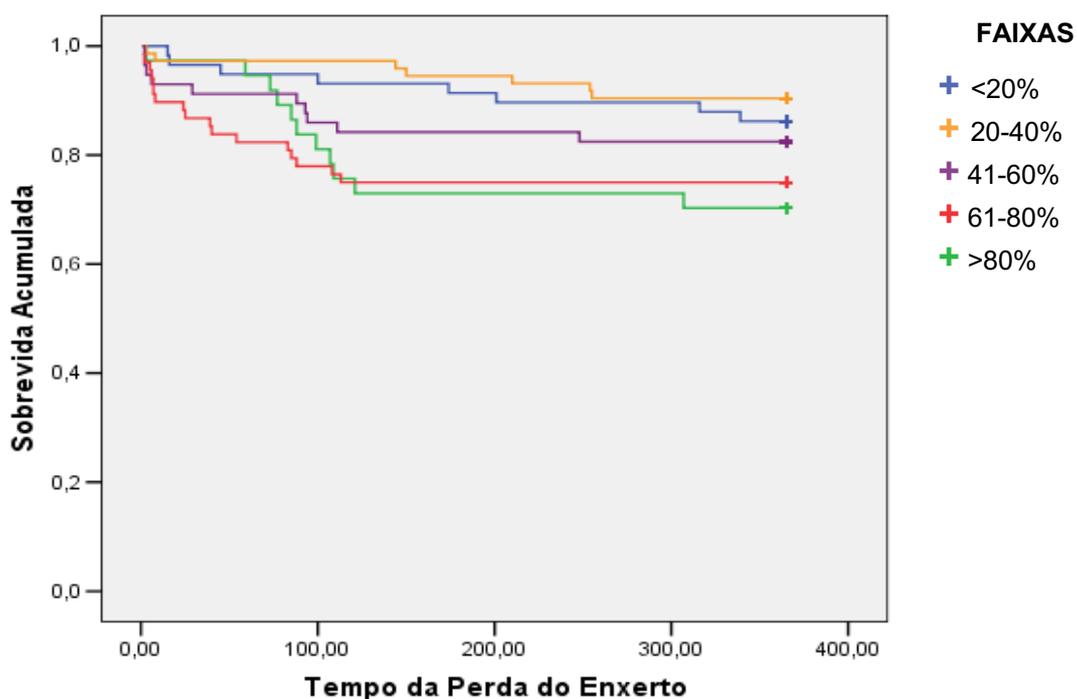
(*) Qui-Quadrado (\$) ANOVA

(A) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa "<20%"; (B) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa "20-40%"; (C) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa "41-60%"; (D) Diferença estatisticamente significativa em relação à faixa "61-80%".

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; N: Número de pacientes; DP: Desvio Padrão.

A curva de sobrevida do enxerto renal ao final do primeiro ano de transplante foi diferente entre os grupos e está representada no gráfico 7: Faixa 1: 86,2% Faixa 2: 90,4% Faixa 3: 82,5%; Faixa 4: 75%; Faixa 5: 70,3% ($p=0,033$).

Gráfico 8 - Comparação da sobrevida do enxerto renal nas faixas do KDPI



Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,033$
 Tempo da perda do enxerto renal em dias
 KDPI: *Kidney Donor Profile Index*

7.5. ANÁLISE DE SOBREVIDA DO PACIENTE

O percentual de óbitos ao final do primeiro ano de transplante foi de 4,8% e não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,33$), conforme consta na tabela 14.

Tabela 14 - Percentual de óbitos ao final do primeiro ano de transplante

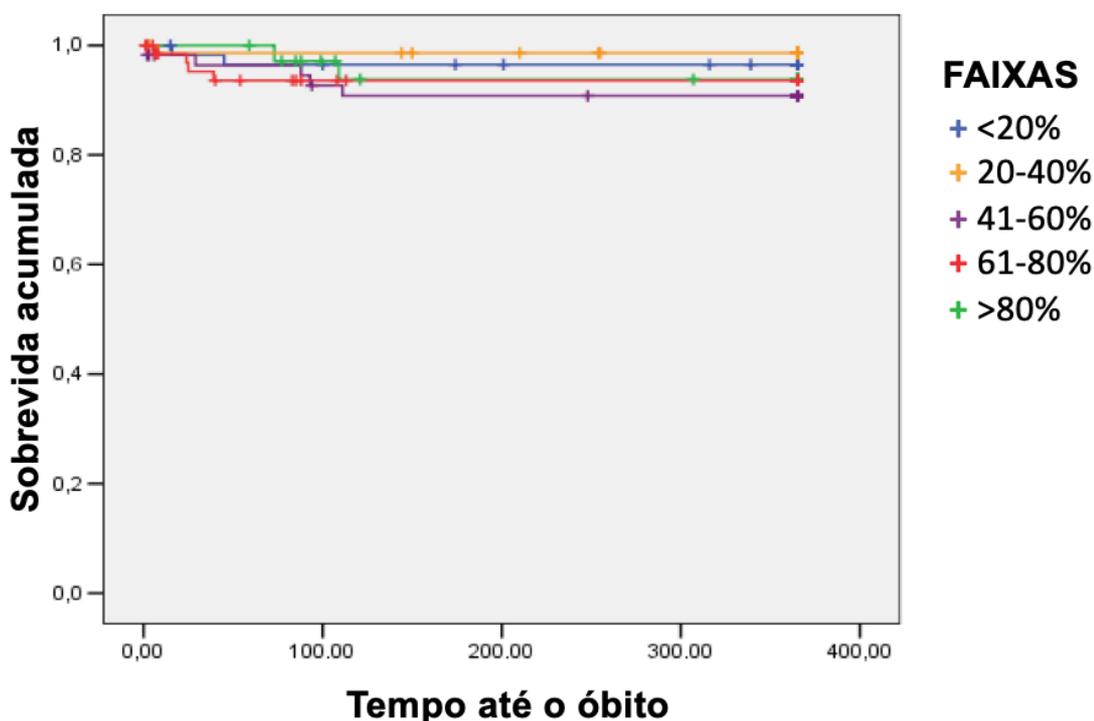
Variável	Faixas					p-valor
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Óbito - n(%)						
Sim	2 (3,4)	1 (1,4)	5 (8,8)	4 (5,9)	2 (5,4)	0,331 *
Não	56 (96,6)	72 (98,6)	52 (91,2)	64 (94,1)	35 (94,6)	

(*) Exato de Fisher

N: Número de pacientes;

A curva de sobrevida do paciente ao final do primeiro ano de transplante foi semelhante entre os grupos ($p=0,33$) e está representada no gráfico 8.

Gráfico 9 - Comparação da sobrevida do paciente ao final do primeiro ano de transplante renal nas faixas do KDPI



Log Rank (Mantel-Cox): $p=0,33$

Tempo para o óbito em dias

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*

7.6 ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES RELACIONADOS A PIOR FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL (CKD-EPI<30ml/min/1,73m²)

Entre as variáveis relacionados a pior função do enxerto renal (CKD-EPI<30ml/min/1,73m²), demonstradas nas tabelas 15 e 16, foram incluídas da análise bivariada: sexo do doador, IMC do doador, *causa mortis* do doador, tipo de doador (padrão ou expandido), valor do KDPI, faixas do KDPI, tempo de TRS prévia ao transplante (em meses), TIF (em horas), DGF, RCB e infecção por CMV.

Tabela 15 - Características dos doadores e do transplante em relação a taxa de filtração glomerular

Variáveis	TFG (ml/min/1,73m ²)		p-valor
	<30	>30	
Sexo - n (%)			
Masculino	12 (42,9)	141 (66,5)	0,014 *
Feminino	16 (57,1)	71 (33,5)	
Índice de Massa Corpórea - n (%)			
Normal (18-25 Kg/m ²)	16 (57,1)	99 (46,7)	0,195 *
Sobrepeso (25,1-30 Kg/m ²)	8 (28,6)	96 (45,3)	
Grau I (30,1-35 Kg/m ²)	3 (10,7)	14 (6,6)	
Grau II (35,1-40 Kg/m ²)	1 (3,6)	3 (1,4)	
Grau III (>40,1 Kg/m ²)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hipertensão Arterial Sistêmica - n (%)			
Sim	4 (26,7)	39 (30,5)	1,0 *
Não	11 (73,2)	89 (69,5)	
Diabetes mellitus - n (%)			
Sim	0 (0,0)	1 (0,6)	1,0 *
Não	22 (100,0)	154 (99,4)	
Causa Mortis - n (%)			
Traumatismo crânio-encefálico	9 (32,1)	116 (54,7)	0,055 *
Acidente vascular encefálico	16 (57,1)	84 (39,6)	
Hipóxia	3 (10,7)	6 (2,8)	
Tumor de Sistema Nervoso Central	0 (0,0)	1 (0,5)	
Outros	0 (0,0)	5 (2,4)	
Creatinina Final (mg/dl)			
Média ± DP	1,3 ± 0,8	1,4 ± 0,9	0,495 ¥
Tempo de isquemia fria (horas)			
Média ± DP	26,5 ± 10,9	23,0 ± 8,7	0,124 ¥
Perfusão - n (%)			
Perfusão pulsátil	5 (17,9)	44 (20,8)	0,721 *
Perfusão Estática	23 (82,1)	168 (79,2)	
KDPI			
Média ± DP	62,3 ± 24,6	42,3 ± 26,2	< 0,001 ¥
Faixas do KDPI - n (%)			
<20%	1 (3,6)	49 (23,1)	0,002 *
20-40%	5 (17,9)	61 (28,8)	
41-60%	5 (17,9)	42 (19,8)	
61-80%	9 (32,1)	42 (19,8)	
>80%	8 (28,6)	18 (8,5)	
Tipo de Doador - n (%)			

Padrão	19 (67,9)	181 (85,4)	0,029 *
Expandido	9 (32,1)	31 (14,6)	

(*) Qui-Quadrado, (¥) Mann-Whitney

TFG: Taxa de filtração glomerular; N: Número de pacientes; DP: Desvio padrão; KDPI: *Kidney donor profile index*;

Tabela 16 - Características dos receptores em relação a taxa de filtração glomerular

Variáveis	TFG (ml/min/1,73m ²)		p-valor
	<30	>30	
Sexo - n (%)			
Masculino	16 (57,1)	140 (66)	0,354 *
Feminino	12 (42,9)	72 (34)	
Idade (anos)			
Média ± DP	48,3 ± 12,6	45,5 ± 11,6	0,241 §
Tempo de TRS			
Média ± DP	92,4 ± 48,6	62,3 ± 45,6	< 0,001 ¥
Doença de Base - n (%)			
Hipertensão Arterial Sistêmica	6 (21,4)	18 (8,5)	0,288 *
<i>Diabetes mellitus</i>	4 (14,3)	32 (15,1)	
Glomerulonefrite Crônica	1 (3,6)	25 (11,8)	
DRPAD	2 (7,1)	11 (5,2)	
Outros	2 (7,1)	14 (6,6)	
Indeterminada	13 (46,4)	112 (52,8)	
Número de Mismatches			
Média ± DP	3,7 ± 1,0	3,4 ± 1,1	0,224 ¥
PRA I			
Média ± DP	3,1 ± 12,5	7,6 ± 21,1	0,355 ¥
PRA II			
Média ± DP	5,5 ± 16,8	3,5 ± 14,0	0,664 ¥
DSA - n (%)			
Sim	0 (0,0)	6 (14,3)	1,0 *
Não	4 (100,0)	36 (85,7)	
CMV-Sorologias - n (%)			
D-/R-	0 (0,0)	3 (1,6)	0,766 *
D-/R+	2 (9,1)	28 (15,3)	
D+/R-	1 (4,5)	17 (9,3)	
D+/R+	19 (86,4)	135 (73,8)	
Indução - n (%)			
Basiliximab	2 (7,1)	21 (9,9)	1,0 *
Thymoglobulina	26 (92,9)	191 (90,1)	
Imunossupressão inicial - n (%)			
Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona	2 (7,1)	18 (8,5)	0,889 *
Tacrolimus + IMTOR + Prednisona	19 (67,9)	134 (63,2)	
Tacrolimus + MYF + Prednisona	7 (25)	60 (28,3)	
Creatinina sérica – 1 ano (mg/dl)			
Média ± DP	2,9 ± 0,8	1,3 ± 0,3	< 0,001 ¥
TFG – 1 ano (ml/min/1,73m²)			
Média ± DP	22,6 ± 5,1	64,4 ± 21,8	< 0,001 §
DGF - n (%)			
Sim	28 (100)	186 (87,17)	0,052 *
Não	0 (0,0)	26 (12,3)	
RCB - n (%)			

Sim	17 (60,7)	38 (17,9)	< 0,001 *
Não	11 (39,3)	174 (82,1)	
Infecção por CMV - n (%)			
Sim	13 (43,4)	67 (31,6)	0,118 *
Não	15 (53,6)	145 (68,4)	

(*) Qui-Quadrado, (¥) Mann-Whitney, (§) t de *Student*

TRS: Terapia renal substitutiva; N: Número de pacientes; DP: Desvio padrão; DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante; PRA: Pannel de reatividade de anticorpos; DAS: Anticorpo doador específico; CMV: Citomegalovírus; IMTOR: inibidores da *mammalian target of rapamycin*; MYF: Micofenolato de sódio; DGF: Função retardada do enxerto; RCB: Rejeição comprovada por biópsia.

Ao final do modelo de análise multivariada, permaneceram 3 variáveis (tabela 17). Receptores de transplantes realizados com KDPI 61-80% possuíam um risco 15,07 vezes maior de apresentar pior função do enxerto renal ao final do primeiro ano de transplante (OR: 15,07, IC 95%: 1,53-148,69, p=0,02), ao passo que os pacientes transplantados com doadores de KDPI >80% tinham 22,53 vezes maior risco para o mesmo desfecho (OR: 22,53, IC 95%: 2,21-230,17, p=0,009). Pacientes com episódio de rejeição ao enxerto apresentaram 5,71 vezes maior risco de pior função renal (OR: 5,71, IC 95%: 2,32-14,06, p<0,001) e para cada mês a mais de TRS pré-transplante associava-se risco 1,02 vezes maior para pior desfecho (OR: 1,02, IC 95%: 1,01-1,03, p=0,002).

