

LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE

**MÁQUINA DE PERFUSÃO PULSÁTIL COMPARADA À
PRESERVAÇÃO ESTÁTICA: IMPACTO NA FUNÇÃO
RETARDADA E SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL**

**Recife-PE
2018**

Universidade Federal de Pernambuco

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE

MÁQUINA DE PERFUSÃO PULSÁTIL COMPARADA À PRESERVAÇÃO ESTÁTICA: IMPACTO NA FUNÇÃO RETARDADA E SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador

Profa. Dra. Lucila Maria Valente

Departamento de Medicina Clínica, CCS-UFPE

Coorientador

Prof. Dr. Frederico C. Branco Cavalcanti

Departamento de Medicina Clínica, CCS-UFPE

**Recife-PE
2018**

Catálogo na fonte

Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

A553m Andrade, Larissa Guedes da Fonte.

Máquina de perfusão pulsátil comparada à preservação estática: impacto na função retardada e sobrevida do enxerto renal / Larissa Guedes da Fonte Andrade. – 2018.

98 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Lucila Maria Valente.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Função retardada do enxerto. 2. Perfusão. 3. Preservação de órgãos.
4. Fluxo pulsátil. 5. Isquemia fria. I. Valente, Lucila Maria (Orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2018-160)

LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE

**MÁQUINA DE PERFUSÃO PULSÁTIL COMPARADA À
PRESERVAÇÃO ESTÁTICA: IMPACTO NA FUNÇÃO
RETARDADA E SOBREVIDA DO ENXERTO RENAL**

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Pernambuco
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: **Profa. Dra. LUCILA MARIA VALENTE**

Dissertação aprovada em: 14/ 03/ 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho - UFPE

Prof^a. Dr^a. Patrícia Érika de Melo Marinho - UFPE

Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Cavalcanti Pessoa de Souza

Dedico esta Dissertação

Aos meus pais Eude e Rosário

Aos meus irmãos Viviane e Felipe

Ao meu marido Ricardo e filho Rafael.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, onipresente, onipotente,
sem ele nada seria possível.

A minha família, especialmente meu marido
RICARDO MONTEIRO que leu e fez suas
críticas construtivas para que tudo desse certo.

Ao meu filho **RAFAEL**, que colaborou nas
noites tranquilas e permitiu terminar essa
dissertação dentro do prazo correto.

Aos meus **COLEGAS** de Mestrado,
que muito me ajudaram, me ensinaram
para a concretização deste trabalho.

Aos **PROFESSORES** do Mestrado pelo
ensino e apoio oferecido durante estes dois anos.

Aos meus orientadores Prof^a. **LUCILA VALENTE**
e Prof^o. **FREDERICO CAVALCANTI** pela confiança
na realização deste trabalho.

A **CLÁUDIA NÉCIA COSTA**, enfermeira do transplante e
CAMILA SILVA PORTO, técnica em enfermagem que estiveram
sempre a disposição para me ajudar na coleta de dados.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: O transplante renal é considerado o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica em estágio terminal. Após o transplante, o enxerto pode não funcionar de imediato e o paciente precisar dialisar, caracterizando a função retardada do enxerto (FRE). A FRE aumenta tempo de internamento, custos hospitalares e reduz sobrevida renal. A incidência de FRE é maior em rins de doador critério expandido (DCE), com disfunção renal e tempo de isquemia fria (TIF) prolongado. DCE é definido como doador acima de 60 anos ou entre 50 e 60 anos com duas das três características: hipertensão, creatinina final maior que 1,5 mg/dL ou causa do óbito por doença cerebrovascular. Existem dois métodos de preservação renal: a tradicional, estática (PE) ou com a máquina de perfusão pulsátil (MP). A MP reduz incidência de FRE, porém é uma tecnologia de alto custo e restrita a poucos centros. **Objetivos:** Avaliar incidência de FRE, TIF e tempo de permanência hospitalar dos pacientes transplantados com rins em PE comparado aos rins em MP após período de isquemia fria estática. Além disso, analisar sobrevida do enxerto e do paciente e função renal estimada pela fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) com 1, 3, 6, 9 e 12 meses. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectiva em centro único na cidade de Recife. Foram incluídos transplantes de doadores falecidos expandidos e padrão com TIF maior que 24 horas ou parada cardiorrespiratória prévia a doação ou creatinina final maior que 1,8mg/dL nos anos de 2015 a 2016. **Resultados:** Amostra foi de 92 pacientes, 52 transplantados com rins em MP. A incidência de FRE foi 86,5% no grupo MP e 95% no grupo PE, $p=0,29$. Não houve diferença significativa quanto à duração em FRE entre os grupos. Os pacientes de MP permaneceram em média sete dias a menos internados que os pacientes em PE, $p=0,15$. O TIF no grupo MP foi 8,19 horas maior comparado a PE, $p<0,01$. O tempo médio em MP foi de 13,63 horas. A sobrevida renal foi 90,4% no grupo MP e 87,5% nos pacientes PE, $p=0,69$. A sobrevida do paciente foi 94,2% no grupo MP e 95% no grupo PE, $p=0,86$. Não houve diferença nos clearances de creatinina com 1, 3, 6, 9 e 12 meses. Ao final do primeiro ano 89,6% dos pacientes de MP tinham clearance de creatinina maior que 30mL/min/1,73 m² e no grupo PE 66,7%, $p=0,01$. **Conclusões:** A incidência de FRE foi alta e sem diferenças estatísticas entre os grupos. Apesar de a MP aumentar o TIF não alterou a incidência de FRE. Os pacientes do grupo em MP ficaram internados sete dias a menos que o grupo PE, apesar de diferença não significativa. A sobrevida do paciente e do enxerto foi alta ao final do primeiro ano, sem diferenças entre os grupos. O grupo da MP mostrou melhor função renal ao final do primeiro ano.

Palavras-chave: Função retardada do enxerto. Perfusão. Preservação de órgãos. Fluxo pulsátil. Isquemia fria.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage chronic kidney disease. After transplantation, the graft may not function immediately and the patient needs to undergo dialysis, characterizing delayed graft function (DGF). DGF increases length of hospital stay, hospital costs and reduces graft survival. The incidence of DGF is higher in expanded criteria donor kidneys (ECD), prolonged cold ischemia time (CIT) and donors with renal dysfunction. ECD is characterized as donor age ≥ 60 years or 50-60 years with at least two of the following criteria: history of hypertension, cerebrovascular cause of death and serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL prior to retrieval. There are two methods of renal preservation: the traditional, cold storage (CS) and machine perfusion (MP). MP is a high-cost technology, restricted to few hospitals and studies showed that it reduces the incidence of DGF. **Objectives:** Our objectives were to analyze the incidence of DGF, its duration, CIT, length of hospital stay, graft and patient survival one year after transplantation and renal function estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula at 1, 3, 6, 9 and 12 months in patients transplanted with CS kidneys compared to MP after CS. **Methods:** This study was retrospective cohort, in a single center. We included transplants from DCE or standard deceased donors if CIT ≥ 24 hours, cardiorespiratory arrest before donation or creatinine ≥ 1.8 mg/dL prior to retrieval in the years of 2015 and 2016. **Results:** Sample was 92 patients, 52 transplanted with kidneys in MP. Demographic characteristics were similar between groups except for age of recipient that was higher in the MP group, $p=0.03$ and donor creatinine prior to retrieval which was 0.7mg/dL higher in the CS group, $p=0.01$. The incidence of DGF was 86.5% in the MP group and 95% in the CS group, $p=0.29$. There was no difference in DGF duration between groups. The MP patients remained 7 days less hospitalized than the patients in CS, $p = 0.15$. CIT was 8,19 hours higher in the MP group, $p<0.01$. CIT of kidneys in MP was 13.63 hours. Graft survival was 90.4% in the MP group and 87.5% in the CS patients, $p = 0.69$. Patient survival was 94.2% in the MP group and 95% in the PE group, $p = 0.86$. **Conclusions:** There were no differences in creatinine clearances at 1, 3, 6, 9 and 12 months. One year after transplantation, 89.6% of MP patients and 66.7% of CS group had creatinine clearance higher than 30mL/min/1.73m², $p = 0.01$. The incidence of DGF was high and there were no statistical differences between the groups. The increase in CIT in the MP group did not imply differences in the incidence of DGF. Patients in the MP group were hospitalized 7 days less than the CS group, although there was no statistical difference. Patient and graft survival was high one year after transplantation, no differences between groups. MP showed better graft function one year after transplantation.

Keywords: Delayed graft function. Perfusion. Organ preservation. Pulsatile flow. Cold ischemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Número anual de transplantes de rim de 2007 até setembro de 2017	17
Figura 2	Evolução do número de transplantes com doador falecido (por milhão de população) em Pernambuco, Nordeste e Brasil.	18
Figura 3	Máquina de perfusão: A) Máquina de perfusão: LifeKidney Transport (Organ Recovery Systems); B) Máquina de perfusão RM3 (Waters Medical Systems).	23
Figura 4	Percentuais de rins de doadores falecidos preservados em máquina de perfusão hipotérmica nos Estados Unidos da América por ano	23
Figura 5	Modelo teórico	23
Figura 6	Fluxograma da metodologia	29
Figura 7	Diagrama representado o fluxo dos rins preservados em máquina de perfusão.	31
Figura 8	Diagrama representado o fluxo dos rins preservados em preservação estática.	32
Quadro 1	Estadiamento e classificação da doença renal crônica	36
Figura 9	Fluxograma de resultados	38
Figura 10	Comparação da sobrevida do enxerto renal ao final do primeiro ano no grupo perfusão pulsátil e estática	43
Figura 11	Comparação da sobrevida do enxerto renal por subgrupo: doador padrão (A) e doador expandido (B) ao final do primeiro ano no grupo máquina de perfusão e preservação estática	44
Figura 12	Comparação da sobrevida do paciente ao final do primeiro ano no grupo perfusão pulsátil e estática	46
Figura 13	Comparação da média dos clearances de creatinina pelo CKD-EPI com 1º, 3º, 6º, 9º e 12º meses nos grupos de perfusão pulsátil e estática	47
Figura 14	Classificação dos pacientes quanto ao estadiamento de função renal de acordo com o clearance de creatinina estimado pelo CKD-EPI	48
Figura 15	Comparação do <i>clearance</i> de creatinina pelo CKD-EPI ao final do primeiro ano nos grupos de perfusão pulsátil e estática	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação das características basais do doador e receptor de acordo com o tipo de preservação.	40
Tabela 2	Comparação dos desfechos secundários nos grupos de perfusão estática e pulsátil	42
Tabela 3	Parâmetros hemodinâmicos da máquina de perfusão	43
Tabela 4	Creatinina e função renal estimada pelo CKD-EPI com 1, 3, 6, 9 e 12 meses	47
Tabela 5	Análise multivariada: chances para pior função renal ao final do primeiro ano.	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
Cr	Creatinina
DCE	Doador critério expandido
DP	Doador padrão
DPE	Disfunção primária do enxerto
EUA	Estados Unidos da América
FRE	Função retardada do enxerto
HLA	Antígeno leucocitário humano
HTK	Histidina-triptofano-cetoglutarato
LRA	Lesão renal aguda
MP	Máquina de perfusão
Na/K ATPase	Sódio/potássio adenosinatrifosfatase
NTA	Necrose tubular aguda
OPOs	Organizações de procura de órgãos
PCR	Parada cardiorespiratória
PE	Perfusão estática
pmp	Partes por milhão de população
RAC	Rejeição aguda celular
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RHP	Real Hospital Português
TFG	Taxa de filtração glomerular
TIF	Tempo de isquemia fria
UW	Universidade de Winsconsin