Tabela 17 - Análise multivariada dos fatores relacionados a pior função do enxerto renal

Variáveis*	OR**	OR IC95%***	p-valor
Faixas do KDPI			0,023
<20%	1,00	---	
20-40%	5,12	0,51 – 51,50	0,165
41-60%	4,13	0,41 – 41,59	0,229
61-80%	15,07	1,53 – 148,69	0,020
>80%	22,53	2,21 – 230,17	0,009
Rejeição comprovada por biópsia			
Sim	5,71	2,32 – 14,06	< 0,001
Tempo TRS (Meses)	1,02	1,01 – 1,03	0,002

* Variáveis que iniciaram no modelo: sexo do doador, IMC do doador, *causa mortis* do doador, creatinina final do doador, tipo de doador (padrão ou expandido), valor do KDPI, faixas do KDPI, tempo de TRS prévia ao transplante (em meses), TIF (em horas), DGF, RCB e infecção por CMV. ** *Odds ratio*. *** Intervalo de confiança. KDPI: *Kidney Donor Profile Index*; TRS: Terapia Renal Substitutiva;

8 DISCUSSÃO

Nesta análise retrospectiva, houve associação estatisticamente significativa entre os valores do KDPI do doador e a TFG do receptor ao final do primeiro ano de transplante renal. Quanto maior o valor do KDPI, dividido nas cinco faixas, menor o valor médio da TFG. Nossos resultados se assemelham aos de Gandolfini *et al.* (2014) que compararam a TFG de transplantes com doadores padrão (KDPI médio: 36%; TFG: 60,9 ml/min/1,73m²), e doadores expandidos (KDPI médio: 87%; TFG: 43,6 ml/min/1,73m²), cujos receptores foram alocados após realização de biópsia renal. Em análise de 987 transplantes renais realizados no continente europeu, Lehner *et al.* (2018), descreveram dados semelhantes ao avaliarem a TFG ao final do primeiro ano de transplante (KDPI<20%: 65,8; 21–34%: 60,4; 35–85%: 46,1 e >85%: 35,2) (LEHNER *et al.*, 2018), embora as subdivisões do KDPI utilizadas tenham sido diferentes e a estimativa da TFG tenha sido feita através do *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (LEVEY *et al.*, 1999). Estudo multicêntrico coreano (LEE *et al.*, 2018) com 359 pacientes, também encontrou diferença no mesmo desfecho, entretanto, nesta avaliação, os receptores foram divididos em dois grupos de KDPI baseados em seu valor médio de 67%. Em 2016, a análise de 255 transplantes renais realizados no estado do Ceará observou pior TFG aos 6 meses de transplante em pacientes com KDPI ≥ 85% (57,5 ± 9,1 ml/min versus 70,7 ± 24,4 ml/min; p = 0,005) (MOTA *et al.*, 2016). Os nossos dados foram semelhantes aos de outros centros de diversos países, sugerindo que o cálculo do KDPI possa ser utilizado fora dos EUA para avaliar desfechos clínicos relacionados ao transplante renal.

Incidência crescente de pacientes com TFG menor que 30ml/min/1,73m² foi encontrada entre as faixas do KDPI em nossa análise. Gupta *et al.* (2016), em uma análise retrospectiva de 309 transplantes renais realizados nos Estados Unidos (EUA), observaram pior função renal ao final do primeiro ano de transplante (definida como creatinina >2,0mg/dl) naqueles pacientes com KDPI >35%, quando comparados àqueles com menor KDPI (p<0,05) (GUPTA *et al.*, 2016).

Dados americanos mostram que transplantes renais realizados com doadores com KDPI elevado estão associados a piores desfechos, com benefícios em termos de sobrevida apenas quando estes órgãos são transplantados em receptores acima de 60 anos (HERNANDEZ *et al.*, 2014; JAY *et al.*, 2017). Em nossa amostra, a média

de idade daqueles que receberam rins com KDPI >80% foi de $55,6 \pm 7,5$ anos. Este dado reflete uma conduta institucional na qual rins de doadores expandidos são transplantados em pacientes de baixo risco imunológico e com idade acima de 50 anos. Massie *et al.* (2014) corroboram tal iniciativa, sugerindo transplantar rins com KDPI mais elevados naqueles pacientes com idade superior a 50 anos e que possuam um tempo médio em lista de espera superior a 33 meses (MASSIE *et al.*, 2014). Em nossa avaliação, pacientes com KDPI >80% possuíam tempo médio de diálise de 65,8 meses.

Como demonstrado por Collini *et al.* (2009), os receptores mais idosos se beneficiam do transplante renal mesmo quando são utilizados doadores com idade superior a 75 anos (COLLINI *et al.*, 2009). Benefício também observado quando se utilizou rins de doadores acima de 80 anos realizando-se biópsia pré-implante (RUGGENENTI *et al.*, 2017).

A distribuição dos doadores de critério expandido ao longo das faixas do KDPI foi semelhante à encontrada por outros autores, concentrando-se nas faixas mais elevadas (RAO *et al.*, 2009). A dicotomia (padrão e expandido) não afeta os desfechos do transplante renal para um mesmo valor de KDRI/KDPI (ARIAS-CABRALES *et al.*, 2018; WOODSIDE *et al.*, 2012). Seis doadores (16,2%) foram considerados como padrão com KDPI >80%. Este fato ocorreu em doadores com idade entre 50-59 anos e que tinham apenas um dos dois critérios necessários para serem classificados como critério expandido em nossa amostra.

A incidência de DGF em nossa população foi mais elevada (88,5%), quando comparada a outros estudos nacionais. Helfer *et al.* (2014) relataram uma incidência de DGF de 70,8% em análise retrospectiva de 346 transplantes renais (HELFER *et al.*, 2014), enquanto Azevedo *et al.* (2005) em análise multicêntrica encontraram valores entre 51,6% e 62,3% (AZEVEDO *et al.*, 2005). Dados referentes a transplantes realizados no estado de Pernambuco (FREITAS *et al.*, 2018) mostram uma incidência de DGF de 83,4% para transplantes realizados com rins de doadores falecidos, assemelhando-se aos valores encontrados em nossa análise. Estudos internacionais mostram uma variação entre 2-55,3% (PERICO *et al.*, 2004; ZENS *et al.*, 2018). Diferentes fatores relacionados ao receptor, ao doador e intercorrências no intra-operatório podem ter influência sobre esse achado (OJO *et al.*, 1997; SHOSKES; HALLORAN, 1996; SIEDLECKI; IRISH; BRENNAN, 2011).

Embora, no nosso estudo não tenha sido observada diferença na incidência de DGF, sua duração foi mais elevada nos grupos com KDPI mais alto ($21,6 \pm 15,6$ dias para valores de $KDPI > 80\%$). Nesta faixa de KDPI, estavam os doadores com maior idade, com creatinina final mais elevada e com TIF mais alto quando comparados aqueles com $KDPI < 20\%$. Em relação ao TIF, este pode ter sido mais elevado na faixa 5 pois, no serviço analisado, doadores de critério expandido eram submetidos a perfusão pulsátil (de acordo com a disponibilidade técnica) após perfusão estática, o que pode ter prolongado o tempo total de isquemia nestes receptores. Estudo francês que avaliou 843 transplantes renais com doadores falecidos encontrou que idade e TIF eram fatores independentes de risco para DGF e que um tempo de DGF acima de seis dias estava relacionado à redução da sobrevida do enxerto a longo prazo (GIRAL-CLASSE *et al.*, 1998). Sandes-Freitas *et al.* (2015), em análise retrospectiva de 10 anos de transplantes renais, observaram que DGF prolongada (> 15 dias) era um fator de risco independente para perda do enxerto renal (OR 3.876, CI95% 2.270–6.618, $p < 0.001$) e morte (OR 3.065, CI95% 1.536–6.117, $p = 0.001$).

Quanto maior a incidência e o tempo de DGF, mais prolongados são os internamentos hospitalares (OJO *et al.*, 1997). Nossa análise observou que os pacientes transplantados que apresentavam maior tempo de DGF ($KDPI > 80\%$) permaneciam internados por um tempo duas vezes maior que aqueles pacientes com menor tempo de DGF ($KDPI < 20\%$). O maior tempo de internamento hospitalar eleva os custos relacionados ao transplante. Estudo realizado nos Estados Unidos sugeriu um gasto maior por paciente, em uma simulação de 10 anos, quando analisados transplantes renais realizados com $KDPI > 85\%$ ($KDPI < 85\%$: 297.286,00 dólares e $KDPI > 85\%$: 330.576,00 dólares) (AXELROD *et al.*, 2018).

A incidência de rejeição comprovada por biópsia foi mais elevada no grupo com $KDPI > 80\%$. Estudo de coorte retrospectiva realizado nos EUA não encontrou diferença na incidência de rejeição aguda quando se transplantava rins com $KDPI > 85\%$ (GANDOLFINI *et al.*, 2014). Lee *et al.* (2018) também não encontraram diferenças na incidência de rejeição aguda entretanto, rejeição crônica foi mais frequente no grupo com KDPI mais elevado, sendo a segunda causa de perda da função do enxerto. Em nossa amostra, não subdividimos os episódios de rejeição em agudo ou crônico. Um maior número de incompatibilidades entre os sistemas HLA do par doador/receptor (DUNN *et al.*, 2011) e a presença de DGF prolongada (QURESHI;

RABB; KASISKE, 2002; SANDES-FREITAS *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2015) são fatores de risco para rejeição ao enxerto renal. Em nossa avaliação, o grupo com KDPI >80% possuía uma quantidade maior de *mismatches* e um tempo mais elevado de DGF quando comparado aos demais.

A infecção por CMV é mais frequente nos receptores com sorologia IgG negativa que receberam órgãos provenientes de doadores com sorologia IgG positiva (JAMAL *et al.*, 2014; KOTTON *et al.*, 2018) e naqueles que receberam thymoglobulina como terapia de indução (PUTTARAJAPPA *et al.*, 2016). Entretanto fator protetor parece estar associado ao uso de IMTOR (ANDRASSY *et al.*, 2012; TEDESCO-SILVA *et al.*, 2015). Em nossa amostra, não houve diferença na incidência de infecção por CMV entre os grupos e isto pode ter ocorrido pois não houve diferença significativa nas sorologias para CMV do par doador/receptor, bem como esquema de indução e a imunossupressão de manutenção foram semelhantes entre os grupos.

Os dados do nosso estudo mostraram sobrevida do enxerto renal, ao final do primeiro ano de transplante, acima de 80%, semelhante à estimativa nacional de 85% (ABTO, 2017). Entre os grupos, foi maior naqueles com KDPI <20% e entre 21-40% e está em concordância com os dados da OPTN (HART *et al.*, 2018), que mostram uma maior sobrevida do enxerto, ao final de cinco anos, para as faixas do KDPI <20% e entre 21-34% (82,7% e 81,1% respectivamente). Na análise feita por de HART *et al.* (2018), com população americana, a pior sobrevida do enxerto foi encontrada nos grupos com KDPI entre 35-85% e acima de 85%. Nossos dados mostraram que há diferença de sobrevida quando se analisa a faixa entre 35-85% através de quintis, com resultados progressivamente piores.

No presente estudo, encontramos uma elevada incidência (18,9%) de disfunção primária do enxerto entre os transplantados com doadores com KDPI >80%, destoante dos 3,7 a 7% encontrados em estudos de outros países (DAHMANE *et al.*, 2006; DOSHI *et al.*, 2017). Entre os fatores que podem ter contribuído para esta diferença, está nossa maior incidência e maior tempo de DGF observado nos pacientes transplantados com doadores com KDPI >80%. Este dado foi observado em estudo nacional, no qual receptores com DGF prolongada apresentavam maior incidência de disfunção primária do enxerto (SANDES-FREITAS *et al.*, 2015).

A sobrevida dos pacientes ao final do primeiro ano de transplante foi de 95,2%. Dados nacionais apontam uma sobrevida de 92% em 1 ano (ABTO, 2017), enquanto

dados da *United States Renal Data System* (USRDS) estimam uma mortalidade em torno de 3,7% no mesmo período (UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, 2018). Não houve diferença na sobrevida entre as faixas do KDPI em nosso estudo. Pelletier *et al.* (2016) encontraram maior mortalidade nos pacientes diabéticos transplantados com doadores com KDPI>85% (PELLETIER *et al.*, 2016) e estudo retrospectivo realizado nos EUA com mais de 2 mil transplantes, observou menor sobrevida em 5 anos quando se dividiu o KDPI em três faixas (0-60%: 85,8%; 61-84%: 76,3%; >85%: 63,4%) (ZENS *et al.*, 2018). Um maior tempo de observação seria necessário para evidenciarmos esse efeito em nossa amostra de pacientes.

Na análise multivariada encontramos que doadores com KDPI 61-80% e >80%, episódios de rejeição comprovada por biópsia e tempo mais elevado de TRS apresentaram uma maior chance para pior função do enxerto renal, conforme demonstrado por outros autores (DOSHI *et al.*, 2017; DUNN *et al.*, 2011; LEHNER *et al.*, 2018; MERION *et al.*, 2005; TROPPEMANN *et al.*, 1995).

Nossa avaliação foi limitada pelo fato de ser um estudo observacional e retrospectivo, que analisou transplantes renais já realizados, através de cálculo retroativo do valor do KDPI em apenas um centro transplantador.

O KDPI é uma forma eficiente de avaliar a qualidade do doador renal e valores elevados estão associados a pior TFG ao final do primeiro ano de transplante.

Torna-se necessária uma observação mais prolongada com análise de desfechos comparados aos pacientes em lista de espera em nossa população, para definirmos o real benefício de transplantes realizados com doadores com KDPI>80%. Embora tenha ocorrido correlação negativa com a sobrevida do enxerto renal, não houve diferença de mortalidade entre os grupos analisados.

O KDPI se mostrou uma ferramenta útil na análise dos doadores e na predição dos desfechos clínicos ao final do primeiro ano de transplante renal.

9 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados deste estudo, conclui-se que:

- I. A TFG ao final do primeiro ano de transplante renal foi progressivamente pior quanto mais elevado foi o valor do KDPI distribuído em 5 faixas;
- II. Receptores de rins com KDPI>80% tinham maior média de idade e isto reflete um protocolo institucional do hospital analisado;
- III. Doadores de critério expandido estavam associados a um valor de KDPI acima de 60%;
- IV. A prevalência de DGF foi elevada e quanto maior o KDPI maior o tempo de DGF;
- V. Quanto mais elevado o valor do KDPI maior o tempo de internamento hospitalar;
- VI. Houve maior incidência de disfunção primária do enxerto naqueles transplantes renais realizados com KDPI>60%;
- VII. Quanto maior o valor do KDPI, distribuído entre os grupos, maior foi a incidência de pior função do enxerto renal (TFG<30ml/min/1,73m²);
- VIII. Valores de KDPI >63,5% estão associados a pior TFG ao final do primeiro ano de transplante renal;
- IX. Infecção por CMV não diferiu na amostra e rejeição comprovada por biópsia foi mais frequente nas faixas mais elevadas do KDPI;
- X. A sobrevida do enxerto renal foi menor quanto maior o valor do KDPI;
- XI. Não houve diferença de mortalidade em 1 ano.

REFERÊNCIAS

ABTO. **Projeto Diretrizes. Doadores Limítrofes no Transplante de Rim: Quanto à Função.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/pdf/05_26-Doadores.pdf>. 2008.

_____. **Registro Brasileiro de Transplantes: Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017).** [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.abto.org.br>. 2017.

_____. **Registro Brasileiro de Transplantes: Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período de Janeiro a Setembro de 2018. Ano XXIV Nº 3.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/rbt2018-let-3t.pdf>>. 2018.

ANDRASSY, J. et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mtor inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. **Transplantation**, v. 94, n. 12, p. 1208–1217, 2012.

ARIAS-CABRALES, C. et al. Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor. **Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia**, v. 38, n. 5, p. 503–513, 2018.

AUDARD, V. et al. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors : problems and perspectives overview. **Transplant International**, v. 21, p. 11–17, 2008.

AXELROD, D. A. et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. **American Journal of Transplantation**, v. 18, n. 5, p. 1168–1176, 2018.

AZEVEDO, L. S. et al. Incidence of Delayed Graft Function in Cadaveric Kidney Transplants in Brazil : A Multicenter Analysis. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 6, p. 2746–2747, 2005.

BAE, S. et al. Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 7, p. 2202–2207, 2016.

CAMERON, J. L. et al. Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 35, n. 4, p. 629–637, 2000.

COLLINI, A. et al. Renal transplant from very old donors: How far can we go? **Transplantation**, v. 87, n. 12, p. 1830–1836, 2009.

DAHMANE, D. et al. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from ‘ marginal ’ donors. **Kidney International**, v. 69, n. 3, p. 546–552, 2006.

DEBOUT, A. et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. **Kidney International**, v. 87, n. 2, p. 343–349, 2015.

DOSHI, M. D. et al. Utility of applying quality assessment tools for kidneys With KDPI ≥ 80 . **Transplantation**, v. 101, n. 6, p. 1125–1133, 2017.

DUNN, T. et al. Revisiting Traditional Risk Factors for Rejection and Graft Loss after Kidney Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 11, n. 10, p. 2132–2143, 2011.

FREITAS, MI. H. B. DE et al. Fatores perioperatórios associados à função retardada do enxerto em pacientes transplantados renais. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, p. 1–6, 2018.

GANDOLFINI, I. et al. The kidney donor profile index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: Distribution and association with graft outcomes. **American Journal of Transplantation**, v. 14, n. 11, p. 2515–2525, 2014.

GIRAL-CLASSE, M. et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. **Kidney International**, v. 54, p. 972–978, 1998.

GUPTA, A. et al. KDPI score is a strong predictor of future graft function : Moderate KDPI (35-85) and high KDPI (> 85) grafts yield similar graft function and survival. **Clinical Nephrology**, v. 86, n. 4, p. 175–182, 2016.

GUPTA, A.; CHEN, G.; KAPLAN, B. KDPI and donor selection. **American Journal of Transplantation**, v. 14, n. 11, p. 2444–2445, 2014.

HAN, M. et al. Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. **Clinical Transplantation**, v. 28, n. 3, p. 337–344, 2014.

HARIHARAN, S. et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 9, p. 605–612, 2000.

HART, A. et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. **American Journal of Transplantation**, v. 18, n. S1, p. 18–113, 2018.

HELPER, M. S. et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation in a Brazilian Center. **Transplantation Proceedings**, v. 46, n. 6, p. 1727–1729, 2014.

HERNANDEZ, R. A. et al. The combined risk of donor quality and recipient age: Higher-quality kidneys may not always improve patient and graft survival. **Transplantation**, v. 98, n. 10, p. 1069–1076, 2014.

ISRANI, A. K. et al. New National Allocation Policy for Deceased Donor Kidneys in the United States and Possible Effect on Patient Outcomes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 8, p. 1842–1848, 2014.

JAMAL, A. J. et al. Risk factors for late-onset cytomegalovirus infection or disease in kidney transplant recipients. **Transplantation**, v. 97, n. 5, p. 569–575, 2014.

JAY, C. L. et al. Survival Benefit in Older Patients Associated with Earlier Transplant with High KDPI Kidneys. **Transplantation**, v. 101, n. 4, p. 867–872, 2017.

JUN, H. et al. Kidney Donor Risk Index as the Predictor for the Short-term Clinical Outcomes After Kidney Transplant From Deceased Donor With Acute Kidney Injury. **Transplantation Proceedings**, v. 49, n. 1, p. 88–91, 2017.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013.

KLAIR, T. et al. Outcomes of adult dual kidney transplants by KDRI in the United States. **American Journal of Transplantation**, v. 13, n. 9, p. 2433–2440, 2013.

KOTTON, C. N. et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. **Transplantation**, v. 102, n. 6, p. 900–931, 2018.

LAUPACIS, A. et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. **Kidney International**, v. 50, p. 235–242, 1996.

LEE, A. P. K.; ABRAMOWICZ, D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 8, p. 1285–1290, 2015.

LEE, J. H. et al. Clinical significance of the Kidney Donor Profile Index in deceased donors for prediction of post-transplant clinical outcomes : A multicenter cohort study. **PLoS ONE**, p. 1–14, 2018.

LEHNER, L. J. et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 8, p. 1465–1472, 2018.

LEVEY, A. S. et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, n. 6, p. 461–470, 1999.

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 55, n. 4, p. 622–627, 2010.

LOUPY, A. et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in

Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. **American Journal of Transplantation**, v. 17, n. 1, p. 28–41, 2017.

LUGON, J. Chronic Kidney Disease in Brazil: A Public Health Problem. **J. Bras. Nefrol.**, v. 31, n. 1, p. 2–5, 2009.

MALAT, G. et al. Kidney donor risk index (KDRI) fails to predict kidney allograft survival in HIV (+) recipients. **Transplantation**, v. 98, n. 4, p. 436–442, 2014.

MASSIE, A. B. et al. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. **American Journal of Transplantation**, v. 14, n. 10, p. 2310–2316, 2014.

MASSIE, A. B. et al. A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 16, n. 7, p. 2077–2084, 2016.

MCADAMS-DEMARCO, M. A. et al. Early hospital readmission after kidney transplantation: Patient and center-level associations. **American Journal of Transplantation**, v. 12, n. 12, p. 3283–3288, 2012.

MERION, R. M. et al. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. **Jama**, v. 294, n. 21, p. 2726, 2005.

MOTA, L. S. et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 3, p. 334–343, 2016.

NAZARIAN, S. M. et al. The kidney allocation system does not appropriately stratify risk of pediatric donor kidneys: Implications for pediatric recipients. **American Journal of Transplantation**, v. 18, n. 3, p. 574–579, 2018.

NUTTALL, F. Q. Body Mass Index, Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. **Nutrition Today**, v. 50, n. 3, p. 117–128, 2015.

NYBERG, S. L. et al. Donor Scoring System for Cadaveric Renal Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 1, n. 2, p. 162–170, 2001.

NYBERG, S. L. et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 3, n. 6, p. 715–721, 2003.

NYBERG, S. L. et al. Improving the prediction of donor kidney quality: Decayed donor score and resistive indices. **Transplantation**, v. 80, n. 7, p. 925–929, 2005.

OJO, A. O. et al. Delayed graft function: Risk factors and implications for renal allograft survival. **Transplantation**, v. 63, n. 7, p. 968–974, 1997.

OJO, A. O. et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 3, p. 589–97, 2001.

OPTN. **A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI)**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf>. 2018.

_____. **Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. Policy 8: Allocation of Kidneys**. p. 82–102, 2017a.

_____. **Organ Procurement and Transplantation Network: KDPI calculator**. Disponível em: <<https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/>>. Acesso em: 18 set. 2017b.

PESSOA, Fernando. **Poesias/Fernando Pessoa; Seleção de Sueli Barros Cassal**. Porto Alegre, RS: L&PM, 2010. 2438 p.

PARKER, W. F.; THISTLETHWAITE, J. R.; ROSS, L. F. Kidney Donor Profile Index Does Not Accurately Predict the Graft Survival of Pediatric Deceased Donor Kidneys. **Transplantation**, v. 100, n. 11, p. 2471–2478, 2016.

PASCUAL, J.; ZAMORA, J.; PIRSCH, J. D. A Systematic Review of Kidney Transplantation From Expanded Criteria Donors. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 52, n. 3, p. 553–586, 2008.

PELLETIER, R. P. et al. High mortality in diabetic recipients of high KDPI deceased donor kidneys. **Clinical Transplantation**, v. 30, n. 8, p. 940–945, 2016.

PEREIRA, W. A.; FERNANDES, R. DE C.; SOLER, W. DE V. **Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. São Paulo: Produções Gráficas e Editora, 2009.

PERICO, N. et al. Delayed graft function in kidney transplantation. **Lancet**, v. 364, n. 9447, p. 1814–1827, 2004.

PETERS-SENGERS, H. et al. Validation of the Prognostic Kidney Donor Risk Index Scoring System of Deceased Donors for Renal Transplantation in the Netherlands. **Transplantation**, v. 102, n. 1, p. 162–170, 2018.

PORT, F. K. et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: An approach to expanding the pool of kidney donors. **Transplantation**, v. 74, n. 9, p. 1281–1286, 2002.

PUTTARAJAPPA, C. et al. Cytomegalovirus infection in high-risk kidney transplant recipients receiving thymoglobulin induction—a single-center experience. **Clinical Transplantation**, v. 30, n. 9, p. 1159–1164, 2016.

QURESHI, F.; RABB, H.; KASISKE, B. L. Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduces kidney allograft survival. **Transplantation**, v. 74, n. 10, p. 1400–1404, 2002.

RAO, P. S. et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: Results from the scientific registry of transplant recipients. **Transplantation**, v. 83, n. 8, p. 1069–1074, 2007.

RAO, P. S. et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. **Transplantation**, v. 88, n. 2, p. 231–236, 2009.
REMUZZI, G. et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 4, p. 343–352, 2006.

ROSENGARD, B. R. et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. **American Journal of Transplantation**, v. 2, n. 8, p. 701–711, 2002.

RUGGENENTI, P. et al. Long-term outcome of renal transplantation from octogenarian donors: A multicenter controlled study. **American Journal of Transplantation**, v. 17, n. 12, p. 3159–3171, 2017.

SAIDI, R. F. et al. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: Realities and costs. **American Journal of Transplantation**, v. 7, n. 12, p. 2769–2774, 2007.

SANDES-FREITAS, T. V. DE et al. Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, p. 1–13, 2015.

SBN. **Censo de diálise SBN 2017**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>>. 2018.

SHOSKES, D. A.; HALLORAN, P. F. Delayed graft function in renal transplantation: Etiology, management and long-term significance. **Journal of Urology**, v. 155, n. 6, p. 1831–1840, 1996.

SIEDLECKI, A.; IRISH, W.; BRENNAN, D. C. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. **American Journal of Transplantation**, v. 11, n. 11, p. 2279–2296, 2011.

STALLONE, G.; GRANDALIANO, G. It is the time to rethink the criteria to define transplantable kidneys. Should we combine histological and clinical evaluation? **Transplant International**, v. 30, n. 10, p. 969–971, 2017.

STEWART, D. E. et al. Diagnosing the decades-long rise in the deceased donor kidney discard rate in the United States. **Transplantation**, v. 101, n. 3, p. 575–587, 2017.

TEDESCO-SILVA, H. et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. **American Journal of Transplantation**, v. 15, n. 10, p. 2655–2664, 2015.

TROPFMANN, C. et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation: A multivariate analysis. **Transplantation**, v. 59, n. 7, p.

962–968, 1995.

TULLIUS, S. G.; VOLK, H. D.; NEUHAUS, P. Transplantation of organs from marginal donors. **Transplantation**, v. 72, n. 8, p. 1341–1349, 2001.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 3, p. S351–S382, 2018.

WILK, A. R.; BECK, J.; KUCHERYAVAYA, A. Y. **The Kidney Allocation System (KAS): The First Two Years**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.transplantpro.org/wp-content/uploads/sites/3/KAS_First-two-years_041917.pdf>. 2017.

WOLFE, R. A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 23, p. 1725–1730, 1999.

WOODSIDE, K. J. et al. Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors. **American Journal of Transplantation**, v. 12, n. 8, p. 2106–2114, 2012.

WU, W. K. et al. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. **Kidney International**, v. 88, n. 4, p. 851–858, 2015.

ZENS, T. J. et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. **Clinical Transplantation**, v. 32, n. 3, 2018.

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS SUBMETIDO AO AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION

1. Title: The impact of the kidney donor profile index on renal graft function

2. Authors:

Saulo José da Costa Feitosa¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8994-5347>)

Frederico Castelo Branco Cavalcanti² ()

Lucila Maria Valente³ (<https://orcid.org/0000-0003-2908-4212>)

1. Professor at Core of Life Sciences at the Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

2. PhD in nephrology from the Universidade de São Paulo, Professor at the Department of Clinical Medicine at the Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

3. PhD in medicine from the Universidade Federal de São Paulo, Professor in the Department of Clinical Medicine at the Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

3. E-mail for correspondence:

Saulo José da Costa Feitosa

feitosas@gmail.com

4. Abbreviations:

ATG: Antithymocyte globulin

KDPI: Kidney Donor Profile Index

KDRI: Kidney Donor Risk Index

DGF: Delayed Graft Function

UNOS: United Network for Organ Sharing

CKD: Chronic Kidney Disease

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

BPR: Biopsy-proven rejection

RHP: Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco

m-TOR: Mammalian target of rapamycin

HT: Head trauma

CVA: Cerebrovascular accident (Stroke)

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

GFR: Glomerular filtration rate

HLA: Human leukocyte antigen

PRA: Panel reactive antibody

Abstract

The Kidney Donor Profile Index (KDPI) was introduced in 2014, thereby modifying the organ allocation system in the United States. Scores of over 85% are associated with unfavorable outcomes after kidney transplantation. In Brazil, data regarding its applicability and the relationship with kidney transplantation outcomes are rare. Through an observational, retrospective study, 293 deceased-donor transplantations were analyzed at a single center in Brazil. The KDPI was divided into quintiles by assessing the glomerular filtration rate (GFR) estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) at the end of the first kidney transplant. The mean GFR (ml/min/1.73 m²) was linearly and statistically significant across all KDPI ranges: Range 1: 77.5±20.9; Range 2: 63.8±22.9; Range 3: 57.9±24.1; Range 4: 49.6±20.5; Range 5: 36.8±13.3 (p<0.001). Renal graft survival at the end of the first year after transplantation was lower in the higher KDPI ranges: Range 1: 86.2% Range 2: 90.4% Range 3: 82.5%; Range 4: 75%; Range 5: 70.3% (p = 0.033). Evaluation of the deceased donor with the KDPI demonstrated a relation with poor clinical outcomes. Transplants performed with a KDPI score > 80% presented both a poorer GFR and lower graft survival.

1. Introduction:

Kidney transplantation is the best therapeutic option for patients with end-stage renal disease^{1,2}. However, there is a disproportionate relationship between the demand and supply of organs³⁻⁵, resulting in an increase in the number of patients on the list and the waiting time for a deceased donor.

Amongst the strategies developed with the aim of increasing the number of kidney transplants was the implementation of the Kidney Allocation System (KAS) in 2014, by the kidney transplantation committee of the United Network for Organ Sharing

(UNOS), which has changed the policy of organ allocation in the United States⁶. In this system, kidney donors are evaluated through the Kidney Donor Profile Index (KDPI)⁷, which is a percentage scale that takes into account ten characteristics of the deceased donor. The KDPI has been derived from the Kidney Donor Risk Index (KDRI), which estimates the relative risk of renal graft failure after a deceased-donor transplant in comparison to the median⁸.

Although there is a clear benefit in terms of renal graft survival from transplants performed with a KDPI score of below 20%, and poorer outcomes for kidneys with a KDPI of over 85%⁹, the graft survival curve between these scores, during the first year, is similar¹⁰.

The KDPI has become the object of study in several countries^{11–13}. However, data regarding its applicability and its relation with the outcomes of kidney transplantation are rare in the Brazilian population.

The objective of this study was to evaluate the glomerular filtration rate estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)¹⁴ at the end of the first year in patients undergoing deceased-donor kidney transplantations in a single center in Brazil. Patients were divided into 5 KDPI ranges with a 20% interval between them. This was a longitudinal, retrospective, observational study in which deceased-donor kidney transplants were performed between January 2014 and December 2016. In addition to the main outcome, we also analyzed the renal delayed graft function (DGF), hospitalization time, biopsy-proven rejection (BPR), and the survival of both the graft and patient.

2. Materials and methods:

2.1 Study design and population

The study was conducted at the nephrology unit of the Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco (RHP). All patients who had undergone deceased-donor kidney transplantation between January 1, 2014 and December 31, 2016 were analyzed. All deceased-donor recipients aged 18 years and over were included in the study. All living-donor recipients, those who died before completing 24 hours of transplantation, deceased donors aged 15 years and under, and patients undergoing transplantation of more than one solid organ at the same time were excluded.

The KDPI scores were measured using the calculator available on the website of the Organ Procurement and Transplantation Network Policies¹⁵. Patients were then divided according to their donor KDPI scores: Range 1: <20%, Range 2: 20-40 %, Range 3: 41-60%, Range 4: 61-80% and Range 5:> 80% (Figure 1). Evaluation of the main outcome was calculated using the GFR estimated by the CKD-EPI¹⁶ at the end of the first year after kidney transplantation.