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Apresentação do problema	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Histórico	15
2.2	Transplante no Brasil	16
2.3	Tipos de doadores	18
2.4	Função do enxerto renal	19
2.5	Lesão de isquemia-reperfusão	20
2.6	Métodos de preservação	20
2.6.1	Máquina de perfusão	22
2.7	Justificativa	24
2.8	Modelo teórico e hipóteses	24
2.9	Objetivos	27
2.9.1	Objetivos geral	27
2.9.2	Objetivos específicos	27
3	MÉTODOS	28
3.1	Desenho e local de realização do estudo	28
3.2	População de estudo	28
3.2.1	Critérios de inclusão	28
3.2.2	Critérios de exclusão	29
3.3	Definição dos grupos	29
3.4	Fluxograma	29
3.5	Amostra	30
3.5.1	Cálculo amostral	30
3.6	Logística na alocação do rim	30
3.7	Logística dos pacientes	32
3.8	Definição e categorização das variáveis	33
3.8.1	Definição de termos e das variáveis	33
3.8.2	Operacionalização das medidas e categorização das variáveis	33
3.8.2.1	<i>Variável dependente</i>	33
3.8.2.2	<i>Variável independente</i>	34

3.9	Etapas e métodos de coleta de dados	36
3.10	Instrumentos de medida e sua confiabilidade	36
3.11	Forma de entrada de dados	37
3.12	Métodos estatísticos para análise de dados	37
3.13	Aspectos éticos	37
4	RESULTADOS	38
4.1	Características clínicas e demográficas dos doadores e receptores	39
4.2	Comparação de desfechos entre os grupos MP e PE	41
4.3	Parâmetros hemodinâmicos no grupo MP	42
4.4	Análise de sobrevida	43
4.5	Análise de função renal	46
4.6	Fatores associados à função renal 1 ano pós transplante	50
5	DISCUSSÃO	51
6	CONCLUSÕES	57
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
	REFERÊNCIAS	59
	APÊNDICE A – Versão do Artigo Original em Inglês	66
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	85
	ANEXO B – Trabalho apresentado no IV Simpósio do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – UFPE – 2017	90
	ANEXO C – Trabalho apresentado no XIX Congresso Paulista de Nefrologia – 2017	91
	ANEXO D – Resumo publicado no XIX Congresso Paulista de Nefrologia – 2017	92
	ANEXO E – Revista Transplantation: Instruções dos autores	93

1 INTRODUÇÃO¹

1.1 Apresentação do problema

Os desafios em melhorar a sobrevida do transplante renal envolvem uma série de fatores, entre eles reduzir a lesão renal aguda (LRA) após o transplante. A LRA, na maioria das vezes é caracterizada histologicamente como necrose tubular aguda (NTA) e é consequência da liberação de citocinas e radicais livres deflagrados no doador após diagnóstico de morte encefálica e pode ser agravada no período em que o rim permanece em isquemia fria e pela lesão de isquemia-reperfusão após implante no receptor (PERICO *et al.*, 2004; SIEDLECKI *et al.*, 2011; CATENA *et al.*, 2013). Clinicamente a LRA se manifesta como função retardada do enxerto (FRE), ou seja, não recuperação da função renal, tendo vários critérios de definição, sendo o mais comum a necessidade de realizar diálise na primeira semana pós-transplante (YARLAGADDA *et al.*, 2008; MOORE *et al.*, 2010).

A incidência de FRE varia de 2-50% entre os diversos centros (PERICO *et al.*, 2004). Sua incidência é maior em transplantes com doador de critério expandido (DCE), órgãos de doadores mais idosos, com comorbidades, disfunção renal, tempos de isquemia fria (TIF) prolongados e doador de coração parado (KONING *et al.*, 1997; PERICO *et al.*, 2004; SHARIF; BORROWS, 2013). No Brasil, esta incidência é mais alta variando entre 50 a 80% nos diversos centros (AZEVEDO *et al.*, 2005; KLEIN *et al.*, 2013; MATOS *et al.*, 2017). A FRE está implicada em maior risco de rejeição aguda, pior sobrevida renal, maior tempo de internação hospitalar e aumento de custos (DE SANDES-FREITAS *et al.*, 2015; NASHAN *et al.*, 2016).

A forma de preservação renal pode interferir na incidência de FRE. Existem duas técnicas de preservação, a perfusão estática (PE), tradicionalmente realizada pela maioria dos centros transplantadores e a perfusão pulsátil, com uso de máquina de perfusão (MP).

¹ Dissertação formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011. Versão do Artigo Original em Inglês (APÊNDICE A)

Estudos tem mostrado que a preservação em MP reduz FRE quando comparada à PE por reduzir citocinas pró-inflamatórias (MOERS *et al.*, 2009; MOERS *et al.*, 2012; JIAO *et al.*, 2013; TOZZI *et al.*, 2013; GUY *et al.*, 2015; MATOS *et al.*, 2017; TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017). Os benefícios da MP em doadores de alto risco ainda não estão bem estabelecidos (WATSON *et al.*, 2010; TRECKMANN *et al.*, 2011). A MP é uma tecnologia nova, restrita a poucos centros e de alto custo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico

O transplante surgiu da necessidade de substituir um órgão ou tecido doente por outro que proporcionasse função adequada. Os primeiros estudos foram em animais e datam de meados do século XIX. No início do século XX, a técnica de anastomoses vasculares foi aprimorada, permitindo a realização dos transplantes de órgãos sólidos (AIDA, 2014). O primeiro transplante de rim em humano foi realizado em 1933 por Yurii Voronoy, um ucraniano que usou o órgão de um doador falecido de 60 anos, porém não obteve sucesso. A receptora faleceu dois dias após o procedimento (MATEVOSSIAN *et al.*, 2009). No ano de 1950, foram realizados vários transplantes renais inter-humanos, muitos com sucesso cirúrgico e clínico imediatos, porém todos com insucesso em curto prazo devido aos episódios de rejeição que ocorriam. Em 1952, em Paris, Jean Dausset descreveu os antígenos de histocompatibilidade que estavam relacionados aos episódios de rejeição e perda do enxerto. O primeiro transplante renal de sucesso foi realizado em Boston, entre irmãos gêmeos univitelinos, no ano de 1954. O receptor teve sobrevida de oito anos (MERRILL *et al.*, 1956). Em 1959, na França, foi descrito pela primeira vez o quadro clínico de morte encefálica, surgiu o conceito de doador falecido e consequentemente a possibilidade de doação de órgãos (ROZA *et.al.*, 2006). Na década de 60, o uso de técnicas de imunossupressão com irradiação corporal total e de drogas imunossupressoras possibilitou a redução dos episódios de rejeição aguda e o aumento do número de transplantes com sucesso. Ainda na década de 60, foram aprimorados os métodos de preservação de órgãos, o que permitiu a realização do primeiro transplante renal com doador falecido em 1962, com sobrevida do receptor maior que 15 meses (MERRILL *et al.*, 1963). Em 1967, Folkert Belzer desenvolveu uma MP mantendo a preservação do rim de animais caninos por até 72 horas (BELZER *et al.*, 1967). Um ano após, obteve sucesso na preservação de enxerto renal humano em MP por 17 horas (BELZER *et al.*, 1968). A introdução da PE hipotérmica por Collins em 1969, método mais simples e econômico, permitiu preservação renal por até 30 horas, sendo amplamente difundida, tornou-se o método de preservação renal mais comum (COLLINS *et al.*, 1969). Desde então, as soluções de perfusão foram sendo aprimoradas com a finalidade de melhorar a

preservação do órgão e função do enxerto. Na década de 80, surgiram novas medicações imunossupressoras e houve avanço no conhecimento da imunologia do transplante, com consequente melhora da sobrevida dos pacientes transplantados. Com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e surgimento de novas medicações imunossupressoras, o transplante renal tornou-se a terapia renal substitutiva de escolha para o paciente com doença renal crônica em estágio terminal, permitindo uma melhor sobrevida e qualidade de vida nesses pacientes (WOLFE *et al.*, 1999).

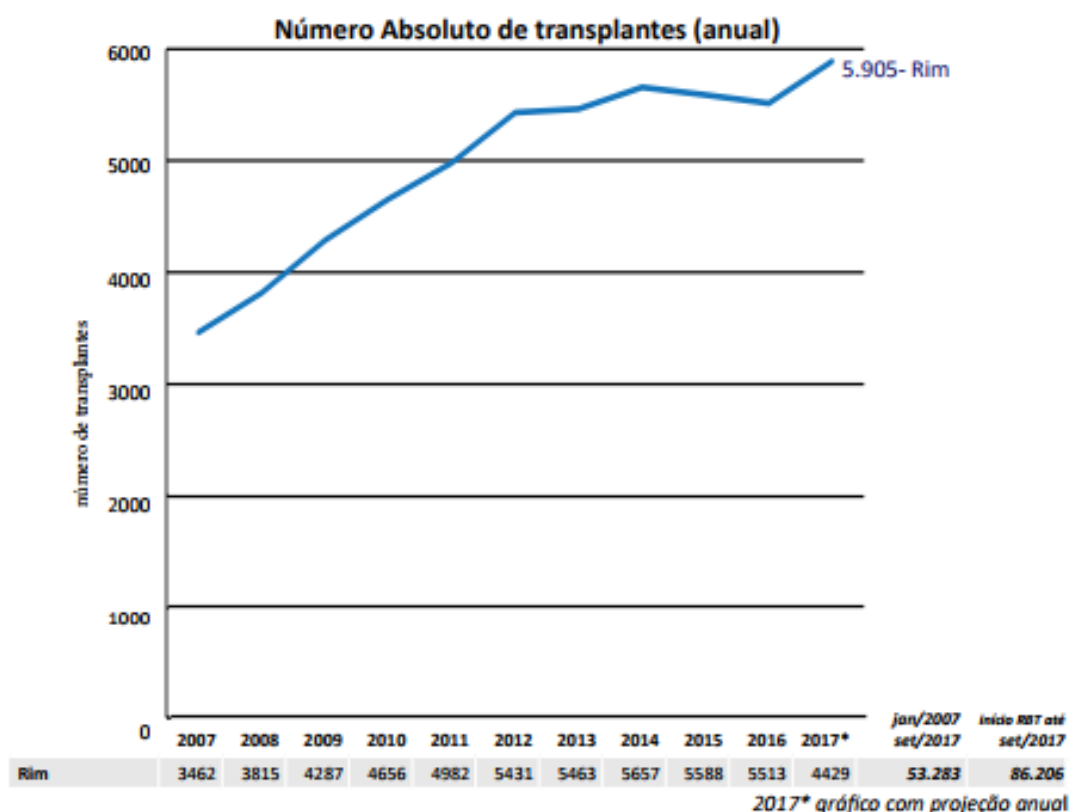
2.2 Transplante no Brasil

No Brasil, o primeiro registro de transplante renal com doador vivo foi em 1964 no Hospital dos Servidores do Rio de Janeiro e em 1965 o serviço do Hospital das Clínicas de São Paulo, desenvolveu o primeiro programa de transplante renal do país, considerado pioneiro na América Latina (GARCIA *et al.*, 2013). O primeiro transplante com doador falecido foi realizado em 1968 na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

A partir de então, o transplante renal cresceu e novos centros surgiram. O Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco (RHP) realizou, em 1976, o primeiro transplante renal da região Norte-Nordeste, tornando-se centro transplantador de destaque na região.

Segundo os dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) de 2016, o Brasil ocupa o segundo lugar no mundo em números absolutos em transplantes renais. Porém tem uma taxa de transplante por milhão de população (pmp) de 27,9 ocupando a 33ª posição (RBT 2016). A incidência e prevalência de pacientes em diálise são crescentes no Brasil. Segundo censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2016 existiam 122.825 pacientes em diálise (SESSO *et al.*, 2017). Em contrapartida, dados de setembro de 2017 do RBT mostram que no ano de 2017 até setembro, apenas 4.429 pacientes foram transplantados, de uma lista de espera de 20.595 pacientes, conforme mostra figura 1. Em Pernambuco, 571 pacientes encontravam-se em lista de espera para transplante renal com doador falecido (RBT, 2017).

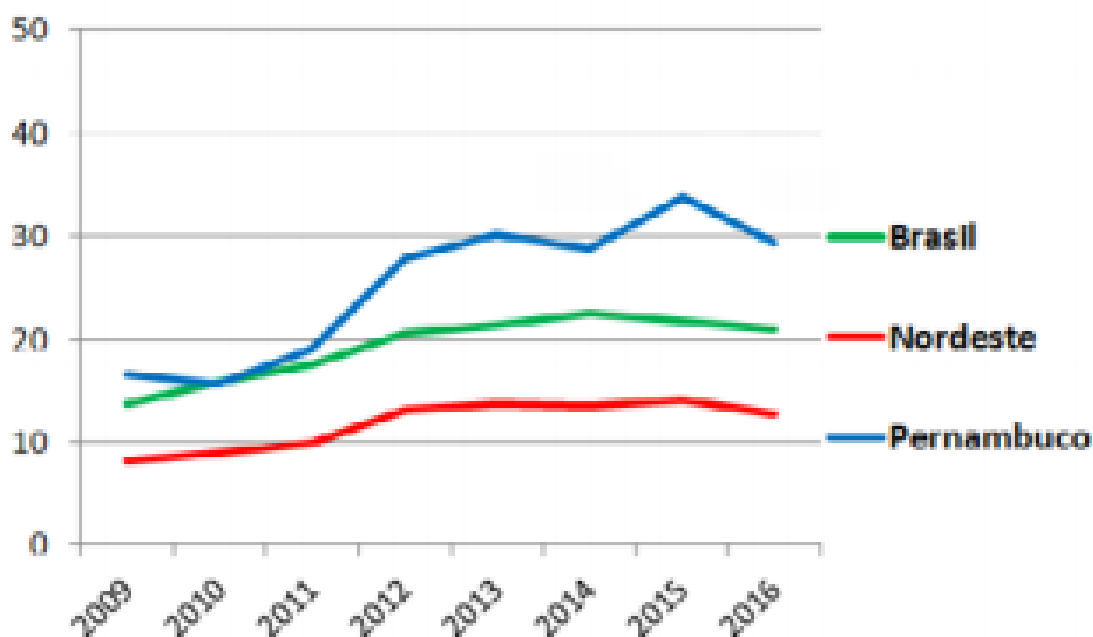
Figura 1. Número anual de transplantes de rim de 2007 até setembro de 2017



Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes (Jan-Set 2017)

A região nordeste em 2016 ocupou a terceira posição entre as regiões brasileiras, com uma taxa de transplante renal de 14,3 pmp, atrás das regiões sul e sudeste. Pernambuco permaneceu em 6º lugar entre os estados do Brasil com taxa de 30,7 pmp (Figura 2). O transplante com doador falecido superou o transplante com doador vivo desde 2007 e apresentou crescimento com o aumento de 10,4% entre janeiro e setembro de 2017 em relação a 2016 (RBT 2017). Mesmo com este aumento, há um número insuficiente de órgãos para atender a necessidade crescente de pacientes em lista de espera.

Figura 2 – Evolução do número de transplantes com doador falecido (por milhão de população) em Pernambuco, Nordeste e Brasil.



Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes (2016)

2.3 Tipos de doadores

Existem dois tipos de doadores para transplante renal: o doador vivo e o doador falecido. O transplante com doador falecido só é possível após o diagnóstico de morte encefálica, uma condição irreversível, de causa reconhecida e critérios bem estabelecidos pelo Conselho Federal de Medicina e apenas permitido com consentimento formal da família da vítima. A maioria dos centros transplantadores aceitam doadores jovens, vítimas de traumatismo craniano que evoluem para morte encefálica. Esse doador, sem comorbidades e com função renal normal é considerado o doador padrão (DP) e estudos mostram uma boa função renal dos receptores ao longo dos anos. Com o aumento crescente de pacientes em lista de espera, passou-se a utilizar órgãos limítrofes de doadores mais idosos, com disfunção renal e com comorbidades. Esses órgãos conferem uma sobrevida menor quando comparados aos órgãos de DP, porém maior que a sobrevida dos que permanecem em lista de espera, justificando a sua utilização. Esse doador foi denominado como doador de critério expandido (DCE) quanto a função e foram normatizados pelos seguintes critérios: doadores maiores de 60 anos ou com idade entre 50 e 59 anos com duas de três das seguintes condições: morte por doença

cerebrovascular, história de hipertensão arterial sistêmica ou insuficiência renal com creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dL antes da remoção do órgão (PORT *et al.*, 2002). O envelhecimento populacional e o agravamento por doenças cardiovasculares têm aumentado e conseqüentemente tem crescido a oferta desses órgãos. Doadores maiores de 50 anos implicam numa menor sobrevida do enxerto quando comparado a doadores menores de 50 anos e este efeito é agravado pela presença de comorbidades associadas, como hipertensão arterial e déficit de função renal (OJO *et al.*, 1997). Além disso, esses órgãos têm mais lesão vascular, maior tempo para recuperação da função renal e maior risco de rejeição (SHARIF e BORROWS, 2013; BURGOS REVILLA *et al.*, 2015). O transplante de órgãos de doadores após parada cardíaca exigem estrutura assistencial de emergência não disponível no nosso país e ainda não está regulamentado pela legislação brasileira (THUONG *et al.*, 2016).

2.4 Função do enxerto renal

Após o transplante renal, o rim pode apresentar função imediata, com aumento de diurese e queda da creatinina progressiva ou LRA com oligúria e não recuperação de função. Estes receptores que evoluem com insuficiência renal são classificados como portadores de FRE. Este termo tem várias definições na literatura e a maioria dos estudos classifica FRE como a necessidade de diálise, por qualquer causa, na primeira semana pós o transplante (YARLAGADDA *et al.*, 2008; MOORE *et al.*, 2010). A lesão de isquemia e reperfusão constitui o principal fator de risco para FRE. Além disso, rins de doadores mais idosos, com disfunção, com maior grau de glomeruloesclerose e de lesão vascular estão sob maior risco. A FRE se manifesta com oligúria e pode levar ao aumento de imunogenicidade por exposição de antígenos, risco de rejeição aguda e conseqüente redução da sobrevida do enxerto (PERICO *et al.*, 2004).

A incidência de FRE varia na literatura de 2-50% (PERICO *et al.*, 2004). No Brasil, esta incidência é mais alta variando entre 50 a 80% nos diversos centros (AZEVEDO *et al.*, 2005; KLEIN *et al.*, 2013; HELFER *et al.*, 2014; MATOS *et al.*, 2017). Raramente, alguns receptores não recuperam a função renal e continuam em diálise sendo classificados como disfunção primária do enxerto (DPE). A incidência de DPE varia entre 2-15% (PERICO *et al.*, 2004).

2.5 Lesão de isquemia-reperfusão

A suspensão do fluxo sanguíneo, do aporte de oxigênio e de nutrientes para as células renais desencadeiam uma série de lesões que culminam com a morte celular. A hipoxemia tecidual ativa o metabolismo anaeróbico, com redução da adenosina trifosfato (ATP) para as células e desbalanço da bomba de Na/K ATPase, com consequente aumento do sódio intracelular, edema e morte celular. A glicólise anaeróbica aumenta a formação de ácido láctico que reduz o pH intracelular, ativa proteases e fosfolipases e contribui para a lise celular (CATENA *et al.*, 2013; PONTICELLI, 2015; REQUIAO-MOURA *et al.*, 2015).

A lesão de isquemia se inicia após o clampeamento vascular para retirada do rim do doador e é mantida até o implante do enxerto no receptor. Nesta fase o rim é exposto a dois processos diferentes: isquemia quente e fria. O tempo de isquemia quente é o período após clampeamento da artéria do doador até o início da perfusão com solução de preservação. O TIF é o período iniciado após perfusão do rim até o desclampeamento das anastomoses vasculares no receptor (CATENA *et al.*, 2013; REQUIAO-MOURA *et al.*, 2015). O estado de morte encefálica parece deflagrar a ativação de citocinas inflamatórias, protrombóticas e vasoconstricção, desencadeando alterações renais que serão agravadas no processo de isquemia e reperfusão (SHARIF e BORROWS, 2013; TOZZI *et al.*, 2013). O TIF está relacionado a um maior risco de FRE, porém sem diferença na sobrevida do enxerto (KAYLER *et al.*, 2011).

2.6 Métodos de preservação

As alterações renais decorrentes do processo de isquemia são minimizadas com as técnicas de preservação. Duas técnicas são atualmente utilizadas: a PE e por MP. Na PE é acoplado um cateter na artéria do enxerto renal e através de pressão hidrostática, o rim é perfundido com solução de preservação estéril. Esse procedimento permite a retirada do sangue retido no órgão e o preenchimento por uma solução de preservação específica. Ao término, o rim é mantido em recipiente térmico envolvido por gelo, para manter a temperatura entre 0°C e 4°C. A hipotermia reduz o metabolismo anaeróbico e a atividade enzimática, minimizando o dano celular e a produção de radicais livres (YUAN *et al.*, 2010; TOZZI *et al.*, 2013). As

soluções de preservação contêm componentes que estabilizam a membrana celular para que não haja lise e possuem uma viscosidade baixa possível de preencher a microvasculatura proporcionando uma melhor função do enxerto (YUAN *et al.*, 2010; CATENA *et al.*, 2013). Ao longo dos anos foram surgindo diferentes soluções de preservação com características e componentes distintos que melhoraram as características do órgão.