The DGF defined the need for dialysis in the first week after kidney transplantation¹⁷, and the kidney biopsies were analyzed by nephropathologists and classified according to the Banff categories¹⁸.

2.2 Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov Normality Test was used to analyze the quantitative variables. Numerical variables were represented by means and standard deviation (SD). To verify the existence of association, the Chi-square test and the Fisher's exact test were used for the categorical variables. In order to compare the 5 groups, we used the ANOVA with Tukey Post Hoc analysis (Normal Distribution), and the Kruskal Wallis test with Dunn's (Sidak) multiple comparison (Not Normal). Graft and patient survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method with log-rank comparison. Data was analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 13.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), Statistical Software for Data Science (STATA/SE) 12.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) and Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). For all results, a 95% confidence interval (CI) of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

2.3 Ethical aspects

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center at UFPE, under No. CAAE: 83210018.6.0000.5208.

3. Results

3.1 Sample characterization

A total of 332 kidney transplants were performed during the period covered by this study, of which 293 patients met the inclusion criteria (Figure 1).

The total sample consisted of 191 (65.2%) male recipients, with no difference between the groups ($p = 0.059$). The mean age, in years, was different amongst the five ranges, being higher in those with a KDPI > 80% (<0.001). The mean time of renal replacement therapy (RRT) before kidney transplantation was 65.1 ± 46 months. The majority of the patients were of low immunological risk (84.3% with PRA I=0% and 90.8% with PRA II: 0%). Induction immunosuppression occurred in 90.1% of cases with antithymocyte globulin (ATG). The initial immunosuppression regimen was similar amongst all groups, with a higher prevalence (68.2%) of tacrolimus associated with mammalian target of rapamycin (m-TOR) inhibitors and prednisone (Table 1).

With regard to the donors, 180 (61.4%) were males, with a mean age of 39.5 years. Head trauma (HT) (48.8%) and stroke (45.4%) were the two main causes of death amongst donors. The mean final creatinine of the donors was lower in KDPI range 1, but no difference was observed amongst the other ranges ($p < 0.001$). The mean final creatinine of the donors was lower in the KDPI range 1 ($0.9 \text{ mg/dl} \pm 0.4$, $p < 0.001$), but no difference was observed amongst the other ranges. The mean cold ischemia time (CIT) was 23.47 ± 8.7 hours and was lower in the KDPI range 1 (19.8 ± 5.7 hours) than in the other groups ($p = 0.004$). There was a predominance of pulsatile perfusion in the higher KDPI ranges ($p < 0.001$). These data are presented in Table 2.

Comparing the two classifications, standard/expanded criteria and KDPI, it was observed that donor kidneys classified as expanded criteria were only observed in the KDPI ranges over 60%. However, 16.2% of donors were classified as standard in the group with a KDPI score > 80% (Figure 1).

3.2 Clinical outcomes

3.2.1 GFR of the recipient at the end of the first year after kidney transplantation

The mean creatinine level of recipients (in mg/dl) at the end of the first year after transplantation was higher when KDPI scores were also higher ($p < 0.001$). The mean GFR estimated by the CKD-EPI ($\text{ml/min}/1.73 \text{ m}^2$) for all transplants was 59.57 ± 24.56 and was different amongst all groups, being higher in patients classified in the lower KDPI ranges ($p < 0.001$) (Table 3).

At the end of the first year after transplantation, an increasing prevalence of GFR was found to be lower than 30 ml/min/1.73 m² (Table 4) throughout the analyzed KDPI ranges ($p = 0.002$).

3.2.2 DGF and hospitalization time

Delayed renal graft function was observed in 231 (88.5%) patients of the sample, and there was no difference between the groups ($p = 0.10$). However, when the mean time of DGF was analyzed, the quickest recovery time of the renal graft function was observed when the KDPI was less than 20% ($p < 0.001$).

The total time of hospital stay, in days, was higher in the groups with a KDPI > 41% ($p < 0.001$) (Table 5).

3.2.3 Biopsy proven rejection

Biopsy-proven graft rejection (Table 6) occurred in 75 (25.6%) patients and was more prevalent in patients with a KDPI of over 80% (45.9%, $p = 0.03$).

3.2.4 Survival of patient and renal graft

The frequency of loss of renal graft function was 18.1% in the total sample, varying significantly across the KDPI ranges ($p = 0.033$) (Figure 2). The percentage of deaths at the end of the first year after transplantation was 4.8%, with no difference between the groups ($p = 0.33$) (Table 7).

4. Discussion

This retrospective analysis demonstrated a statistically significant association between donor KDPI scores and recipient GFR at the end of the first year after kidney transplantation. When the KDPI score is higher, divided into the five ranges, then the mean level of the GFR is lower. Our results proved similar to those of Gandolfini et al.¹⁹, who compared the GFR of standardized-donor transplantations (mean KDPI: 36%, GFR: 60.9 ml /min/1.73 m²) and expanded-donor transplantations (mean KDPI:

87% 43.6 ml/min/1.73 m²) whose receptors were allocated after renal biopsy. In an analysis of 987 kidney transplants performed in Europe, Lehner et al. reported similar results when evaluating GFR at the end of the first year after transplantation (KDPI 20%: 65.8, 21-34%: 60.4, 35-85%: 46.1 and > 85%: 35.2)¹¹. A Korean multicenter study²⁰ with 359 patients also reported a difference in the same outcome. However, in this evaluation, the recipients were divided into two KDPI groups based on their mean score of 67%. In 2016, an analysis of 255 kidney transplants performed in Brazil, observed a poorer GFR at 6 months after transplantation in patients with a KDPI score $\geq 85\%$ (57.5 ± 9.1 ml/min versus 70.7 ± 24.4 ml/min; $p = 0.005$)²¹.

Kidney transplants performed from donors with higher KDPI scores are associated with poor outcomes, with survival benefits only when these organs are transplanted into recipients aged 60 years and over^{22,23}. In our sample, the mean age of those who received kidneys with a KDPI > 80% was 55.6 ± 7.5 years. This data reflects an institutional conduct in which kidneys of expanded donors are transplanted into patients with low immunological risk and aged over 50 years. Massie et al. corroborate such an initiative and suggest transplanting kidneys with a higher KDPI score in patients aged 50 years and over, who have experienced an average waiting time of more than 33 months⁹. In our evaluation, the mean time that patients with KDPI > 80% had spent on dialysis was 65.8 months.

The distribution of the expanded-criteria donors throughout the KDPI ranges was similar to that observed by other authors, and was concentrated amongst the higher ranges⁸. The dichotomy (standard and expanded) did not affect the outcomes of kidney transplantation for the same KDRI/KDPI scores^{24,25}. Six donors (16.2%) were considered to be standard, with a KDPI > 80%. This fact occurred in donors aged 50-59 years, who only presented one of the two criteria necessary for being classified as expanded criteria in our sample.

The incidence of DGF in our population was higher (88.5%) when compared to other national studies. Helfer et al. reported a DGF incidence of 70.8% in a retrospective analysis of 346 kidney transplants²⁶, while Azevedo et al. in a multicentric analysis, encountered levels of between 51.6% and 62.3%²⁷. Data on 310 transplants performed in the state of Pernambuco²⁸ demonstrate an 83.4% incidence of DGF for deceased-donor transplantations, similar to the level observed in our analysis. International studies have demonstrated a variation of between 2-55.3%^{17,29}. Different

factors related to the recipient, the donor and intraoperative complications may influence this finding³⁰⁻³².

Although no difference was observed in our study in the incidence of DGF, its duration was longer in groups with a higher KDPI score (21.6 ± 15.6 days for KDPI scores $> 80\%$). This KDPI range presented older donors, with the highest final creatinine levels and highest CIT levels when compared to those with a KDPI score $< 20\%$. CIT levels may have been higher in range 5 because in the service analyzed, expanded-criteria donors were submitted to pulsatile perfusion (according to technical availability) after static perfusion, which may have prolonged the total ischemic time in these receptors. A French study, evaluating 843 deceased-donor kidney transplantations reported that age and CIT were independent risk factors for DGF, and that DGF of more than six days was responsible for decreasing long-term graft survival³³. Sandes-Freitas et al., in a retrospective 10-year kidney transplant study, observed that prolonged DGF (> 15 days) was an independent risk factor for renal graft loss (OR 3.876, CI95% 2.270-6.618, $p < 0.001$) and death (OR 3.065, CI 95% 1.536-6.117, $p = 0.001$).

When the incidence and duration of DGF are high, hospital stays are longer³¹. Our analysis discovered that transplanted patients with a more prolonged time of DGF (KDPI $> 80\%$) remained in hospital twice as long as those with a shorter DGF time (KDPI $< 20\%$). Longer hospital stays increase the costs related to transplants. A study conducted in the US suggested that, in a 10-year simulation, there was a higher expenditure per patient when kidney transplants were performed with a KDPI score $> 85\%$ (KDPI $< 85\%$: US\$ 297,286.00 and KDPI $> 85\%$: US\$ 330,576.00)³⁴.

The incidence of biopsy-proven rejection was higher in the group with KDPI $> 80\%$. A retrospective cohort study conducted in the US, discovered no difference in the incidence of acute rejection when transplanted with a KDPI $> 85\%$ ¹⁹. Lee et al. also encountered no difference in the incidence of acute rejection. However, chronic rejection was more frequent in the group with a higher KDPI score and was the second cause of graft function loss. In our sample, we did not subdivide the rejection episodes into acute or chronic. A greater number of incompatibilities between the HLA systems of the donor/recipient pair³⁵ and the presence of prolonged DGF³⁶⁻³⁸ are risk factors for renal graft rejection. In our evaluation, the group with a KDPI $> 80\%$ presented a higher number of mismatches and a longer DGF time when compared to the others.

The data from our study demonstrated that renal graft survival at the end of the first year after transplantation was over 80%, which is similar to the national estimates of 85%³⁹. It was higher in the groups with a KDPI <20% and between 21-40%, which is in agreement with data from OPTN¹⁰, which present greater graft survival at the end of five years for the KDPI ranges <20%, and between 21-34% (82.7% and 81.1%, respectively). In an analysis conducted by Hart et al. (2018), with a population from the US, the poorest graft survival was observed in the groups with a KDPI score between 35-85% and above 85%. Our data demonstrated that there was a difference in survival when the range was analyzed between 35-85% through quintiles, with progressively poorer results.

Patient survival at the end of the first year after transplantation was 95.2%. National data indicate a survival rate of 92% in one year³⁹, whereas data from the US Renal Data System (USRDS) estimate a mortality rate of around 3.7% over the same period⁵. Our study presented no differences in survival amongst the KDPI ranges. Pelletier et al. reported greater mortality rates in diabetic patients transplanted with donors with a KDPI score > 85%⁴⁰, and a retrospective study conducted in the US with more than 2 thousand transplants observed a shorter survival at 5 years when the KDPI was divided into three groups (0-60%: 85.8%, 61-84%: 76.3%, > 85%: 63.4%)²⁹. A longer observation time would be necessary to demonstrate this effect in our sample of patients.

Our evaluation was limited by the fact that it was an observational, retrospective study that analyzed previously performed kidney transplants, by retroactive calculation of the KDPI scores in just one transplant center.

The KDPI is an efficient manner with which to assess kidney donor quality and high scores are associated with poorer GFR at the end of the first year after transplantation.

A longer observation period is necessary, with an outcome analysis compared to the waiting list patients in our population so as to define the real benefit of transplants performed with donors with a KDPI score > 80%. Although there was a negative correlation with renal graft function and survival, there was no difference in mortality amongst the analyzed groups.

5. References

1. Cameron JL, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):629-637. doi:10.1016/S0272-6386(00)70009-6.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303.
3. ABTO. *Registro Brasileiro de Transplantes: Dados Numéricos Da Doação de Órgãos e Transplantes Realizados Por Estado e Instituição No Período de Janeiro a Setembro de 2018. Ano XXIV Nº 3;* 2018. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/rbt2018-let-3t.pdf>.
4. SBN. *Censo de Diálise SBN 2017;* 2018. <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>.
5. United States Renal Data System. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):S351-S382. doi:10.1053/j.ajkd.2018.01.019.
6. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, et al. New National Allocation Policy for Deceased Donor Kidneys in the United States and Possible Effect on Patient Outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1842-1848. doi:10.1681/ASN.2013070784.
7. OPTN. *A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI);* 2018. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf.
8. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. *Transplantation.* 2009;88(2):231-236. doi:10.1097/TP.0b013e3181ac620b.
9. Massie AB, Luo X, Chow EKH, Alejo JL, Desai NM, Segev DL. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am J Transplant.* 2014;14(10):2310-2316. doi:10.1111/ajt.12830.
10. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2018;18(S1):18-113. doi:<https://doi.org/10.1111/ajt.14557>.

11. Lehner LJ, Kleinstauber A, Halleck F, et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(8):1465-1472. doi:10.1093/ndt/gfy030.
12. Peters-Sengers H, Heemskerk MBA, Geskus RB, et al. Validation of the Prognostic Kidney Donor Risk Index Scoring System of Deceased Donors for Renal Transplantation in the Netherlands. *Transplantation*. 2018;102(1):162-170. doi:10.1097/TP.0000000000001889.
13. Calvillo-Arbizu J, Pérez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, et al. ¿Predice el Kidney Donor Profile Index (KDPI) la supervivencia del injerto y del paciente en una población española? *NEFROLOGÍA*. 2018;(x x):1-9. doi:10.1016/j.nefro.2018.06.009.
14. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622-627. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
15. OPTN. Organ Procurement and Transplantation Network: KDPI calculator. <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/>. Published 2017. Accessed September 18, 2017.
16. NKF. National Kidney Foundation: GFR calculator. https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator. Published 2017. Accessed September 18, 2017.
17. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004;364(9447):1814-1827. doi:10.1016/S0140-6736(04)17406-0.
18. Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28-41. doi:10.1111/ajt.14107.
19. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, et al. The kidney donor profile index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: Distribution and association with graft outcomes. *Am J Transplant*. 2014;14(11):2515-2525. doi:10.1111/ajt.12928.
20. Lee JH, Park WY, Kim YS, et al. Clinical significance of the Kidney Donor Profile Index in deceased donors for prediction of post-transplant clinical outcomes : A