Estas soluções são classificadas em intracelular e extracelular considerando os eletrólitos predominantes em cada uma. As soluções intracelulares são caracterizadas por altas concentrações de potássio e baixas concentrações de sódio. Na fase de hipotermia, quando a bomba de Na/K ATPase está inativa, uma solução no espaço extra-celular com as características do intracelular, leva a um equilíbrio que previne edema celular e evita lise. As principais soluções intracelulares são a solução da Universidade de Winsconsin (UW) e solução de Euro-Collins (CATENA *et al.*, 2013). As soluções extracelulares têm baixas concentrações de potássio e altas concentrações de sódio. Elas têm se mostrado equivalentes às soluções intracelulares, pois evitam o vasoespasmó induzido pelo potássio (CATENA *et al.*, 2013).

A solução da UW é considerada a solução padrão ouro para preservação de órgãos. Sua composição tem precursores do ATP, substâncias inertes que agem como colóide e substâncias que reduzem a produção de espécies reativas do oxigênio (glutathione e alopurinol). Sua desvantagem é a alta viscosidade que compromete a microcirculação e a alta concentração de potássio que pode levar ao vasoespasmó (LEE; MANGINO, 2009; CATENA *et al.*, 2013).

A solução de Histidina-Triptofano-Cetoglutarato (HTK) é composta por estabilizador de membrana (triptofano), base forte (histidina), e cetoglutarato substrato para o metabolismo anaeróbico. Por ter baixa viscosidade, melhora a microcirculação (LEE; MANGINO, 2009; CATENA *et al.*, 2013).

A solução de Celsior possui componentes osmóticos (lactobionato e manitol) e base forte (histidina) que previnem edema celular (CATENA *et al.*, 2013).

A solução de Euro-Collins surgiu em 1976 a partir da modificação da solução de Collins e possui alta concentração de glicose e eletrólitos semelhante ao ambiente intra-celular (LEE; MANGINO, 2009).

As soluções UW, HTK e Celsior levam a uma incidência semelhante de FRE, enquanto Euro-Collins tem risco maior de FRE (DE BOER *et al.*, 1999; O'CALLAGHAN *et al.*, 2012).

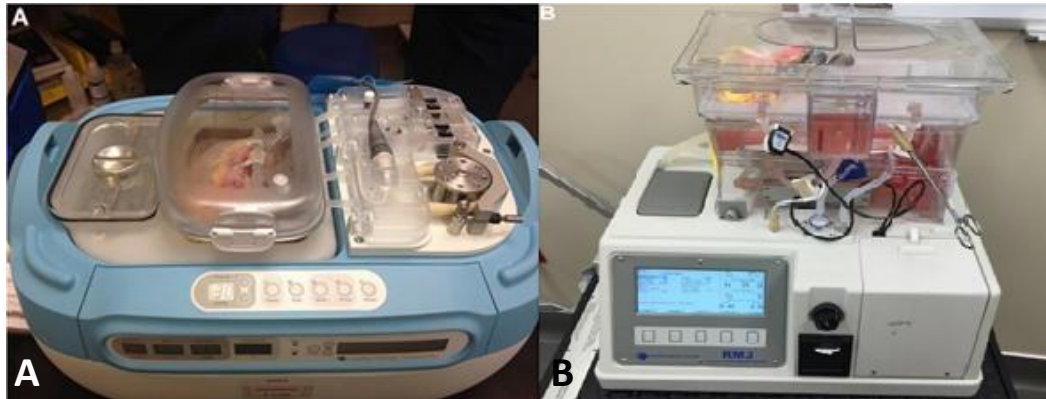
2.6.1 Máquina de perfusão

Na preservação por MP hipotérmica, cirurgiões treinados acoplam a artéria renal a cânulas específicas na máquina que através de uma bomba permitem a perfusão do rim por fluxo constante ou pulsátil de líquido de preservação em baixa temperatura. Além dos efeitos decorrentes da hipotermia e da solução de preservação, o estímulo hemodinâmico da perfusão pulsátil na artéria renal simula condições fisiológicas, reduzindo vasoespasmo e melhorando a microcirculação renal (YUAN *et al.*, 2010).

A MP fornece parâmetros de fluxo, pressão e resistência que são monitorizados continuamente e podem melhorar ao longo do período em que o órgão está sendo perfundido. Estes parâmetros podem ser usados para assegurar a qualidade do rim que será transplantado (MOZES *et al.*, 2005; JOCHMANS *et al.*, 2011; PATEL *et al.*, 2012). O tempo mínimo que o rim deve permanecer em MP para melhorar o desfecho clínico ainda é incerto. A resistência renal é um parâmetro objetivo para avaliar a qualidade do enxerto, porém tem baixo valor preditivo para função retardada do enxerto e não deve ser utilizada isoladamente como critério para transplantar ou descartar um rim (JOCHMANS *et al.*, 2015). Quando o rim é colocado em MP sabe-se que a resistência intra-renal cai e o fluxo aumenta nas primeiras 4 horas e ainda continua a melhorar até 6 horas (PATEL *et al.*, 2012) (GALLINAT *et al.*, 2014).

Existem dois tipos de MP no mercado internacional: *Lifeport* e RM3, conforme mostrado na figura 3. A *LifePort* é uma MP controlada à pressão que permite a preservação de apenas um rim. A MP RM3 é controlada pelo fluxo e permite preservação de dois rins simultaneamente.

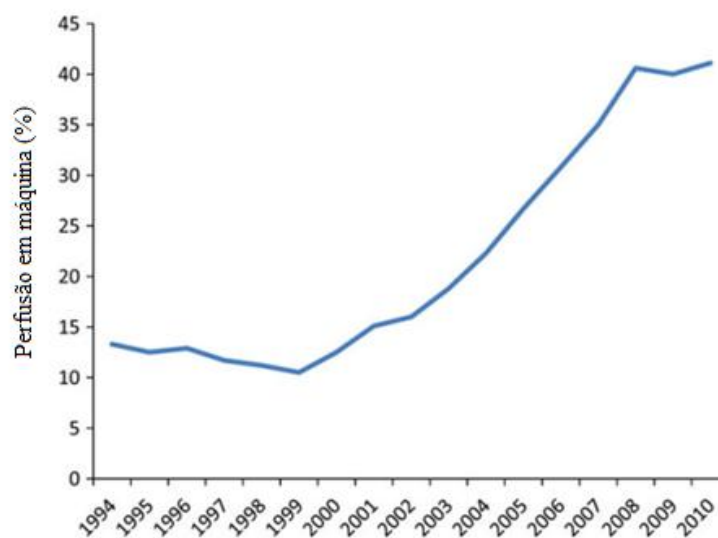
Figura 3 - Máquina de perfusão: A) Máquina de perfusão: *LifePort Kidney Transport (Organ Recovery Sytems)*; B) Máquina de perfusão RM3 (*Waters Medical Systems*).



Fonte: CANNON e FRANKLIN, (2016)

Nos Estados Unidos, o interesse pela MP retornou nos anos 2000, com o aumento de 37% do seu uso em 10 anos em decorrência da oferta cada vez maior de doadores mais idosos, com disfunção renal aguda e doadores de coração parado, conforme figura 4 (SHARIF e BORROWS, 2013; JOCHMANS *et al.*, 2015).

Figura 4 – Percentuais de rins de doadores falecidos preservados em máquina de perfusão hipotérmica nos Estados Unidos da América por ano



Fonte: JOCHMANS (2015)

Com a melhora das técnicas de perfusão, houve um aumento do número de transplantes com órgãos de doadores expandidos. (JOCHMANS *et al.*, 2015)

2.7 Justificativa

O sucesso do transplante depende de uma série de fatores e entre eles da técnica de preservação do órgão. Vários estudos demonstram a redução de FRE de rins preservados com MP. Cannon e colaboradores, em análise retrospectiva de registros norte-americanos, demonstraram redução de FRE de 29,1% para 21,1% com o uso de MP (CANNON *et al.*, 2013). Moers e colaboradores, em estudo prospectivo multicêntrico europeu, demonstraram menor incidência de FRE com MP em relação a PE, 26,5% e 20,8% respectivamente (MOERS *et al.*, 2009). Em relação aos transplantes com rins de DCE, Treckmann e colaboradores demonstraram menor FRE e maior sobrevida do enxerto com o uso de MP (TRECKMANN *et al.*, 2011).

A MP é tecnologia restrita a poucos centros de transplante devido aos seus elevados custos. Estudo brasileiro, multicêntrico, prospectivo demonstrou redução da FRE de 61,3% para 45% com uso de MP a partir do momento da captação (TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017). No Brasil este método é utilizado em apenas quatro estados e na maioria dos centros de forma híbrida, ou seja, o órgão é captado e inicialmente armazenado de forma tradicional em PE e a seguir colocado em MP no centro transplantador. O centro de transplantes do RHP tem taxa de FRE em torno de 85-90% e desde 2015 o protocolo institucional definiu por utilização da MP em casos selecionados, mesmo com um custo maior, com o objetivo de reduzir esta incidência. Estudo realizado em São Paulo mostrou redução de FRE de 79,2% para 61,1% após o uso de MP (MATOS *et al.*, 2017). Não existem estudos em nossa região avaliando esses benefícios e que justifiquem o uso de MP.

2.8 Modelo teórico e hipóteses

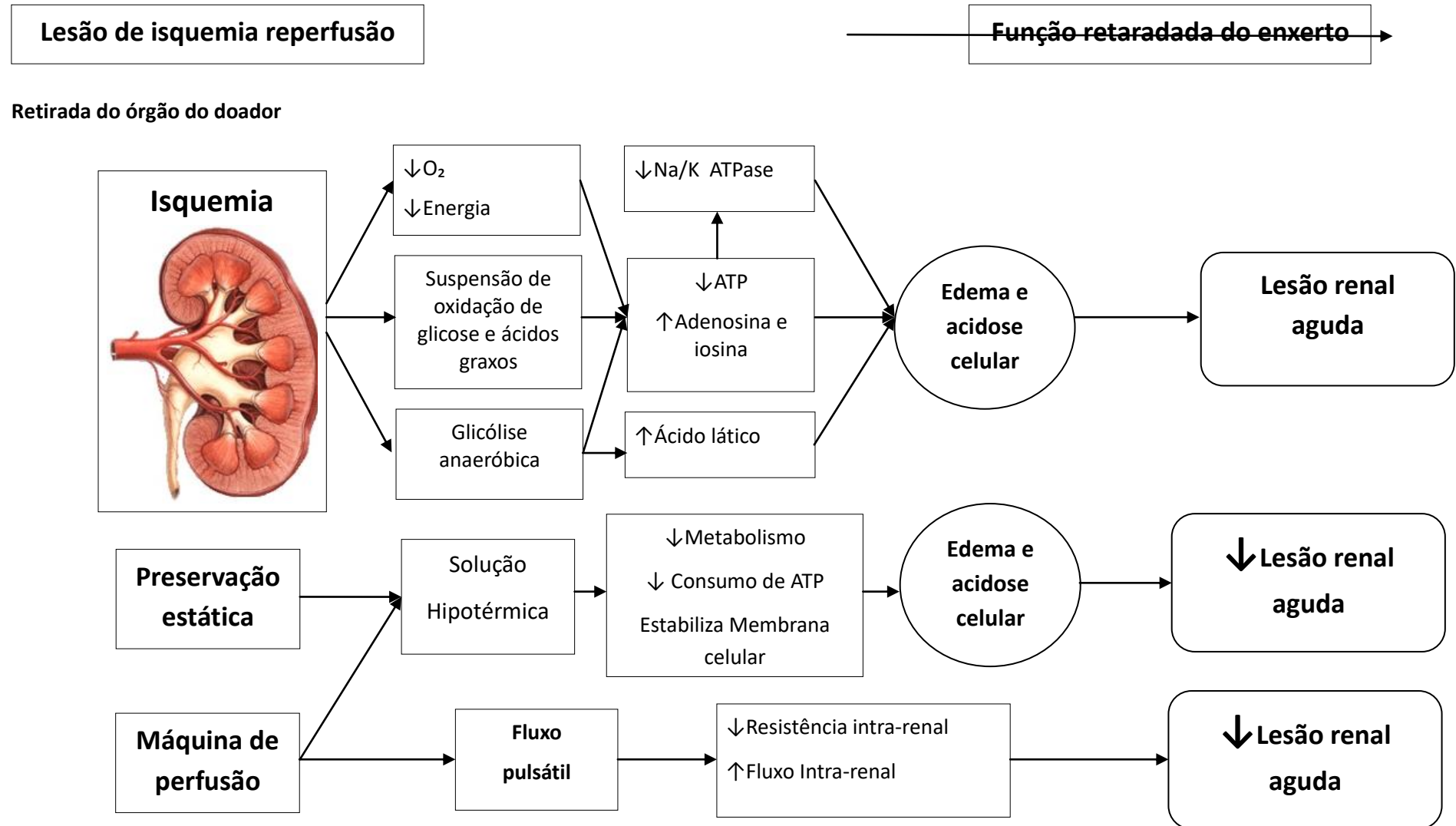
O modelo teórico está representado pela figura 5. Após a retirada do órgão do doador é iniciada uma cascata de alterações decorrentes da isquemia. A redução do aporte do oxigênio, associado a redução da energia, suspende a oxidação de ácidos graxos e glicose, estimulando a glicólise anaeróbica. Este processo reduz a atividade da bomba Na/K ATPase e acumula ácido lático culminando com edema celular, acidose e NTA.

Na PE, a hipotermia permite que o órgão reduza o metabolismo e o consumo de ATP e a solução de preservação estabiliza a membrana celular, reduzindo o edema e a acidose intra-celular e consequentemente diminuindo a LRA. A MP confere uma proteção a mais, por permitir um fluxo pulsátil mimetizando a condição fisiológica do órgão, reduz vasoespasmo e permite melhora do fluxo e queda da resistência intra-renal ao longo do tempo.

Hipóteses:

- Hipótese nula: O uso de MP não reduz FRE;
- Hipótese alternativa: O uso de MP reduz FRE.

Figura 5 – Modelo Teórico



2.9 Objetivos

2.9.1 Objetivo Geral

Verificar a incidência de FRE nos pacientes receptores de rins de doadores falecidos que receberam rim perfundido em MP comparado a PE.

2.9.2 Objetivos específicos

- Caracterizar demograficamente a amostra
- Analisar tempo de FRE, incidência de DPE, TIF, número de dias de internação hospitalar e incidência de rejeição aguda (RA) no primeiro ano após o transplante nos grupos MP e PE;
- Comparar os parâmetros fornecidos pela MP (resistência e fluxo) no início e no final da perfusão pulsátil, no grupo MP;
- Analisar a função renal na alta hospitalar e nos 1º, 3º, 6º, 9º e 12º meses; através da estimativa do *clearance* de creatinina pela equação do “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (CKD-EPI) nos grupos MP e PE;
- Avaliar a sobrevida do enxerto renal ao final do primeiro ano em ambos os grupos e estratificar por subgrupos de acordo com o tipo de doador (DP e DCE);
- Avaliar a sobrevida do paciente ao final do primeiro ano em ambos os grupos.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho e local de realização do estudo

Este estudo foi uma coorte retrospectiva desenvolvido na Unidade de Nefrologia do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco.

3.2 População de estudo

Foram estudados os receptores de transplante renal com doador falecido no período de 01 de janeiro de 2015 à 31 de dezembro de 2016, com período de seguimento de 1 ano. Não foram incluídos pacientes transplantados pré-emptivamente ou com doador vivo. Todos os doadores foram provenientes de morte encefálica.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos receptores maiores de 15 anos, de ambos os sexos, e que receberam rim de DCE ou rim de doador padrão com os seguintes critérios: TIF maior que 24 horas ou doador com creatinina final maior que 1,8mg/dL ou doador que apresentou parada cardíaco respiratória (PCR) revertida antes da doação. Estes critérios de inclusão são os critérios da Unidade de Nefrologia do RHP para colocar o rim em MP.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com perda do enxerto ou óbito até o final da primeira semana, pois não seria possível calcular o desfecho primário.

3.3 Definição dos grupos

Durante o período de estudo os pacientes incluídos foram divididos em dois grupos.

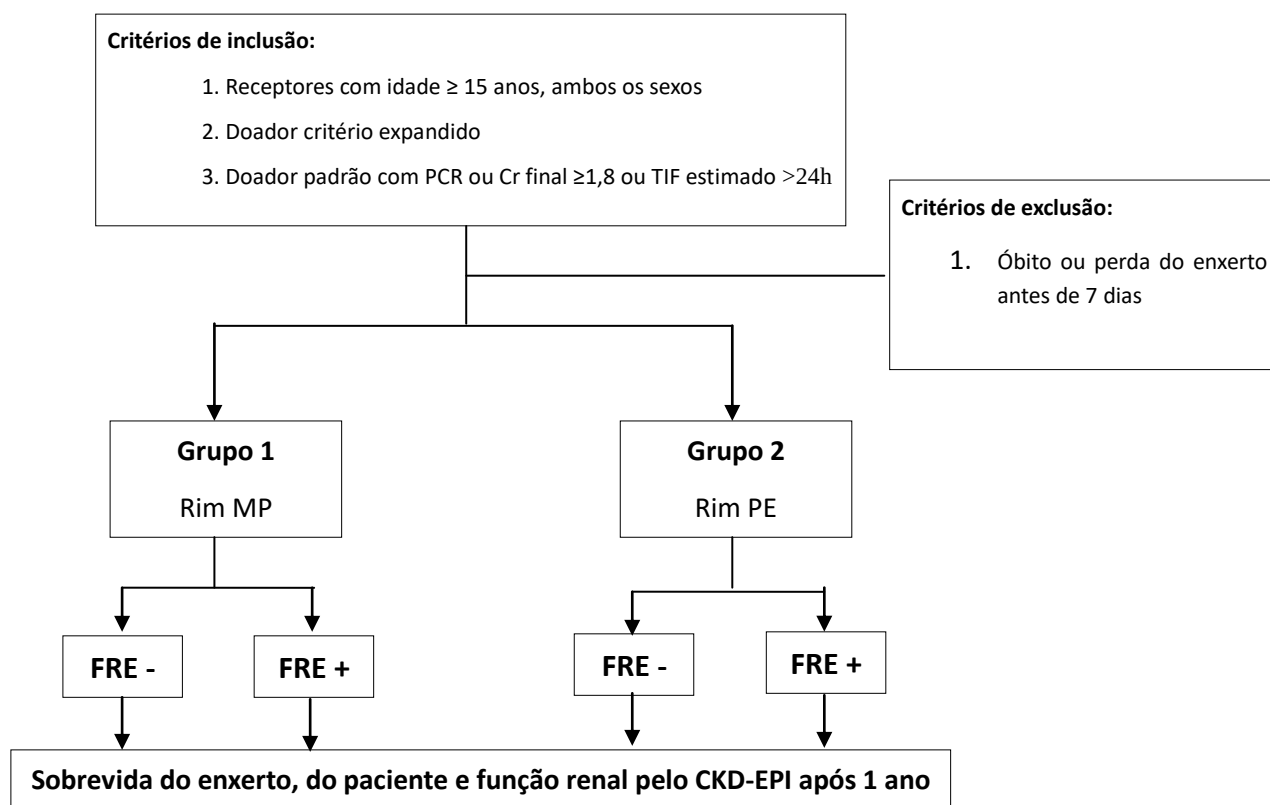
Grupo MP: formado por receptores de enxerto renal preservado inicialmente em PE e em seguida em MP, considerado o grupo exposto a MP.

Grupo PE: formado por receptores de enxerto renal preservado apenas em PE, considerado o grupo não exposto a MP.

A alocação dos pacientes nos grupos MP ou PE foi de acordo com a disponibilização dos insumos para perfusão pulsátil da instituição.

3.4 Fluxograma

Figura 6 – Fluxograma da metodologia



3.5 Amostra

A amostra foi a população dos transplantes renais realizados no RHP nos anos de 2015 e 2016, através de consulta sequencial de todos os prontuários dos transplantados e selecionados aqueles que preencheram os critérios de inclusão.

3.5.1 Cálculo amostral

A amostra foi definida com base na incidência de função retardada do enxerto do RHP que corresponde a 90% dos receptores de transplante renal com doador falecido e com o objetivo de reduzir em 30% esta incidência, estabelecendo um poder estatístico de 80% e $p=0,05$ bilateral foi calculada a amostra necessária de 37 pacientes (BROWNER *et.al.*, 2008).

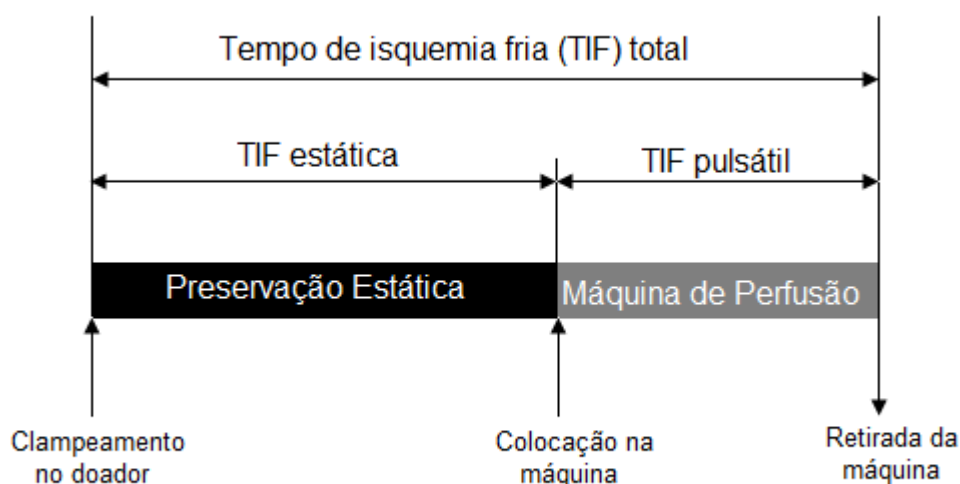
3.6 Logística na alocação do rim

No sistema brasileiro de transplante foram criadas as organizações de procura de órgãos (OPOs), que são regionalizadas. Após o diagnóstico de morte encefálica, em conformidade com os critérios estabelecidos pelo Conselho Federal de Medicina, a família do paciente é consultada pela OPO responsável pela região, para saber se o mesmo será ou não doador. Após autorização da família, as equipes transplantadoras daquele estado são informadas das condições clínicas do doador e emitem um parecer favorável ou não aos respectivos órgãos. Em caso de aceitação, é realizada a captação dos órgãos pela equipe cirúrgica. Os rins são retirados e perfundidos com solução de preservação em centro cirúrgico e acondicionados em recipiente com gelo para manter hipotermia, método conhecido como PE. Esta foi a preservação inicial de todos os rins captados.