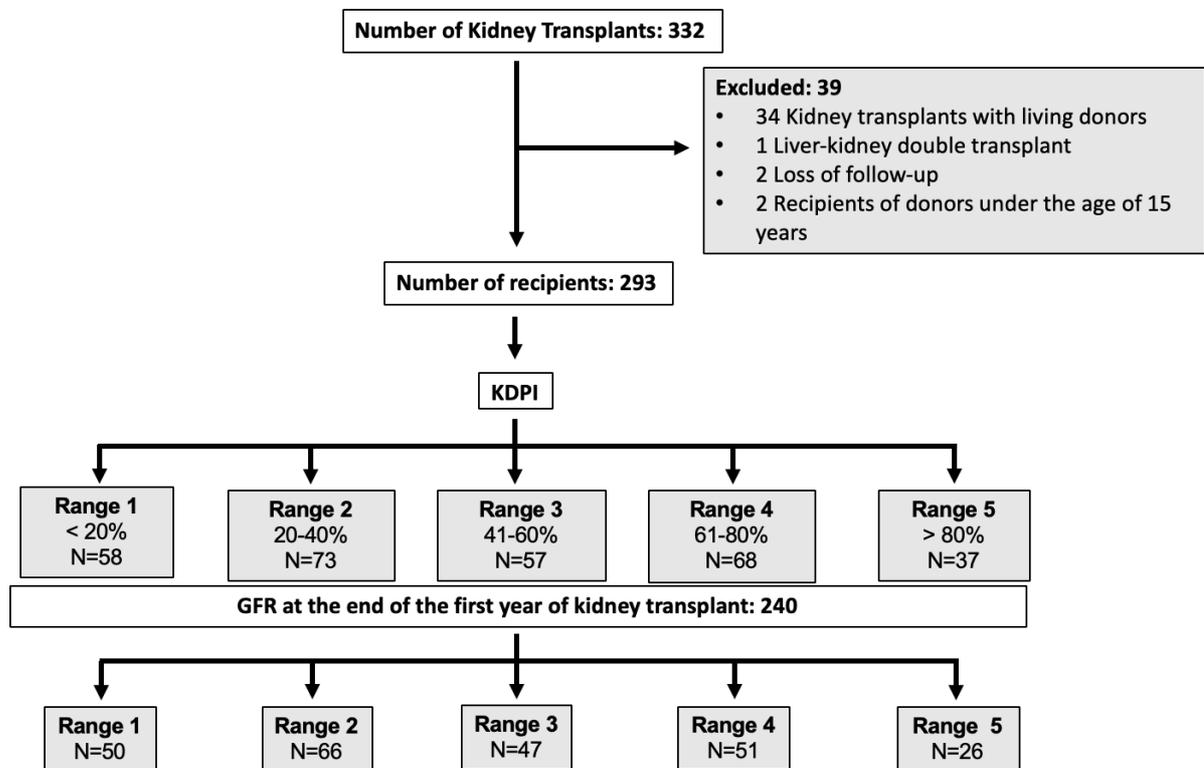
- multicenter cohort study. *PLoS One*. 2018;1-14. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205011>.
21. Mota LS, Oliveira CMC de, Pinheiro Junior FML, et al. Comparative study between kidney transplantation with deceased donor expanded criteria and donor standard criteria in a single center in Brazil. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):334-343. doi:10.5935/0101-2800.20160051.
 22. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated with Earlier Transplant with High KDPI Kidneys. *Transplantation*. 2017;101(4):867-872. doi:10.1097/TP.0000000000001405.
 23. Hernandez RA, Malek SK, Milford EL, Finlayson SRG, Tullius SG. The combined risk of donor quality and recipient age: Higher-quality kidneys may not always improve patient and graft survival. *Transplantation*. 2014;98(10):1069-1076. doi:10.1097/TP.0000000000000181.
 24. Woodside KJ, Merion RM, Leichtman AB, et al. Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors. *Am J Transplant*. 2012;12(8):2106-2114. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04146.x.
 25. Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, et al. Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor. *Nefrologia*. 2018;38(5):503-513. doi:10.1016/j.nefro.2018.03.003.
 26. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F, Gonçalves LFS, Manfro RC. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation in a Brazilian Center. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1727-1729. doi:10.1016/j.transproceed.2014.05.026.
 27. Azevedo LS, Castro MCR, Carvalho DBM De, et al. Incidence of Delayed Graft Function in Cadaveric Kidney Transplants in Brazil: A Multicenter Analysis. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2746-2747. doi:10.1016/j.transproceed.2005.05.005.
 28. Freitas MiHB de, Lima LC, Couceiro TC de M, Silva WB da, Andrade JM de, Freitas MHB de. Fatores perioperatórios associados à função retardada do enxerto em pacientes transplantados renais. *J Bras Nefrol*. 2018:1-6.

- doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0020.
29. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant*. 2018;32(3). doi:10.1111/ctr.13190.
 30. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: Etiology, management and long-term significance. *J Urol*. 1996;155(6):1831-1840. doi:10.1016/S0022-5347(01)66023-3.
 31. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function : Risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997;63(7):968-974. doi:10.1097/00007890-199704150-00011.
 32. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2279–2296. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x.
 33. GIRAL-CLASSE M, HOURMANT M, CANTAROVICH D, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int*. 1998;54:972-978. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00071.x.
 34. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1168-1176. doi:10.1111/ajt.14702.
 35. Dunn T, Noreen H, Gillingham K, et al. Revisiting Traditional Risk Factors for Rejection and Graft Loss after Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2132-2143. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03640.x.Revisiting.
 36. Qureshi F, Rabb H, Kasiske BL. Silent acute rejection during prolonged delayed graft function reduces kidney allograft survival. *Transplantation*. 2002;74(10):1400-1404. doi:10.1097/01.TP.0000036053.99338.C4.
 37. Sandes-Freitas TV de, Felipe CR, Aguiar WF, Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals. *PLoS One*. 2015;10(12):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0144188.
 38. Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney Int*. 2015;88(4):851-858. doi:10.1038/ki.2015.190.

39. ABTO. *Registro Brasileiro de Transplantes: Dimensionamento Dos Transplantes No Brasil e Em Cada Estado (2010-2017)*. Vol XXIII.; 2017. www.abto.org.br.
40. Pelletier RP, Pesavento TE, Rajab A, Henry ML. High mortality in diabetic recipients of high KDPI deceased donor kidneys. *Clin Transplant*. 2016;30(8):940-945. doi:10.1111/ctr.12768.

Tables, figures and graphs:

Figure 1: Study flowchart



KDPI: Kidney Donor Profile Index
 N: Number of patients
 GRF: Glomerular filtration rate

Table 1: Characteristics of the recipients

Variables	Ranges					p-value
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Sex - n(%)						
Male	43 (74,1)	38 (52,1)	41 (71,9)	46 (67,6)	23 (62,2)	0,059 *
Female	15 (25,9)	35 (47,9)	16 (28,1)	22 (32,4)	14 (37,8)	
Age (years)						
Mean ± SD	39,9 ± 11,9	43,9 ± 10,5	44,8 ± 11,9	50,2 ± 12,4 ^{AB}	55,6 ± 7,5 ^{ABC}	< 0,001 §
Time on dialysis (months)						
Mean ± SD	60,9 ± 51,6	65,8 ± 42,5	80,1 ± 53,3	55,2 ± 37,6 ^C	65,8 ± 41,5	0,049 ¥
Cause of CKD - n(%)						
Hypertension	4 (6,9)	9 (12,3)	3 (5,3)	10 (14,7)	6 (16,2)	0,128 **
Diabetes	7 (12,1)	9 (12,3)	8 (14,0)	15 (22,1)	10 (27,0)	
Glomerulonephritis	8 (13,8)	12 (16,4)	7 (12,3)	5 (7,4)	0 (0,0)	
ADPKD	2 (3,4)	2 (2,7)	5 (8,8)	4 (5,9)	4 (10,8)	
Others	6 (10,3)	3 (4,1)	4 (7,0)	4 (5,9)	3 (8,1)	
Undetermined	31 (53,5)	38 (52,2)	30 (52,6)	30 (44,0)	14 (37,9)	
Number of Mismatches						
Mean ± SD	3,3 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,1 ± 1,1	3,8 ± 1,3 ^C	4,1 ± 1,1 ^{ABC}	< 0,001 ¥
PRA Class I - n(%)						
0%	46 (79,3)	61 (83,6)	50 (87,7)	59 (86,8)	31 (83,8)	0,746 *
>0%	12 (20,7)	12 (16,4)	7 (12,3)	9 (13,2)	6 (16,2)	
PRA Class II - n(%)						
0%	51 (87,9)	64 (87,7)	54 (94,7)	62 (91,2)	35 (94,6)	0,536 *
>0%	7 (12,1)	9 (12,3)	3 (5,3)	6 (8,8)	2 (5,4)	
DSA - n(%)						
Yes	3 (20,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (16,7)	0,776 **
No	12 (80,0)	15 (88,2)	8 (100,0)	10 (90,9)	5 (83,3)	
CMV IgG serologic status D/R - n(%)						
D-/R-	0 (0,0)	3 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,464 **
D-/R+	9 (18,8)	6 (8,7)	6 (12,8)	6 (9,8)	4 (15,4)	
D+/R-	4 (8,3)	11 (15,9)	3 (6,4)	5 (8,2)	1 (3,8)	
D+/R+	35 (72,9)	49 (71,1)	37 (78,7)	50 (82,0)	21 (80,8)	
Induction - n(%)						
Basiliximab	5 (8,6)	9 (12,3)	9 (15,8)	6 (8,8)	0 (0,0)	0,138 *
ATG	53 (91,4)	64 (87,7)	48 (84,2)	62 (91,2)	37 (100,0)	
Initial immunosuppression - n(%)						
TAC+AZA+PRED	5 (8,6)	9 (12,3)	7 (12,3)	5 (7,4)	0 (0,0)	0,325 *
TAC+iMTOR+PRED	35 (60,4)	43 (58,9)	40 (70,2)	42 (61,7)	24 (64,9)	
TAC+MPS+PRED	18 (31,0)	21 (28,8)	10 (17,5)	21 (30,9)	13 (35,1)	

(*) Chi-Square (**) Fisher's exact (§) ANOVA (¥) Kruskal-Wallis (A) Statistically significant difference in relation to the "<20%" range; (B) Statistically significant difference from the "20-40%" range; (C) Statistically significant difference from the "41-60%" range; (D) Statistically significant difference from the "61-80%" range.

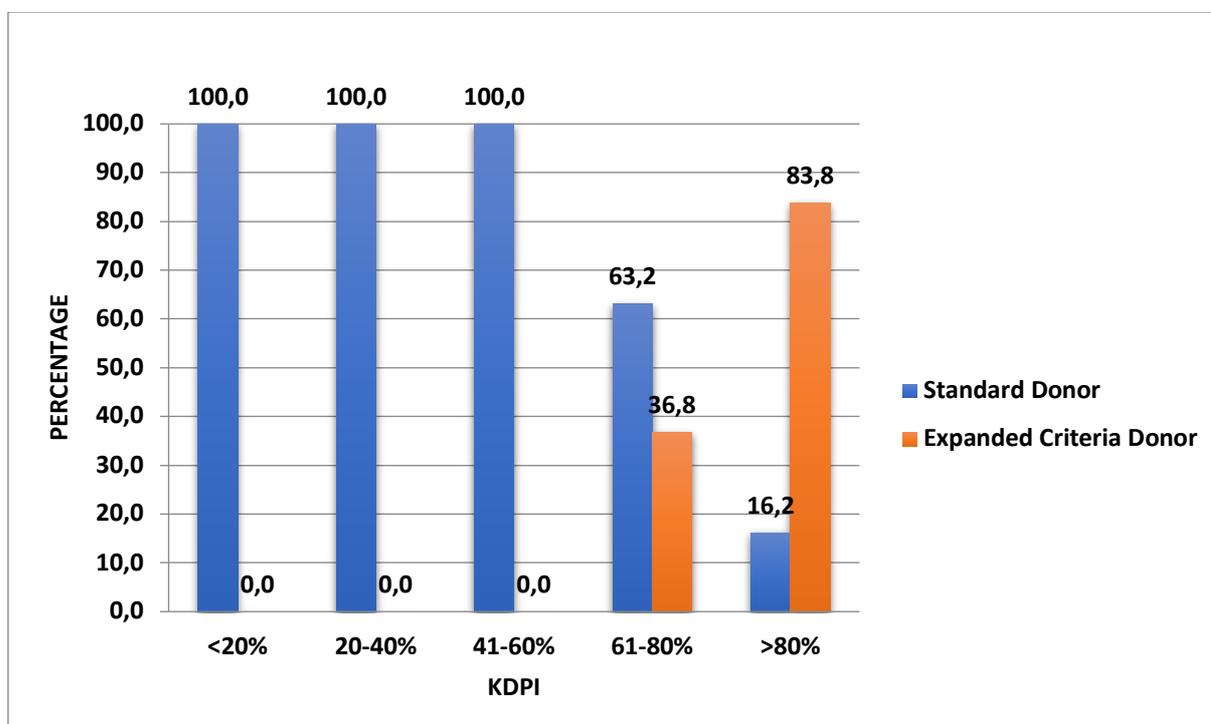
N, number of recipients; SD, standard deviation; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; D, donor; R, recipient; CMV, cytomegalovirus; PRA, panel reactive antibody; DSA, donor specific antibody; ATG, antithymocyte globulin; TAC, tacrolimus; iMTOR, mammalian target of rapamycin inhibitors; MPS, mycophenolate sodium; PRED, prednisone.

Table 2: Donor's characteristics

Variables	Faixa					p-value
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Sex - n (%)						
Male	51 (87,9)	55 (75,3)	30 (52,6)	24 (35,3)	20 (54,1)	< 0,001 *
Female	7 (12,1)	18 (24,7)	27 (47,4)	44 (64,7)	17 (45,9)	
Age (years)						
Mean ± SD	21,6 ± 4,2	31,6 ± 7,9 ^A	42,2 ± 6,8 ^{AB}	50,5 ± 6,3 ^{ABC}	58,8 ± 4,4 ^{ABCD}	< 0,001 ¥
BMI (kg/m²)						
Mean ± SD	24,2 ± 2,2	25,8 ± 3,6	25,5 ± 2,7	27,0 ± 3,7 ^A	26,0 ± 3,8 ^A	< 0,001 ¥
Hypertension - n (%)						
Yes	0 (0,0)	4 (9,8)	10 (33,3)	23 (63,9)	19 (73,1)	< 0,001 *
No	43 (100,0)	37 (90,2)	20 (66,7)	13 (36,1)	7 (26,9)	
Diabetes - n (%)						
Yes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	2 (6,7)	0,058 **
No	45 (100,0)	57 (100,0)	35 (100,0)	42 (97,7)	28 (93,3)	
Cause of death n (%)						
Head trauma	57 (98,3)	53 (72,7)	19 (33,3)	8 (11,8)	6 (16,2)	< 0,001 **
Stroke	0 (0,0)	12 (16,4)	33 (57,9)	57 (83,8)	31 (83,8)	
Anoxia	0 (0,0)	5 (6,8)	2 (3,5)	2 (2,9)	0 (0,0)	
CNS tumor	0 (0,0)	1 (1,4)	2 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Others	1 (1,7)	2 (2,7)	1 (1,8)	1 (1,5)	0 (0,0)	
Terminal serum creatinine (mg/dl)						
Mean ± SD	0,9 ± 0,4	1,6 ± 1,1 ^A	1,6 ± 1,3 ^A	1,5 ± 0,8 ^A	1,7 ± 0,9 ^A	< 0,001 ¥
CIT (horas)						
Mean ± SD	19,8 ± 5,9	22,9 ± 8,6	24,0 ± 8,5	25,8 ± 9,2 ^A	25,4 ± 10,2 ^A	0,004 ¥
Preservation - n (%)						
Pump	2 (3,4)	12 (16,4)	10 (17,5)	23 (33,8)	11 (29,7)	< 0,001 *
Cold storage	56 (96,6)	61 (83,6)	47 (82,5)	45 (66,2)	26 (70,3)	

(*) Chi-Square (**) Fisher's exact (§) ANOVA (¥) Kruskal-Wallis (A) Statistically significant difference in relation to the "<20%" range; (B) Statistically significant difference from the "20-40%" range; (C) Statistically significant difference from the "41-60%" range; (D) Statistically significant difference from the "61-80%" range.

N, number of recipients; SD, standard deviation; BMI, body mass index; CNS, central nervous system; CIT, cold ischemia time.