A lista de receptores é gerada com base nas informações acessadas eletronicamente de acordo com identidade no sistema ABO e posteriormente com a compatibilidade HLA, o tempo em diálise, entre outras características. Com os linfonodos do doador ou sangue do mesmo são extraídos linfócitos para a realização de prova cruzada por citotoxicidade dependente do complemento contra o soro dos primeiros receptores da lista.

Quando a prova cruzada foi negativa e confirmado que o receptor de nosso serviço receberia o rim, o mesmo era encaminhado para o hospital. Se indicado perfusão em MP o procedimento era feito pela equipe de cirurgiões transplantadores que foram previamente treinados para esta finalidade. A *LifePort Kidney Transporter Machine* (Organ Recovery Systems, Chicago, Illinois, EUA) foi o equipamento utilizado para perfusão pulsátil no nosso serviço. Todos os rins de MP foram reperfundidos com solução de preservação *Kidney Perfusion Solution-1* (KPS-1) e mantidos em hipotermia com temperatura entre 1 e 8° C. A pressão de perfusão sistólica foi fixada em 30mmHg e os rins permaneceram em MP por um período mínimo de 6 horas até o transplante (Figura 7).

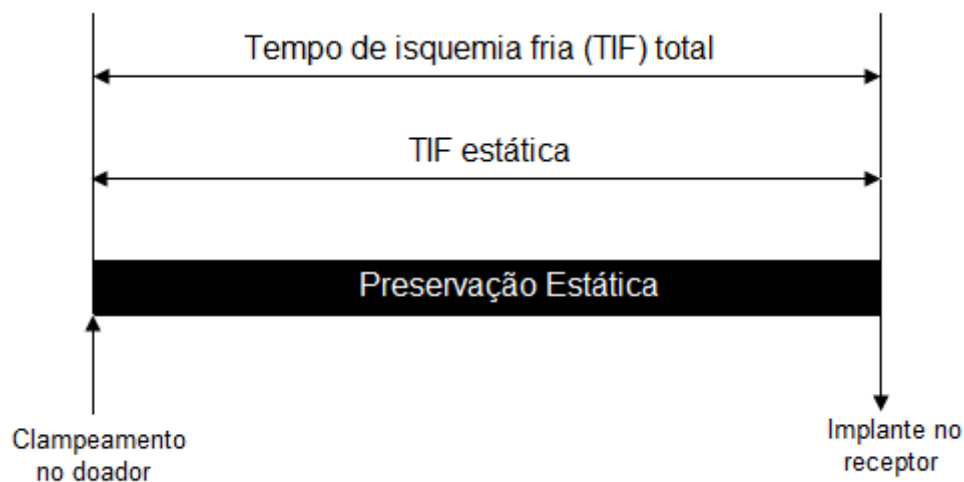
Figura 7. Diagrama representando o fluxo dos rins preservados em máquina de perfusão.



O rim é inicialmente preservado em preservação estática na captação e subsequentemente colocado em máquina de perfusão ao chegar ao nosso serviço, permanecendo na mesma até o implante no receptor.

Durante o processo de perfusão pulsátil, os parâmetros de resistência e fluxo foram monitorizados continuamente e registrados os valores a cada hora nas primeiras 6 horas e no momento anterior ao implante no receptor. Nenhum rim foi descartado baseado nos parâmetros fornecidos pela MP. No grupo PE, os rins foram preservados apenas com solução de preservação em hipotermia da captação até implante no receptor, sem mudanças em relação ao método tradicional (Figura 8).

Figura 8. Diagrama representando o fluxo dos rins preservados apenas em preservação estática.



O rim é captado em preservação estática e mantido até o implante no receptor.

3.7 Logística dos pacientes

A imunossupressão de indução e manutenção foram semelhantes entre os grupos. Todos os pacientes receberam indução com timoglobulina e imunossupressão de manutenção com prednisona, tacrolimo e everolimo ou micofenolato de acordo com o protocolo de transplantes do RHP. Após o transplante, os pacientes eram monitorizados diariamente com medida de diurese e avaliação laboratorial de função renal. A indicação de diálise seguiu critérios clínicos habituais. Não havendo recuperação funcional, os enxertos eram biopsiados para avaliar rejeição aguda (RA). Após a alta hospitalar, os pacientes transplantados foram avaliados por nefrologista em ambulatório no mínimo uma vez por mês. Todas as análises clínicas foram realizadas no laboratório do RHP.

3.8 Definição e categorização das variáveis

3.8.1 Definição de termos e das variáveis

Nome da variável	Definição/categorização
Doador critério expandido	Doadores com idade ≥ 60 anos ou doadores entre 50-59 anos se 2 ou mais das seguintes características: presença de hipertensão arterial, creatinina final $\geq 1,5\text{mg/dL}$ ou óbito por doença cerebrovascular.
Função retardada do enxerto	Realização de diálise na primeira semana do pós-transplante por qualquer causa.
Tempo de isquemia fria total	Tempo correspondente ao início da perfusão após captação do órgão até o implante no receptor.
Tempo de isquemia fria em MP	Tempo correspondente ao início da perfusão após colocação do rim em máquina até a retirada da mesma
Disfunção primária do enxerto	Ausência de recuperação da função renal nos primeiros 3 meses após transplante

3.8.2 Operacionalização das medidas e categorização das variáveis

3.8.2.1 Variável dependente

Nome da variável	Definição/categorização
Função retardada do enxerto	Realização de diálise na primeira semana no pós-transplante. - <u>Presente</u> : 1 - <u>Ausente</u> : 0

3.8.2.2 Variável independente

Nome da variável	Definição/categorização
Idade do doador (anos)	Variável contínua definida pela diferença entre a data de nascimento fornecido pela central de transplantes do Estado e a data registrada no ato da doação.
Sexo do doador	Variável dicotômica definida pelo registro do paciente: Masculino: 0; Feminino: 1.
Creatinina final do doador (mg/dL)	Variável contínua referente ao último exame de creatinina dosado antes da retirada dos órgãos.
Causa de óbito do doador	Variável qualitativa referente a causa <i>mortis</i> declarada no formulário de captação do órgão: Acidente vascular cerebral: 0; Hemorragia subaracnóide: 1 Traumatismo crânio-encefálico: 2; Outras: 3.
Tipo de doador	Variável dicotômica definida de acordo com os critérios de doador expandido: Doador padrão: 0; Doador expandido: 1.
Tipo de solução de preservação	Variável qualitativa referente a solução de preservação utilizada no momento da captação do órgão: Euro-Collins: 1; IGL1: 2; HTK: 3, Celsior: 4, UW: 5, Não relatado: 6
KDPI (<i>Kidney Donor Profile Index</i>)	Variável contínua que combina uma série de fatores e representa o risco de perda do enxerto após o transplante com doador falecido; 0-100%.
Idade do receptor (anos)	Variável contínua definida pela diferença entre a data de nascimento fornecido pelo registro do paciente e o dia da cirurgia do transplante.
Sexo do receptor	Variável dicotômica definida pelo registro do paciente: Masculino: 0; Feminino: 1.
Tempo em diálise (meses)	Variável contínua definida pelo tempo em meses que o paciente esteve em hemodiálise ou diálise peritoneal antes de transplantar
Doença renal de base	Variável qualitativa caracterizada pela doença presente no receptor que levou a perda da função renal e início de diálise segundo registro em ficha de transplante: Diabetes Melitos: 0; Hipertensão arterial sistêmica: 1 Glomerulonefrite crônica: 2; Doença renal policística autossômica dominante: 3; Indeterminado: 4; Outros: 5
Número de mismatches no sistema HLA	Variável numérica que representa as diferenças no sistema HLA do doador e receptor: Variação; 0-6 mismatches.
PRA atual	Variável contínua representando o percentual de anticorpos detectados pelo luminex no soro mais recente do receptor: 0-100%.
Creatinina do receptor na alta hospitalar (mg/dL)*	Variável contínua referente a dosagem de creatinina do receptor no dia da alta hospitalar ou a imediatamente anterior durante o internamento.
Creatinina do receptor com 1 mês após o transplante (mg/dL)*	Variável contínua referente a dosagem de creatinina do receptor no período compreendido entre 25 dias e 35 dias após o transplante.
Creatinina do receptor com 3	Variável contínua referente a dosagem de creatinina do receptor

meses após o transplante (mg/dL)*	no período compreendido entre 2 meses e 15 dias até 3 meses e 15 dias após o transplante.
Creatinina do receptor com 6 meses após o transplante (mg/dL)*	Variável contínua referente a dosagem de creatinina do receptor no período compreendido entre 5 meses e 15 dias até 6 meses e 15 dias após o transplante.
Creatinina do receptor com 9 meses após o transplante (mg/dL)*	Variável contínua referente a dosagem de creatinina do receptor no período compreendido entre 8 meses e 15 dias até 9 meses e 15 dias após o transplante.
Creatinina do receptor ao final do primeiro ano (mg/dL)*	Variável contínua referente a dosagem de creatinina do receptor no período compreendido entre 11 meses e 15 dias até 12 meses e 15 dias após o transplante.
Tempo de internamento hospitalar (dias)	Variável contínua referente ao número de dias que o receptor permaneceu internado após o transplante renal e sua primeira alta hospitalar.
Tempo de função retardada do enxerto (dias)	Variável contínua referente ao número de dias a partir do transplante até a última sessão de diálise para recuperação da função renal
Número de hemodiálise	Variável contínua referente ao número de sessões de hemodíalises necessárias enquanto o paciente esteve internado para o transplante até a recuperação da função renal
Tempo de isquemia fria (horas)	Variável contínua representando o tempo decorrido entre a perfusão do órgão na retirada do doador até o implante no receptor.
Tempo de isquemia fria em máquina de perfusão (horas)	Variável contínua representando o tempo decorrido após colocação do rim em máquina de perfusão até o implante no receptor.
Fluxo inicial máquina perfusão	Variável contínua expressando o fluxo inicial registrado na máquina após colocação do enxerto.
Fluxo final máquina perfusão	Variável contínua expressando o fluxo final registrado na máquina antes da retirada do enxerto para implante no receptor.
Resistência inicial máquina perfusão	Variável contínua expressando a resistência inicial registrada na máquina após colocação do enxerto.
Resistência final máquina perfusão	Variável contínua expressando a resistência final registrada na máquina antes da retirada do enxerto para implante no receptor.
Imunossupressão inicial	Variável qualitativa considerada as medicações imunossupressoras prescritas para o receptor na ocasião da alta hospitalar: Prednisona 1 Tacrolimo: 2; Micofenolato sódico: 3; Everolimo:4.
Rejeição aguda	Variável qualitativa definida pela biópsia renal com achados de tubulites e infiltrados celulares em quaisquer estágios pela classificação de Banff diagnosticado no primeiro ano pós-transplante: Presente: 1; Ausente: 0.
Tempo até perda do enxerto (dias)	Variável contínua caracterizando o tempo entre o transplante e a perda do enxerto e retorno para hemodiálise: Presente: 1; Ausente: 0.
Tempo até óbito (dias)	Variável contínua caracterizando o tempo entre o transplante renal e o óbito por quaisquer causas.
Disfunção primária do enxerto	Variável qualitativa definida pelos pacientes que após o transplante permaneceram em hemodiálise sem período de reuperação do enxerto:Presente: 1; Ausente:0.

*Com os valores de creatinina, sexo, idade e superfície corporal foi calculado o clearance de creatinina estimado pelo CKD-EPI para cada paciente. Os pacientes que retornaram para diálise foram considerados como clearance de creatinina zero para análise.

3.9 Etapas e métodos de coleta de dados

Etapa 1: Foram analisados todos os transplantes renais de doadores falecidos no RHP, nos anos de 2015 e 2016 e selecionados os receptores que satisfizeram os critérios metodológicos descritos nos itens 3.2.2 e 3.2.3

Etapa 2: Cada prontuário foi acessado eletronicamente e pesquisados os dados referentes ao internamento e ao transplante renal. As informações relacionadas ao doador e tempo de isquemia foram registradas. Os parâmetros hemodinâmicos relacionados aos rins preservados em MP foram obtidos dos registros do setor. Todas as informações foram coletadas pelo pesquisador principal da pesquisa.

3.10 Instrumentos de medida e sua confiabilidade

A mensuração da taxa de filtração glomerular (TFG) a partir da estimativa do *clearance* de creatinina por fórmulas é utilizada rotineiramente com segurança e confiabilidade. A equação CKD-EPI é uma dessas fórmulas e mostrou-se especialmente válida para a prática clínica de pacientes transplantados e foi nossa opção neste estudo (LEVEY *et al.*, 2009; KDIGO, 2013; DAVID-NETO *et al.*, 2016).

3.11 Clearance de creatinina

Ao final do primeiro ano, os pacientes foram classificados quanto ao estágio de insuficiência renal que se encontravam de acordo com o *clearance* de creatinina estimado pelo CKD-EPI, Quadro 1, (KDIGO, 2013).

Quadro 1. Estadiamento e classificação da doença renal crônica

Estágios	Filtração glomerular(mL/min)
1	>90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

Posteriormente, avaliamos em qual nível de função renal poderia haver diferenças estatísticas entre os grupos MP e PE.

3.11 Forma de entrada de dados

Todos os dados foram armazenados em planilha previamente elaborada no Excel MS-Office. Foi utilizado computador pessoal do pesquisador principal para a entrada de dados. Ao término da coleta, todos os registros foram checados e confirmados para evitar erros.

3.12 Métodos estatísticos para análise de dados

As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade Kolmogorov Smirnov. Para análise descritiva das variáveis foram utilizadas média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências. A distribuição de probabilidades entre grupos foi avaliada pelo teste de qui quadrado ou exato de *Fisher*. Para comparação de médias foi utilizado o teste t de *Student*. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de *Kaplan-Meier* e a comparação pelo *log-rank*. Para avaliar os fatores de risco relacionados a pior função renal ao final do primeiro ano foi utilizada a análise de regressão logística com as variáveis que na análise univariada tiveram $p < 0,2$. Utilizou-se *software* SPSS versão 22 para *Mac*. Para todos os testes o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

3.13 Aspectos éticos

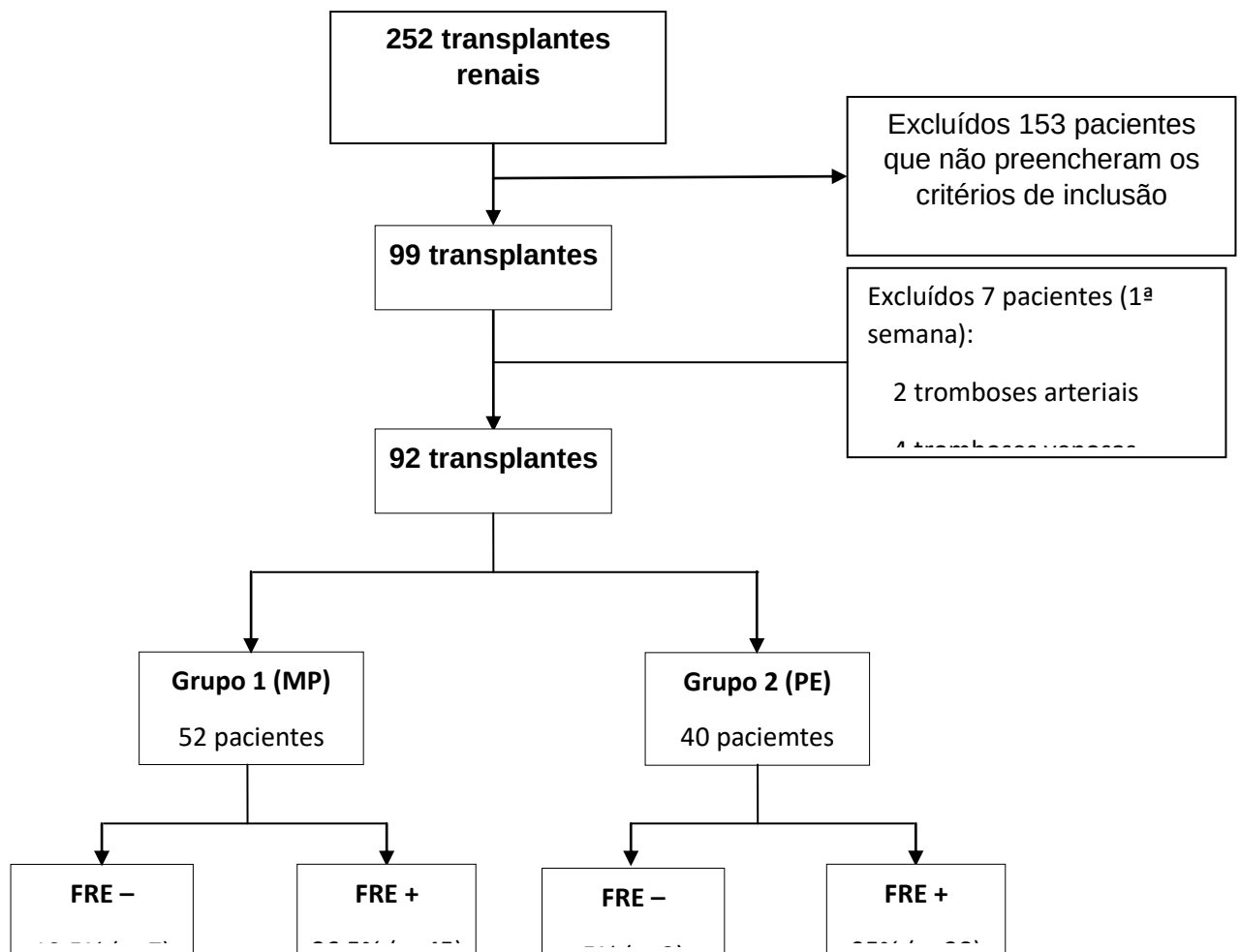
O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, número de aprovação: 1.815.261(Anexo1) após a assinatura de carta de anuência pela diretoria médica do Real Hospital Português, seguindo os princípios que regem o Código de Ética Médica e as normas vigentes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) conforme a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012, e seguindo os princípios da declaração de Helsinque para pesquisa em Humanos.

Todos os dados coletados estão armazenados em um arquivo de computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora, pelo período mínimo de 5 anos.

4 RESULTADOS

No período do estudo, foram transplantados 252 pacientes no RHP e desses 99 preencheram os critérios de inclusão. Deste grupo, foram excluídos 7 pacientes (1 óbito, 2 trombozes arteriais e 4 trombozes venosas na primeira semana). Foram analisados 52 pacientes no grupo de MP e 40 no grupo PE, conforme fluxograma 2.

Figura 9 – Fluxograma de resultados



MP- máquina de perfusão; PE – preservação estática; FRE – função retardada do enxerto

4.1 Características clínicas e demográficas dos doadores e receptores

A tabela 1 mostra a comparação das características basais do doador e receptor em cada grupo. As características demográficas foram semelhantes entre os grupos exceto pela média de idade do receptor que foi de 50,94 ($\pm 10,63$) anos no grupo MP e 44,93 ($\pm 15,48$) anos no grupo PE ($p=0,03$). A creatinina final do doador que foi de 1,71 ($\pm 1,30$) mg/dL no grupo MP e 2,48 ($\pm 1,03$) mg/dL no grupo comparativo ($p=0,01$). História de hipertensão arterial sistêmica no doador estava presente em 36% dos doadores do grupo de MP e em apenas 10% do grupo PE, ($p=0,01$).

Tabela 1 – Comparação das características basais do doador e receptor de acordo com o tipo de preservação.

Características	Preservação renal		Valor de p *
	Máquina de perfusão n=52	Preservação estática n= 40	
Do doador			
Idade (anos)			
Média (± DP) ^a	45,17 (±14.17)	43,28 (±15.07)	0,53
IC 95% ^b	41,27-49,08	38,46-48,09	
Sexo (%)			
Masculino	59,6	65	0,66
Feminino	40,4	35	
Tipo de doador (%)			
Expandido	48	35	0,28
Padrão	52	65	
Creatinina final (mg/dL) (±DP)			
Média (± DP) ^a	1.71 (±1.30)	2.48 (±1.03)	0.01
IC 95% ^b	1,35-2,07	2,15-2,81	
Creatinina final >1,8mg/dL (%)	30,7	82,5	<0.01
PCR antes da doação (%)	23,5	15,4	0,25
Histórico de hipertensão (%)	32,6	10	0,01
Óbito por doença cerebrovascular (%)	65,4	50	0,10
Solução de preservação (%)**			0,41
Euro-collins	25	32,5	
IGL 1 [¶]	28,8	17,5	
HTK [§]	34,6	30	
Celsior	0	5	
UW [‡]	2	5	
Não relatado	9,6	10	
KDPI ^{††}			
Média (±DP) ^a	63,75 (±22.29)	63,54 (±25.48)	0,97
IC 95% ^b	58,62-68,69	55,28-71,80	
Do receptor			
Idade (anos)			
Média (±DP) ^a	50,94 (±10,63)	44,93 (±15,48)	0,03
IC 95% ^b	47,98-53,90	39,97-49,88	
Sexo (%)			
Masculino	60	65	0,66
Feminino	40	35	
Tempo de diálise pré-transplante (meses)			
Média (±DP) ^a	57,35 (±40.95)	58,63 (±43.73)	0,83
IC 95% ^b	45,84-68,87	45,84-68,87	
Doença renal crônica de base (%)			
Diabetes	15,4	17,5	0,78
Hipertensão	0%	2,5	0,43
Glomerulonefrites	11,5	15	0,75
Doença renal policística	5,8	12,5	0,28
Outros	3,8	5	0,99

Indeterminado	63,5	47,5	0,14
Anticorpo reativo contra painel (%)			0,99
<5%	86,5	87,5	
5-80%	9,6	10	
>80%	3,9	2,5	
Indução com timoglobulina (%)	100	100	1
Drogas imunossupressoras (%)			
Prednisona	100	100	1
Tacrolimo	100	100	1
Micofenolato sódico	21,2	27,5	0,62
Everolimo	78,8	72,5	0,64

* O valor de p foi calculado usando o teste exato de *Fisher* para as variáveis descritivas e teste t *Student* para as comparações de médias.