Graph 1: Standard and expanded donors distributed in the KDPI ranges

P<0,001 (Chi-Square)

Table 3: Mean of GFR and serum creatinine at the end of the first year of kidney transplant, distributed in the KDPI ranges

Variables	Ranges (N)					p-value
	1 (50) <20%	2 (66) 20-40%	3 (47) 41-60%	4 (51) 61-80%	5 (26) >80%	
GFR (ml/min/1,73m ²)						
Mean ± SD	77,5 ± 21,0	63,9 ± 22,9	57,9 ± 24,2 ^A	49,6 ± 20,6 ^{AB}	36,8 ± 13,4 ^{ABC}	< 0,001 §
Serum Creatinine (mg/dl)						
Mean ± SD	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,6	1,6 ± 0,8 ^A	1,7 ± 0,7 ^{AB}	2,0 ± 0,6 ^{ABC}	< 0,001 ¥

§) ANOVA (¥) Kruskal-Wallis. (A) Statistically significant difference in relation to the "<20%" range; (B) Statistically significant difference from the "20-40%" range; (C) Statistically significant difference from the "41-60%" range; (D) Statistically significant difference from the "61-80%" range. GFR, glomerular filtration rate; SD, standard deviation; N, number of patients.

Table 4: Frequencies of GFR <30ml / min / 1.73m² at the end of the first year of transplantation

Variable	Ranges					p-value
	1	2	3	4	5	
	<20% n (%)	20-40% n (%)	41-60% n (%)	61-80% n (%)	>80% n (%)	
GFR <30 ml/min/1,73m²						
Yes	1 (2,0)	5 (7,6)	5 (10,6)	9 (17,6)	8 (30,8)	0,002 *
No	49 (98,0)	61 (92,4)	42 (89,4)	42 (82,4)	18 (69,2)	

Chi-Square

GFR, glomerular filtration rate; N, number of patients.

Table 5: DGF and hospitalization time

Variables	Ranges					p-value
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
DGF - n(%)						
Yes	44 (80,0)	61 (85,9)	48 (92,3)	50 (94,3)	28 (93,3)	0,108 *
No	11 (20,0)	10 (14,1)	4 (7,7)	3 (5,7)	2 (6,7)	
DGF duration (days)						
Mean ± SD	9,9 ± 1 3,3	13,4 ± 7,1 ^A	14,4 ± 12,8 ^A	15,4 ± 15,0 ^A	21,6 ± 15,6 ^A	< 0,001 ¥
Length of hospital stay (days)						
Mean ± SD	20,7 ± 21,9	20,7 ± 10,4	26,2 ± 18,2 ^A	30,8 ± 27,4 ^A	48,5 ± 43,9 ^{AB}	< 0,001 ¥

(*) Chi-Square (¥) Kruskal-Wallis. (A) Statistically significant difference in relation to the "<20%" range; (B) Statistically significant difference from the "20-40%" range; (C) Statistically significant difference from the "41-60%" range; (D) Statistically significant difference from the "61-80%" range.

SD, standard deviation; N, number of patients; DGF, delayed graft function

Table 6: Biopsy-proven rejection

Variable	Ranges					p-value
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Biopsy-proven rejection - n(%)						
Yes	12 (20,7)	14 (19,2)	15 (26,3)	17 (25,0)	17 (45,9)	0,034 *
No	46 (79,3)	59 (80,8)	42 (73,7)	51 (75,0)	20 (54,1)	

(*) Chi-Square

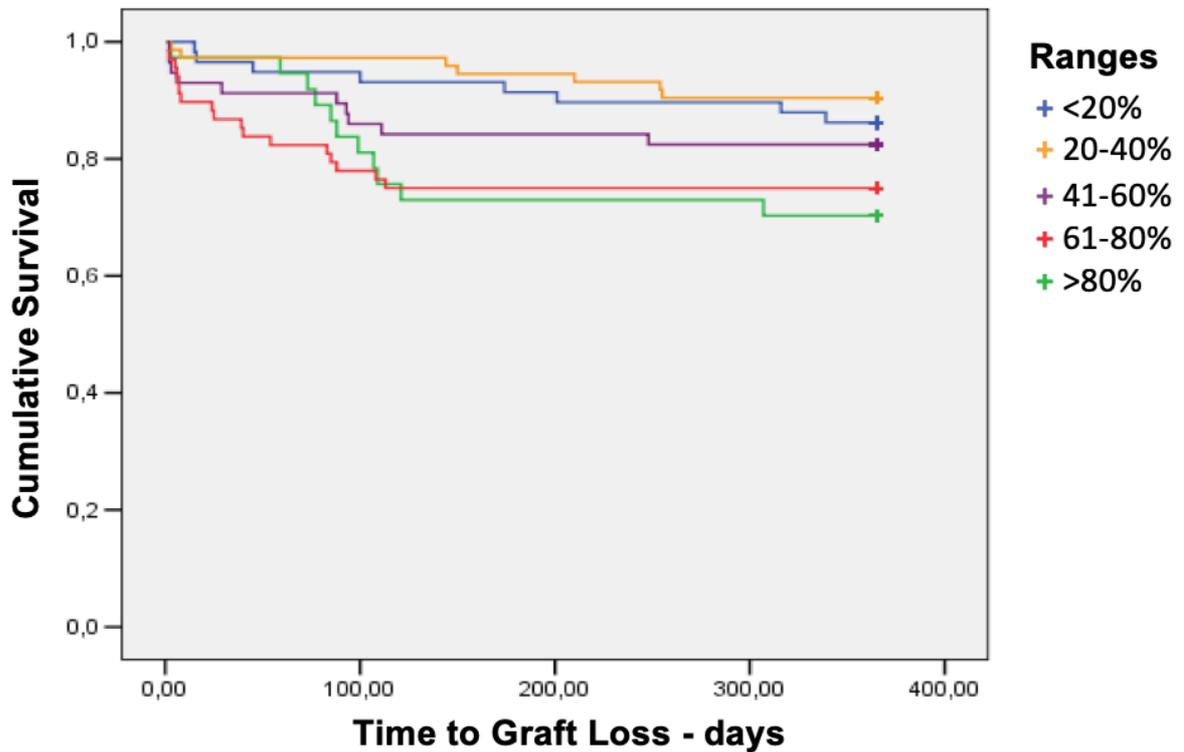
N, number of patients.

Table 7: Loss of renal graft function and death at the end of the first year of transplantation

Variables	Ranges					p-value
	1 <20%	2 20-40%	3 41-60%	4 61-80%	5 >80%	
Loss of graft function - n(%)						
Yes	8 (13,8)	7 (9,6)	10 (17,5)	17 (25,0)	11 (29,7)	0,043 *
No	50 (86,2)	66 (90,4)	47 (82,5)	51 (75,0)	26 (70,3)	
Death - n(%)						
Yes	2 (3,4)	1 (1,4)	5 (8,8)	4 (5,9)	2 (5,4)	0,331 **
No	56 (96,6)	72 (98,6)	52 (91,2)	64 (94,1)	35 (94,6)	

(*) Chi-Square (**) Fisher's exact
N, number of patients.

Graph 2: Cumulative survival of renal graft



Log Rank (Mantel-Cox): p=0,033

ANEXO A – AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION – INSTRUÇÕES AOS AUTORES



AJT

Instructions to Authors

Effective November 2017

1 Overview

The *American Journal of Transplantation* (AJT) is the official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. AJT seeks to provide its readership with literature of the highest quality and impact through a process of careful peer review and editorial comment. All papers, including those invited by the Editorial Board, are subject to peer review. AJT's average turnaround time from submission to decision is 20 days.

AJT participates in the Transplant Peer Review Network, a consortium of seven journals in the field of transplantation. In addition to the adoption of a shared list of ethical policies and principles, the journals share a set of standard questions to make the submission process consistent between journals and to facilitate the automatic transfer of manuscripts to enable rapid decisions. High-quality papers not suitable for publication at their target journal may receive a decision of Reject with Transfer Offer to another journal in the Network.

On submission, authors should choose one or two referral journals, in the order of preference, or "no referral." When a manuscript is referred, all reviews and recommendations are sent with the manuscript to the receiving journal. Authors must then complete the submission process at the receiving journal. For more information, please visit wileytxnetwork.com.

2 Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted through ScholarOne Manuscripts™ at mc.manuscriptcentral.com/ajt.

AJT charges a standard fee of \$50 USD for all unsolicited submissions with the exception of revised manuscripts and Letters to the Editor. This fee covers expenses for the processing and evaluation of submissions by the Editorial Office and Editors. AJT participates in the Wiley **Transplant Peer Review Network (TxPRN)**, a consortium of 7 journals formed to simplify the publication process for authors and reduce the time and effort involved in the peer review of transplantation research. Payment does not guarantee external peer review or network referral.

2.1 File upload

1. **Cover letter** (optional)
2. **Main body document** is the most important file that you will upload. It must be double spaced. For most manuscript types, the main body should contain the following:
 - Title Page
 - Title
 - Authors' full names
 - ORCIDs
 - Affiliations
 - Corresponding author email
 - Abbreviations
 - Abstract
 - Main Body Text
 - Acknowledgments / Funding
 - Disclosure
 - Figure Legends
 - Description of Supporting Information
 - References
3. **Tables and Figures** can be included at the end of the main body document or uploaded separately. Do not embed them within the text. Each table and figure should appear on its own page, and tables and figures should not be mixed.
4. **Supporting Information**

Format: Uploaded files must be saved as DOC, DOCX, or RTF, as our publisher requires one of these formats in the event of acceptance. Do not upload PDF files for the main body document.

Why your paper may be unsubmitted: The Editorial Office reviews your paper after submission to verify its adherence to the word limits and other guidelines stated in this document. If your paper exceeds the limits or does not meet formatting requirements, it will be unsubmitted. You will be given an opportunity to correct the issues and resubmit your paper. It will retain the manuscript number assigned during the initial submission.

3 Manuscript Types

This table lists the types of manuscripts AJT publishes. Descriptions follow below.

Type of Submission	Text Word Limit*	Abstract Word Limit	Reference Limit	Figure Limit
Brief Communication	3000	200	30	N/A
Case Report	2000	200	20	N/A
Images in Transplantation (CME)	250	N/A	5	3
Letter to the Editor	500	N/A	5	1
Minireview	3000	200	40	3
Original Article	4000	200	N/A	N/A
Personal Viewpoint	3000	200	30	3
Special Article	3000	200	30	3
By Invitation of the Editorial Board				
Book Review	650	N/A	5	0
Comprehensive Review	6000	200	N/A	N/A
Editorial	800	N/A	5	1
Meeting Report	3000	200	30	3

* includes abstract and main text only

3.1 Manuscript types

Brief Communications should convey singular novel, factual observations that have been tested with the same rigor as required by Original Articles. This format is appropriate for observations of limited scope; it is not appropriate for items that have been incompletely tested or preliminary observations that remain speculative in nature.

Case Reports highlight exceptionally unique clinical observations made on one or a small number of patients that convey generalizable insights about the practice or science of transplantation. Rare, but otherwise typical, clinical scenarios or particularly difficult clinical situations are generally not appropriate unless they inform a broader concept in the field. Notable first cases or new applications of transplantation will be considered to the extent that they support a non-intuitive conclusion.

Images in Transplantation is a learning opportunity built around one or more key images and is a Continuing Medical Education (CME) activity certified for 1 *AMA PRA Category 1 Credit*™. The first author of the article can claim 10 *AMA PRA Category 1 Credits*™ per article, directly from the American Medical Association. Please see the full instructions for this manuscript type at amjtransplant.com/CME.

Letters to the Editor are appropriate to convey thoughts about and/or publicly question recently published material or current events. The time limit for submitting a letter regarding an AJT article is one month past the date of print publication. When an accepted letter specifically refers to an article in AJT, the authors of the cited article may be given an opportunity to briefly reply. Letters are also appropriate for a brief, definitive, scientific or clinical observation that is supported by data and adequately conveyed in this abbreviated format.

Minireviews present a concise review of an area where there has been recent (generally within the past 5 years) significant progress by a number of investigators and/or laboratories. They should be broadly based, and not a review of one or two centers or laboratories. With rare exceptions, references should be from peer-reviewed journals with no unrefereed proceedings, personal communications, or unpublished

results. When appropriate, the first few references should be review articles that direct readers to older literature on the subject matter. Most Minireviews are invited by the Editorial Board; however, proposals may be submitted to the Editorial Office for consideration. Proposals should be approximately 250 words and include major references to be cited.

Original Articles should be original factual observations important to the practice of transplantation or its related science that have been rigorously tested using the scientific method. Original Articles must follow the standard presentation format as detailed in the Manuscript Preparation section below, and they must present results in sufficient detail for their merit to be judged by the authors' peers and for the experiments to be repeated by others. The use of supplemental information is acceptable in cases where the word limit constrains the authors' abilities to provide sufficient detail. The Discussion should convey the significance of the findings with minimal extrapolation or hyperbole, allowing the empirically tested facts to support the commentary.

Personal Viewpoints collegially convey the opinion of an author or group of authors and inform the practice of transplantation or its related science. While liberty is given to extrapolate beyond the usual confines of a scientific manuscript, opinions must be reasonably fact based and contain logical inferences. Opinions about clinical practice or scientific data are appropriate where there are barriers to actual prospective testing of an issue, but should not be used to advance thought that could be reasonably tested experimentally.

Special Articles highlight a topic of special relevance to the entire field of transplantation, emanating as an official policy of a relevant governing body, or conveying important consensus recommendations for clinical or academic practice (e.g. practice guidelines).

3.2 Invited manuscript types

Book Reviews are based on an author's firsthand reading of a book. New publications of likely interest to the readership of AJT may be submitted to the Editorial Office to be considered for a Book Review. The review should guide readers with regard to the book's strengths and weaknesses, as well as the readership to which the book is likely to appeal.

Comprehensive Reviews focus on major advances shaping the field today. The expanded format allows authors to pay some appropriate homage to the seminal history of the topic to the extent that it informs the evolution of the present practice. The manuscript should demonstrate the relationship between the relevant biology and the clinical phenotypes defining the field. A section on likely future developments is appropriate.

Editorials are commissioned to comment on a recently accepted manuscript, published work, or event. The Editorial should place its referenced work in a broader perspective, provide a balancing interpretation, or highlight important features or consequences that may be insufficiently apparent.

Meeting Reports focus on the prevailing outcome of a congress or consensus meeting of special relevance to the field of transplantation. Manuscripts may also discuss how the meeting changed thought; they should not be an account of the proceedings.

4 Manuscript Preparation

Please adhere to the instructions below, as failure to do so may result in your manuscript being unsubmitted. Revised manuscripts have additional requirements noted in the next section.

Uploads are restricted to 100 MB per manuscript (all files combined).

4.1 Language and terminology

English language services: Authors are responsible for linguistic and grammatical editing of manuscripts before submission. Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission. Our publisher, Wiley, offers one such service. Visit wileyeditingservices.com/en/english-language-editing for more information.

Trade/brand names: In general, no trade or brand names should appear in titles or abstracts. Please use generic or chemical names whenever possible. If it is necessary, for clarity, to stipulate a particular name, it may be mentioned in the Materials and Methods section of a manuscript with the manufacturer's name, city, and state or country. Deviations from this policy may be appealed to the Editor-in-Chief, and will be considered in circumstances where the trade name is absolutely required for scientific accuracy.

Transplant terminology: Please use the following suitable terminology. For further guidance, refer to the glossary maintained by the Organ Procurement and Transplantation Network at <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/glossary>.

Unacceptable	Preferred
Harvest, retrieval	Recover, recovery, procure, procurement
Cadaver	Deceased donor
Life support	Mechanically assisted, ventilated, organ-perfusion support
Non-heart-beating donation	Donation after circulatory death

4.2 Manuscript sections

Title page (mandatory)

- Title:** Use sentence case and do not exceed 186 characters. Abbreviations are discouraged.
- Authors:** List the full names of all authors. There is no limit to the number of authors, except for Images in Transplantation; however, all authors must meet the guidelines for authorship in section 7.3.
- ORCID:** ORCIDs are unique identifiers authors can use to be sure their work is linked. Get more information at orcid.org.
- Affiliations:** List the department, institution, city, and state/country of the individual authors where the work was performed.
- Corresponding author email:** Provide the email address of the author to whom correspondence should be directed after publication.
- Abbreviations:** Include an alphabetical list of all abbreviations used. All terms should be spelled out at first mention in the text.

Abstract (if applicable)

- Abstracts should clearly describe the purpose, methods, findings, and conclusions of the study.
- No headings (such as "Background" or "Materials and Methods") are permitted.
- Abstracts are limited to 200 words and must be a single paragraph.
- Abbreviations are discouraged.
- Brand names are not allowed in the abstract.
- For prospective randomized trials, include the clinical trial registration number at the end of the abstract.

Main body text

- Suggested sections for Original Articles are Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. These sections should be numbered 1–4, with subsections 1.1, 1.2, 1.3, etc.
- Materials and Methods**
 - Publication generally implies that reagents (e.g. monoclonal antibodies, transgenic animals, etc.) used by the authors and critical to the conclusions will be made available to bona fide researchers for assessment of reproducibility of findings.
 - It is the authors' responsibility to have the research study approved by the proper institutional review board (IRB). The submission must state the IRB approval if the paper describes human subjects or experimental animals. For human studies, the IRB approval number and protocol number should be listed. In the case of a multi-center study, the statement may be a global statement reinforced with supplementary material listing the individual approval numbers.
 - Describe any hazardous procedures or chemicals involved in the studies and what precautions were taken to avoid injury to subjects and investigators.
 - Provide a brief but complete description of the statistical methods used, including which tests were used to analyze which variable.
 - If your manuscript describes data obtained by microarray analysis, include the accession number.
- Results and Discussion**
 - Results presented in the Results section should not be repeated in the Discussion section.
 - Restrict comments and discussion to the Discussion section.

Acknowledgments

Funding sources and personal acknowledgments should be listed in this section. Authors are strongly encouraged to list all sources of funding used for the preparation of their manuscript and are responsible for acknowledging funding sources that require acknowledgment as a condition of funding.

Disclosure

Authors must disclose any conflicts of interest as well as the involvement of a commercial organization in manuscript preparation or funding. AJT defines a conflict of interest as a financial interest that may affect,

or appear to affect, the presentation or content of a publication, thus calling into question its credibility or importance. Financial interests may include, but are not limited to, the following:

- **Research Funds:** Funds received for operations, supplies, salaries, travel, etc. from organizations that may gain or lose financially as a result of the publication.
- **Employment Funds:** Funds received for employment during the time that the research was conducted or promise of future employment from organizations that may gain or lose financially as a result of the publication.
- **Personal Financial Interests:** Owning stocks or shares in organizations that may gain or lose financially as a result of the publication, or having patents or patent applications in progress whose value you may increase as a result of the publication.

One of the following statements must be included in the Disclosure section:

1. The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.
2. The authors of this manuscript have conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*. [The conflicts must then be described.]

Figure legends

Include a page in your manuscript that lists every figure and its title and description. Number figures according to their order of appearance in the text. Figure legends should allow interpretation of the figures without reference to the text.

Supporting information (description)

This section should indicate if the Supporting Information will be hosted on a third-party site; if not indicated, Supporting Information will be hosted by the publisher, Wiley. This section must include this statement: "Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article," as well as a list of the information available.

References

AJT uses AMA style (see examples below). In the text, number references in order of appearance. Include the names of up to three authors before using "et al."

Journal article:

1. Nankivell BJ, Renhawa J, Sharma RN, et al. BK virus nephropathy: Histological evolution by sequential pathology. *Am J Transplant.* 2017;17(8):2065-2077.

Book chapter:

2. Blumberg EA. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant bacteria. In: Kumar D, Humar A, eds. *The AST Handbook of Transplant Infections*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011:81-83.

Abstract:

3. Uehara M, Azzi J, Bahmani B, et al. Emerging applications of active immune targeted delivery in transplantation [abstract]. *Am J Transplant.* 2017;17(Suppl 3):208.

References to unpublished material, such as personal communications and unpublished data, should be noted within the text and not cited in the References. Personal communications and unpublished data must include the individual's name, location, and date of communication.

Tables

Tables must be cited, but not embedded, in the text and numbered according to their order of appearance. Each table should appear on its own page with self-explanatory titles and footnotes as needed.

Figures

Figures should clarify the text. The use of color is strongly encouraged to enhance clarity and readability of the displayed data. All figures should be cited, but not embedded, in the text in numerical order. When submitting more than one figure, please include the figure number on the page for DOC, PPT, and PDF files. For other file types, enter the figure number in the Caption/Legend field during the file upload process. Details must be large enough to retain their clarity after reduction in size. After reduction, illustrations should preferably fill single-column width (81 mm), although in exceptional cases 2/3 page width (120 mm) or full-page width (168 mm) will be accepted.

Vector graphics (e.g. line artwork) should be saved in Encapsulated Postscript Format (EPS), and bitmap files (e.g. photographs) in Tagged Image File Format (TIFF). Line art must be scanned at a minimum of 600 dpi, photographs at a minimum of 300 dpi. For more information, refer to the Wiley Author Services document at https://authorservices.wiley.com/asset/photos/electronic_artwork_guidelines.pdf.

Supporting information (files)

Data sets or additional tables/figures that will not be published in the print edition of the journal, but will be published in the online edition, can be submitted as Supporting Information. Access to these files must be provided with the manuscript to be included in the peer review process. Supporting Information must be uploaded separately during the file upload step of manuscript submission. Publisher guidelines for these files are available at authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/Prepare/manuscript-preparation-guidelines.html/supporting-information.html.

Unless otherwise indicated, Supporting Information will be hosted by the publisher, Wiley. It will be published as submitted and will not be corrected or checked for accuracy, typographical errors, or functionality.

Videos: AJT encourages submissions with video content. Videos are subject to the same rigor of peer review as all other submissions. Please use the following guidelines when creating and uploading files for review.

- **Format:** Although the system allows submission of a variety of formats, AVI, MPG, and MPEG are preferred since these formats are viewable by both Macintosh® and Windows® users. The MPG and MPEG formats provide the most economical video delivery (reduced file size) without compromising quality.
- **File Size:** Uploads are restricted to 100 MB per manuscript (all files combined).
- **Content:** The video must function as a stand-alone feature. Use captioning, annotation, or voiceover commentary to explain what is happening.

5 Revised Manuscripts

5.1 Time limit

AJT strives for prompt adjudication and publication of accepted manuscripts, and thus requires that revisions occur within a time frame deemed reasonable for the requested changes. Manuscripts requiring substantial revisions and/or new scientific data will be given 90 days from the decision date to be resubmitted. Manuscripts requiring minor revisions or grammatical/stylistic changes will be requested in 14 days. Resubmission within the specified time frame is required to maintain the original manuscript number. After this time, the manuscript will be treated as a new submission. Requests for an extension to the designated time limit will be considered by the Editor-in-Chief. Please submit your request to the Editorial Office.

5.2 Files

Revised manuscripts must adhere to the same word and reference limits as first submissions. Three files are required for revised manuscript submissions:

1. **Response to reviewers:** A point-by-point response to the previous round of review must be provided. This response should be itemized, as detailed as possible, and address all of the Editors' and reviewers' concerns. This document should be uploaded in step 1 and in step 6 of the submission process. During the file upload process (step 6), choose Response to Reviewers for this file.
2. **Marked copy:** This copy of the manuscript will be used by the reviewers and Editors and must have the changes highlighted or underlined. It is not necessary to indicate deleted text. Do not strike through text or use the "track changes" function of Microsoft Word if making extensive changes.
3. **Clean copy:** This copy will be sent to the publisher if the manuscript is accepted. There should be no underlining or highlighting as this copy will be used for typesetting. This file cannot be a PDF.

Both copies of the revised manuscript should be labeled as "main body" during the file upload process (step 6). Older versions of files not pertinent to the current submission should be deleted.

6 Accepted Manuscripts

6.1 One-sentence summary

AJT strives to add value to the Table of Contents by providing a one-sentence summary that states what was done and what was found in the study. Readers get an overview of the recent progress in a variety of areas of transplantation research and practice, and can more easily target their perusal of the issue. Upon receipt of your acceptance letter, email

your sentence to the Editorial Office as soon as possible. It should be one sentence, present tense, third-person voice, with no abbreviations. The Editors will finalize the wording of the summary. (Summaries are not required for Letters to the Editor, Images in Transplantation, or Book Reviews.)

6.2 Publicity

At authors' request, AJT will tweet about an article published on Early View. AJT will assist authors in creating a Visual Abstract. Email amjtransplant@duke.edu for more information.

6.3 Embargo policy

For manuscripts considered to be in press or approved for publication, *the public release of information should not precede the actual publication of the work.* The publication date is defined as the date the paper is posted full-text online in Wiley Online Library (amjtransplant.com/earlyview). This embargo policy protects the peer review process and the newsworthiness of the scientific content of published articles, and it minimizes the chance for the appearance of misinformation in the lay press. The policy also ensures that scientists have access to all relevant information at the same time as the public. These restrictions do not apply to the presentation of the work at scientific conferences or symposia that precede the actual publication date. Although news reporters may be present at such meetings or symposia, authors should not provide information, tables, or figures that in any way duplicate the content of a manuscript submitted for publication or in press to reporters. In particular, press conferences should not be held before the embargo date. The official release of video presentations and electronic prepublication of articles on the Internet should adhere to the embargo policy. Violations of these policies are legitimate grounds for withdrawal of the manuscript from publication or other measures that AJT may choose to take.

6.4 Copyright transfer agreement (CTA)

The corresponding author will receive an email from Wiley Author Services with a request to sign an electronic CTA form on behalf of all authors.

6.5 Accepted Article publication

AJT utilizes Wiley's Accepted Article publication service. Articles that have been accepted, but not copyedited or typeset, will usually appear online within 10 days of acceptance. These articles are available to be cited.

6.6 Hosting options

Authors have two options for hosting Supporting Information.

1. **Publisher:** Wiley will host material on Wiley Online Library in the format provided by the author, unless data sets are too large for their servers. Although hosted on Wiley Online Library, the responsibility for scientific accuracy and file functionality remains entirely with the authors. A disclaimer will be displayed to this effect with the published Supporting Information. Wiley will not take responsibility for specialty software required to view the file, upgrades to the file as a result of obsolete formats, or content updates. The copyright covering the article does not extend to Supporting Information.
2. **Author:** If the author hosts the material, they must agree to make the Supporting Information available free of charge on a permanent website to which the AJT online edition will be linked. It is the author's responsibility to ensure that the hosting of the material meets this criterion. The author must advise Wiley of changes to the URL where the Supporting Information is located. The content of the Supporting Information must not be altered after the paper has been accepted for publication. Authors are responsible for ensuring that they have the right to publish the material or link to the material online, that publication does not infringe the rights of other parties, and that the material is not obscene or libelous.

6.7 Publication costs

Pages: Seven journal pages are printed free of charge. Each additional page will be charged at \$115 USD. Page charges are waived for invited papers.

Color Figures: Color figures are charged at \$635 USD for the first figure; \$500 each for the second, third, and fourth figures; and \$275 for any subsequent color figures. Charges are waived for invited papers and for Images in Transplantation. Figures may be in color online and printed in black and white at no charge.

When page proofs are available, the corresponding author will receive a payment form. If you have color figures or your proofs exceed 7 pages, please complete the form and email it to the Production Editor at AJT@wiley.com.

6.8 OnlineOpen

OnlineOpen is an optional service available to authors of primary research articles who wish to make their article available to nonsubscribers upon publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. The author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to nonsubscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. In addition to publication via Wiley Online Library, authors of OnlineOpen articles are permitted to post the final, published PDF of their article on a website, institutional repository, or other free public server immediately upon publication. The charge for this service is \$4300 USD. For more information, or to access the payment form, visit authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing-open-access/open-access/onlineopen.html.

6.9 NIH public access policy

According to the National Institutes of Health (NIH) mandate, all papers reporting research funded by the NIH must be freely available to the public through PubMed Central within 12 months of publication. AJT requires that authors self-identify as NIH funded. During manuscript submission, the submitting author has the option to indicate that the research was NIH funded. When an NIH-funded paper is accepted, Wiley will deposit the final peer-reviewed manuscript in the NIH Manuscript Submission System (NIHMS). Wiley will also send all manuscripts that list NIH funding in the Acknowledgments section or on the copyright transfer form. Authors are responsible for additional steps in NIHMS to complete the process.

7 Publication Policies

7.1 Executed prisoners

AJT does not accept manuscripts whose data derives from transplants involving organs obtained from executed prisoners. Manuscripts written about this practice (e.g. an editorial or a report recounting secondary consequences) may be considered at the discretion of the Editor-in-Chief, but require a written appeal to the Editorial Office prior to submission of the manuscript.

7.2 Patient privacy

Patients' identifying information should be omitted unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) has given written informed consent, including being shown the manuscript to be published. Patient data should never be altered or falsified in an attempt to attain anonymity.

7.3 Authorship

Authors should be limited to those individuals who contributed in an important manner to the study design, data collection and analysis, or writing of the paper. Authorship should adhere to the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), found at icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html. Submission implies that all authors have read and approved the manuscript, all authors take responsibility for the manuscript, and the submitting author has permission from all authors to submit the manuscript on their behalf.

7.4 Prior publication

Submission of a manuscript to AJT implies that the content has not been published previously and will not be submitted for publication elsewhere while the manuscript is under review. AJT considers research results (excluding abstracts and student dissertations) to have already been published if they are publicly available with a fixed content (i.e. content is in an unalterable form) and are citable in any language. AJT policy allows for material to be presented in abstract form and to appear in conference abstract books, but not in a citable journal.

7.5 Duplicate publication and scientific fraud

In case of possible scientific misconduct (e.g. suspected fabrication or falsification of data, double publication, or plagiarism), the Editor-in-Chief will attempt to clarify the matter with the authors. Should that fail to resolve the situation satisfactorily, the Editor-in-Chief will contact the

institution of the corresponding author and request an inquiry. Until the matter is clarified, no papers by any authors on the disputed manuscript will be considered for publication.

7.6 Reporting guidelines

Clinical trials: In accordance with the policies of the ICMJE, all papers reporting prospective randomized clinical trials must include evidence of registration as a clinical trial as well as a completed copy of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist. The CONSORT checklist can be obtained at www.consort-statement.org/consort-2010 and must be included in the file upload step of manuscript submission as a supporting document. The trial registration number should appear at the end of the abstract.

Authors are also encouraged to consider guidelines that have been published concerning appropriate reporting of prospective and retrospective studies including CONSORT, STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology), and STREGA (STrengthening the REporting of Genetic Association Studies). Links to the respective guidelines can be found at www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe-strega/.

Statistical guidelines: All manuscripts containing data analyses will be evaluated for the integrity of the statistical methods as well as a sufficient description of the methodological approach. This will entail evaluation of the study design, statistical analysis, and presentation and interpretation of study results. As a general guideline, readers of the manuscript should be able to replicate the analysis with the same data based on the description given in the Methods section. Authors are encouraged to carefully select language in the Discussion that is appropriate given the study design and to refrain from causal inferences from observational (nonrandomized) studies. Authors should also be explicit about the limitations of the study. Failure to disclose important limitations upon submission will be viewed with greater scrutiny than those clearly discussed.

Key elements that should be consistent for all submitted manuscripts include the following:

- Authors should report all *P* values (no use of "NS" to represent non-significant findings). *P* values should not be the sole determinant of null hypotheses.
- Authors should explicitly state the study design in the abstract and in the Methods section.
- For phase III clinical trials, authors must include a justification for the sample size with all assumptions clearly delineated.
- Figures and tables should be interpretable as stand-alone products and should include *P* values, if applicable, and a description of units, axes, and symbols.
- Clinical studies should include a table providing descriptive statistics of the study population.
- The sample size for all studies should be included in the abstract and the Results section along with an explanation of all patient exclusions if applicable (for the latter a flow diagram may be helpful if exclusions appear at multiple steps). Further details about statistical guidelines are available in Author Guidelines at amjtransplant.com/guidelines.

Qualitative research: For manuscripts reporting the results of qualitative and/or mixed-methods research studies, authors should prepare their submissions in a way that reports their validity (or credibility) and reliability. This includes providing reference citations and rationale to support the methods and methodology used. Authors should consult with applicable published guidelines such as the COREQ checklist developed by Tong et al (intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349). Word limits for qualitative research manuscripts remain the same, thus it is recognized that complete adherence to these guidelines may not be possible. Authors may consider placing illustrative quotations in tabular format to help stay within the word count, but should keep in mind the shortcoming of removing quotations from their context in the body of the manuscript for making sense of the findings.

Biostatistical and bioinformatic analysis of genomics and similar large-scale data sets: Complex data sets generated by current and future technologies for high-throughput functional genomics raise significant new challenges for analysis and interpretation of results. While this element of the field continues to change rapidly, certain general guidelines are still important to describe. In Materials and Methods, authors must provide details of data analysis sufficient for readers to gain a reasonable basic understanding of what has been done and with what tools. A reader, given the raw data, should be able to reproduce the analysis unless a proprietary analysis tool was used, and then this must be described and justified in detail. If word

limit constraints are prohibitive, the details of these approaches can be included as Supporting Information.

Key elements of an adequate data analysis plan for complex data must include a statement of statistical power and an explanation of how this calculation was made and what assumptions were made. Whenever applicable, the issues of user-defined thresholds must be detailed, including normalization protocols, thresholds for signal strengths or fold-expression, and the rationalization for user-defined *P* values. Whenever applicable, the issue of multiple testing corrections must be described. Other variables that can impact complex data analysis (such as clinical values and population characteristics including age, race/ethnicity, center effects, time, disease causes, therapy deviations, or use of investigational agents) must be acknowledged and can be addressed by multivariate analysis or equivalent methods. Whenever possible, authors should demonstrate that results can be obtained by more than one tool for data analysis, or they should acknowledge that only one tool provides a given result and a reasonable number of others fail. In this situation, authors need to explain why only the one tool will work.

While authors are not expected to solve all the issues currently created by complex data analysis, they are expected to use the best current tools for analysis, though that does not require all the possible tools available. Authors are also expected to reasonably acknowledge the issues that might complicate the analysis of the data in their study to properly contextualize any claims.

Public data disclosure requirement: The raw data from coding and non-coding gene expression, proteomics, genetic association studies, exome sequencing, epigenetic profiling, large-scale quantitative PCR "plates," small-molecule screening, siRNA screens, and other similar high-complexity data sets must be made publicly available at the time of publication. It may also be requested by reviewers. In such a case, a request from reviewers will come to the authors from the Editors. The information will be considered confidential and will be destroyed once the review process is complete.

Deposition of raw, high-complexity data in a public site should be modeled after the NIH Gene Expression Omnibus (GEO). GEO will accept gene expression profiling by microarray or next-generation sequencing, noncoding RNA profiling by microarray or next-generation sequencing, chromatin immunoprecipitation (ChIP) profiling by microarray or next-generation sequencing, genome methylation profiling by microarray or next-generation sequencing, genome variation profiling by array (array-CGH), SNP and protein arrays, and Serial Analysis of Gene Expression (SAGE). GEO also allows authors to deposit their data, create a private accession number that can only be used by reviewers, and withhold public access to the data until the manuscript is formally accepted. The European equivalent of GEO is the Gene Expression Atlas maintained by the European Bioinformatics Institute for the European Molecular Biology Laboratory (EMBL).

In the case of high-complexity data that cannot be deposited in GEO, authors should seek alternative public data sites and direct readers accordingly. For example, mass spectrometry proteomics data can be deposited in several public databases. Data should be publicly available for one year after online publication, then should be personally or institutionally archived indefinitely so it can be queried by those seeking it for verification.

Starting July 1, 2018, AJT will require manuscripts reporting the results of a clinical trial to contain a data sharing statement. The statement must indicate the following:

- If individual deidentified participant data will be shared;
- What data in particular will be shared;
- If additional, related documents will be shared (e.g. study protocol, statistical analysis plan, etc.);
- When the data will become available and for how long; and
- By what access criteria data will be shared (including with whom, for what types of analyses, and by what mechanism).

Prior to July 1, 2018, AJT expects that data supporting the results in the paper will be archived in an appropriate public repository. Whenever possible, the scripts and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper should also be publicly archived. Exceptions may be granted at the discretion of the Editor-in-Chief for sensitive information, such as human subject data. Authors are expected to provide a data accessibility statement, including a link to their repository, to accompany their paper. Authors can consult the global registry of research data repositories at re3data.org to help them identify registered and certified repositories relevant to their subject areas. Authors may find more information here: www.icmje.org/news-and-editorials/data_sharing_june_2017.pdf.

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO ORIGINAL

American Journal of Transplantation

Submission Confirmation

Thank you for your submission and payment



PayPal has routed, processed, and secured your payment information. [More information about PayPal](#)

Submitted to American Journal of Transplantation

Manuscript ID AJT-O-19-00240

Title The impact of the kidney donor profile index on renal graft function

Authors Feitosa, Saulo
Cavalcanti, Frederico
Valente, Lucila

Date Submitted 21-Feb-2019

Payment Method Saulo José da Feitosa
PayPal Redirect 50.00 USD
Payment received on: 20-Feb-2019

Auth. Number: BL1PFE7013D2

ANEXO C – CARTA DE ANUÊNCIA**CARTA DE ANUÊNCIA**

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o pesquisador Saulo José da Costa Feitosa a desenvolver o projeto de pesquisa intitulado de **“O Uso de Critérios Clínicos na Avaliação de Doadores Falecidos e o Impacto na Função do Enxerto Renal”**, cujo o objetivo é verificar se a avaliação do doador renal falecido através das pontuações atribuídas pela análise dos critérios clínicos do Kidney Donor Profile Index – KDPI, têm impacto na função do enxerto renal estimada pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI após 01 ano de transplante. Esta autorização está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se o mesmo a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades. Dentro destes critérios fica autorizado o acesso dos prontuários envolvidos na pesquisa.

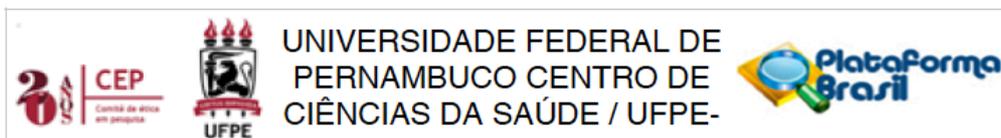
Antes de iniciar a coleta de dados o pesquisador deverá apresentar a esta Instituição o parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, Credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Recife, 23 de novembro de 2017

CRISTIANO HECKSHER
Diretor Médico / Técnico
CRM: 11054

Dr. Cristiano Hecksher
Diretor Médico/ Técnico - RHP

ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O USO DE CRITÉRIOS CLÍNICOS NA AVALIAÇÃO DE DOADORES FALECIDOS E O IMPACTO NA FUNÇÃO DO ENXERTO RENAL

Pesquisador: SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 83210018.6.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.581.549

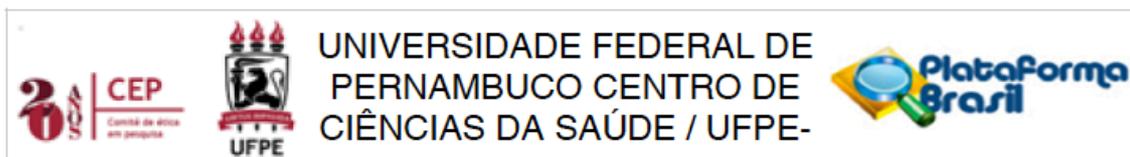
Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de pesquisa do mestrando do Saulo José da Costa Feitosa vinculado ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-UFPE, tendo como orientadora a Prof^a. Dr^a Lucila Maria Valente e coorientador o Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti, professores adjuntos da Universidade Federal de Pernambuco. O estudo será realizado no serviço de transplante renal do Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco (RHP). É um estudo longitudinal, retrospectivo com abordagem quantitativa. Serão analisados prontuários de 304 pacientes, submetidos a transplante renal. A amostra foi estimada considerando o número total de transplantes renais realizados no hospital(1.500). A seleção da amostra será não probabilística por conveniência, por meio da consulta sequencial dos prontuários de todos os transplantes renais realizados entre 01 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2016.

Serão incluídos todos os receptores de rim com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, no período de 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2016; Serão excluídos aqueles transplantados com rins de doadores vivos, menores de 18 anos e os que faleceram antes de completar 24 horas de transplante.

Os valores do KDPI serão calculados utilizando-se a calculadora disponível no site da Organ Procurement and Transplantation Network Policies, para todos os doadores dos pacientes transplantados. Os pacientes serão divididos de acordo com o valor do KDPI de seu doador em: <20%, 20-39%, 40-59%, 60-79% e >80%. A avaliação do desfecho principal será através da função

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.581.549

do enxerto renal estimada pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI ao final do primeiro ano de transplante renal.

Outros parâmetros também serão analisados, como o cálculo da taxa de filtração glomerular; avaliação da infecção por Citomegalovírus e resultados das biópsias renais realizadas por nefropatologistas e classificadas de acordo com as categorizações de Banff. Todos os dados serão tabulados em planilhas Excel, e analisados estatisticamente por meio do software SPSS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Verificar se a avaliação do doador renal falecido através das pontuações atribuídas pela análise dos critérios clínicos do Kidney Donor Profile Index – KDPI, têm impacto na função do enxerto renal estimada pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI após 01 ano de transplante.

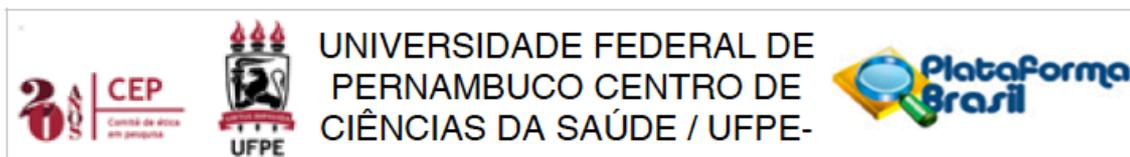
Objetivos Específicos:

1. Caracterizar a população de pacientes transplantados renais nas diversas faixas de pontuação d KDPI.
2. Comparar a incidência de função retardada do enxerto renal, bem como sua duração, nos pacientes transplantados renais nas diversas faixas de pontuação do KDPI.
3. Analisar o tempo de internamento hospitalar nos pacientes transplantados renais nas diversas faixas de pontuação do KDPI.
4. Avaliar a sobrevida do enxerto renal ao longo do primeiro ano de transplante nas diversas faixas de pontuação do KDPI.
5. Comparar a morbidade nas diversas faixas de pontuação do KDPI ao final do primeiro ano de transplante através da avaliação da incidência de rejeição comprovada por biópsia renal e necessidade de internamento para tratamento de viremia por citomegalovírus (CMV).
6. Verificar a mortalidade ao longo do primeiro ano de transplante renal nas diversas faixas de pontuação do KDPI.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos para os pacientes envolvidos são perda do sigilo dos dados e perda de documentos quando da consulta dos mesmos, que serão minimizados pela pesquisa ser realizada em prontuários eletrônicos onde os dados não podem ser editados e pelo compromisso do pesquisador declarado no termo de compromisso e confidencialidade, assinada pelo mesmo.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.581.549

Benefícios: O benefício desta pesquisa será trazer informações acerca do uso de uma ferramenta gratuita de análise de qualidade do rim do doador falecido (KDPI) e o impacto na função do enxerto renal ao final do primeiro ano após o transplante. Caso confirmada hipótese da relação do KDPI com a função do enxerto renal, estes dados poderão ser utilizados para estratificar de forma mais completa o doador, beneficiando os receptores que melhor se adequam às suas características.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

: Devido à grande demanda por transplantes renais, principalmente pelas complicações das doenças crônicas que hoje estão liderando o cenário epidemiológico, é de grande relevância estudos dessa natureza que possam otimizar a utilização de órgãos e beneficiar o maior número de pessoas que se encontram nesta condição. Projeto bem escrito, bem fundamentado na área de conhecimento da atuação do pesquisador e orientadores, método adequado ao cumprimento dos objetivos. Autor anexou toda a documentação exigida pela Resolução 466/2012, devidamente datada e assinada pelos responsáveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexou todos os documentos exigidos pela Res. 466/2012

Recomendações:

Corrigir informação sobre portadores de doenças renal crônica no primeiro parágrafo da Introdução.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

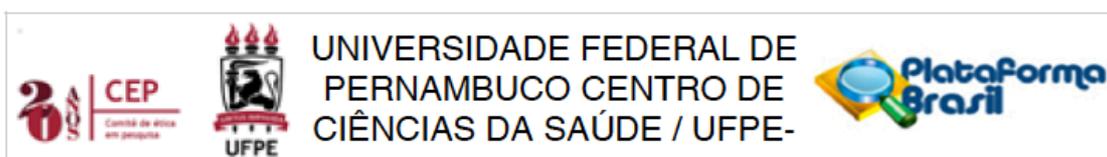
Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.581.549

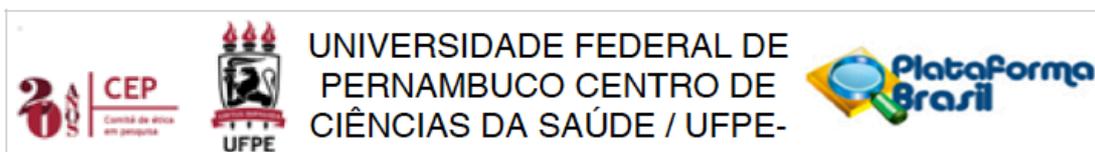
Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1067685.pdf	16/02/2018 10:53:31		Aceito
Outros	HistoricoescolarmestradoSIGA.pdf	16/02/2018 03:04:41	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
Outros	CartaAnuencia1.pdf	16/02/2018 03:03:54	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
Outros	FredericoCasteloLATTES.pdf	16/02/2018 03:03:23	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
Outros	LucilaValenteLATTES.pdf	16/02/2018 03:02:55	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
Outros	SauloFeitosaLATTES.pdf	16/02/2018 03:02:21	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoCEPSaulo.doc	16/02/2018 02:57:21	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
Outros	TermodConfidencialidade1.pdf	16/02/2018 02:39:45	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IsencaoTCLE1.pdf	16/02/2018 02:38:35	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto1.pdf	16/02/2018 02:37:51	SAULO JOSE DA COSTA FEITOSA	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.581.549

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 05 de Abril de 2018

Assinado por:

LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br