** Todos os rins quando colocados em máquina de perfusão foram reperfundidos com solução KPS-1.

a -Desvio Padrão b- Intervalo de confiança

¶ Instituto George Lopes; § Histidina-Triptofano- Cetogluturato ‡- Universidade de Winsconsin ‡‡*Kidney Donor Profile Index*

4.2 Comparação de desfechos entre os grupos MP e PE

A incidência de FRE foi semelhante nos dois grupos, 86,5% no grupo MP e 95% no grupo PE, ($p=0,29$). O tempo médio de FRE foi 13,23 ($\pm 14,47$) dias no grupo MP e 15,86 ($\pm 12,85$) dias no grupo PE, ($p=0,37$). Quanto ao tempo de internamento hospitalar foi de 25,37 ($\pm 18,20$) dias no grupo MP comparado a 32,93 ($\pm 28,68$) dias no grupo PE ($p=0,15$). Não houve diferença na incidência de DPE e RA (Tabela 2). O TIF total foi cerca de 8,19 horas maior no grupo da MP, ($p<0,01$). O TIF médio em preservação pulsátil foi de 13,63 ($\pm 6,56$) horas. O TIF apenas em PE foi menor no grupo da MP, 17,41 ($\pm 7,32$) horas quando comparado ao grupo PE, 22,98 ($\pm 7,08$) horas, ($p<0,01$). A média de sessões de hemodiálises foi de 6,31 ($\pm 5,88$) no grupo MP e 7,19 ($\pm 5,60$) no grupo PE, sem diferença, ($p=0,47$). A proporção de pacientes que não precisaram dialisar ou realizaram apenas uma sessão de hemodiálise foi 21,15% no grupo MP e 8,1% no grupo PE, ($p=0,08$).

Tabela 2 – Comparação dos desfechos secundários nos grupos de perfusão estática e pulsátil

Desfechos	Preservação renal		Valor de p*
	Máquina de perfusão n = 52	Preservação estática n = 40	
Dias de internamento hospitalar			
Média(±DP) ^a	25,37 (± 18,20)	32,93 (± 28,68)	0,15
IC 95% ^b	20,30-30,43	23,75-42,10	
Tempo em função retardada do enxerto (dias)			
Média (±DP) ^a	13,23 (± 14,47)	15,86 (± 12,85)	0,29
IC 95% ^b	9,20-17,26	11,58-20,15	
Disfunção primária do enxerto (%)	0	0,07	0,08
Incidência de rejeição aguda (%)	20	23	0,80
Tempo de isquemia fria total (horas)			
Média(±DP) ^a	31,17 (± 9,07)	22,98 (± 7,08)	< 0,01
IC 95% ^b	28,62-33,72	20,72-25,25	
Tempo de isquemia fria estática (horas)			
Média(±DP) ^a	17,41 (± 7,32)	22,98 (± 7,08)	< 0,01
IC 95% ^b	15,33-19,49	20,72-25,25	
Tempo de isquemia fria pulsátil (horas)			
Média(±DP) ^a	13,63 (± 6,56)	-	
IC 95% ^b	11,77-15,5		

*O valor de p foi calculado usando o teste exato de Fisher para a variável descritiva e teste t Student para as variáveis numéricas

a Desvio padrão

b Intervalo de confiança para a média

4.3 Parâmetros hemodinâmicos no grupo MP

Foram avaliados dois parâmetros fornecidos pela máquina: a resistência e o fluxo. Observamos redução da resistência e aumento do fluxo entre o momento inicial e final da perfusão pulsátil (Tabela 3) Todos os rins de MP apresentaram resistência final <0,4 mmHg e 76% dos rins tiveram fluxo final >80mL/min.

Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos da máquina de perfusão

Parâmetros Máquina de Perfusão	n=52	p*
Resistência inicial (mmHg)		
Média(±DP) ^a	0,65 (± 0,33)	
Resistência final (mmHg)		
Média(±DP) ^a	0,23 (± 0,07)	
Diferença de resistência (mmHg)	0,42	< 0,01
Fluxo inicial (mL/min)		
Média(±DP) ^a	49,38 (± 22,62)	
Fluxo final (mL/min)		
Média(±DP) ^a	107,74 (± 32,57)	
Diferença de fluxo (mL/min)	58,36	< 0,01

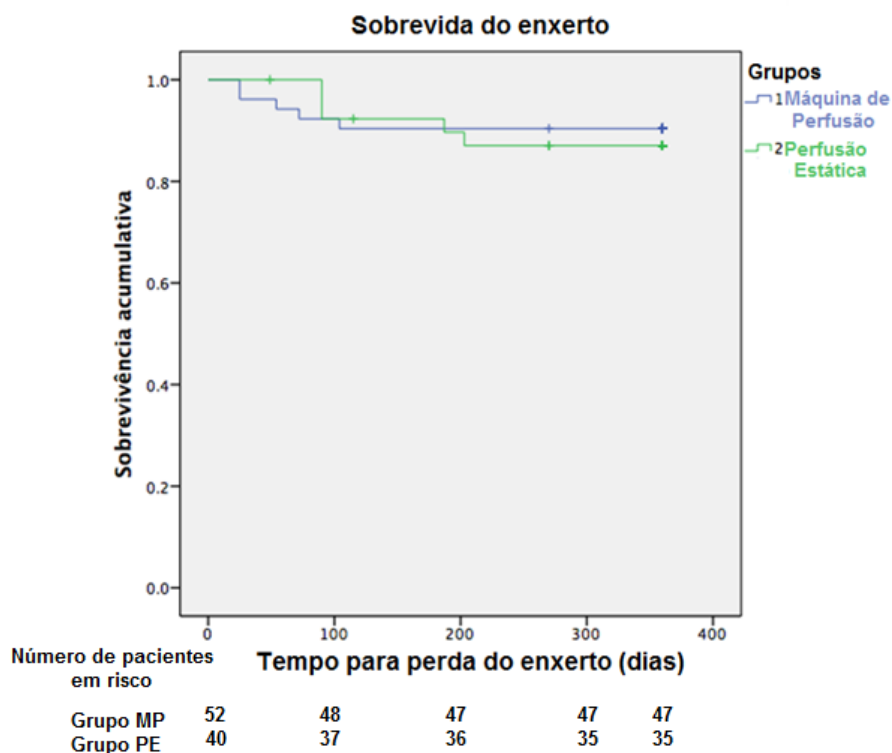
*o valor de p foi calculado usando o teste t de Student.

a- Desvio padrão

4.4 Análise de sobrevida

A sobrevida do enxerto ao final do primeiro ano foi de 90,4% no grupo MP e 87,5% no grupo PE, p= 0,69 (Figura 10).

Figura 10 – Comparação da sobrevida do enxerto renal ao final do primeiro ano no grupo perfusão pulsátil e estática

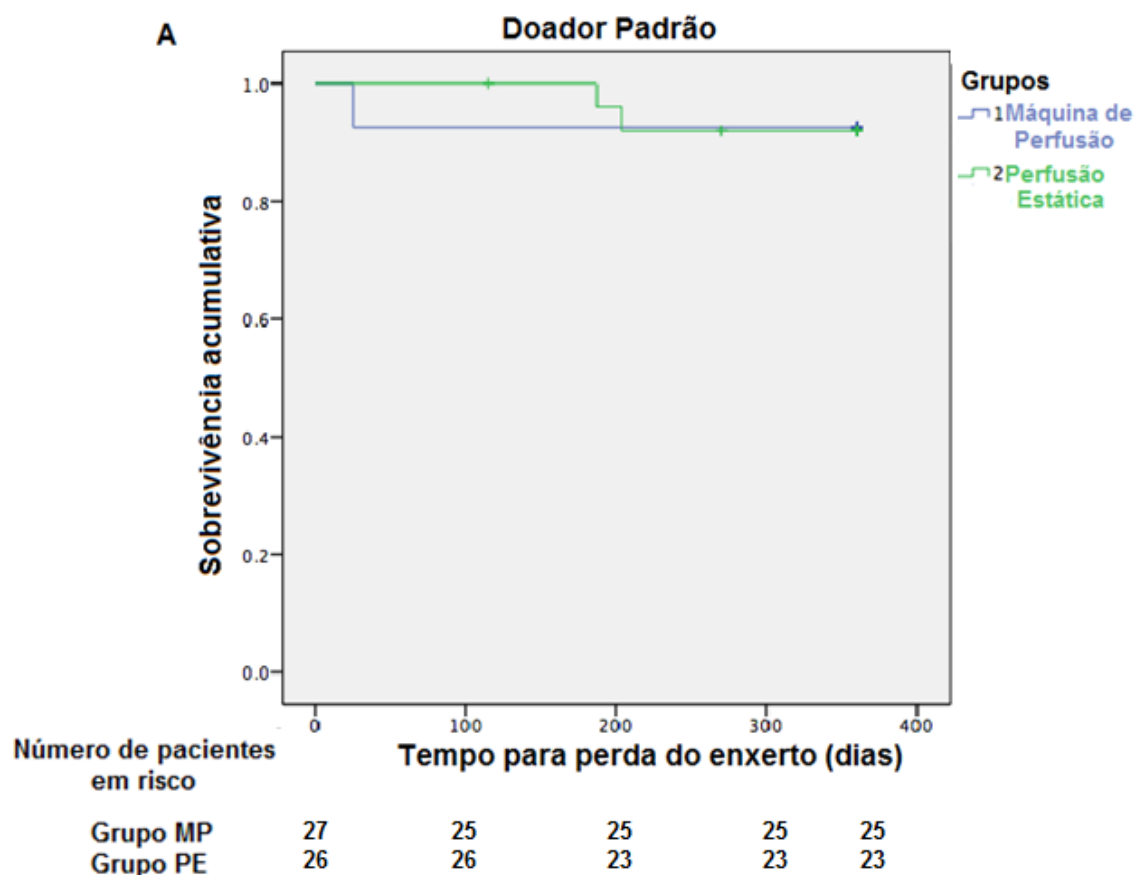


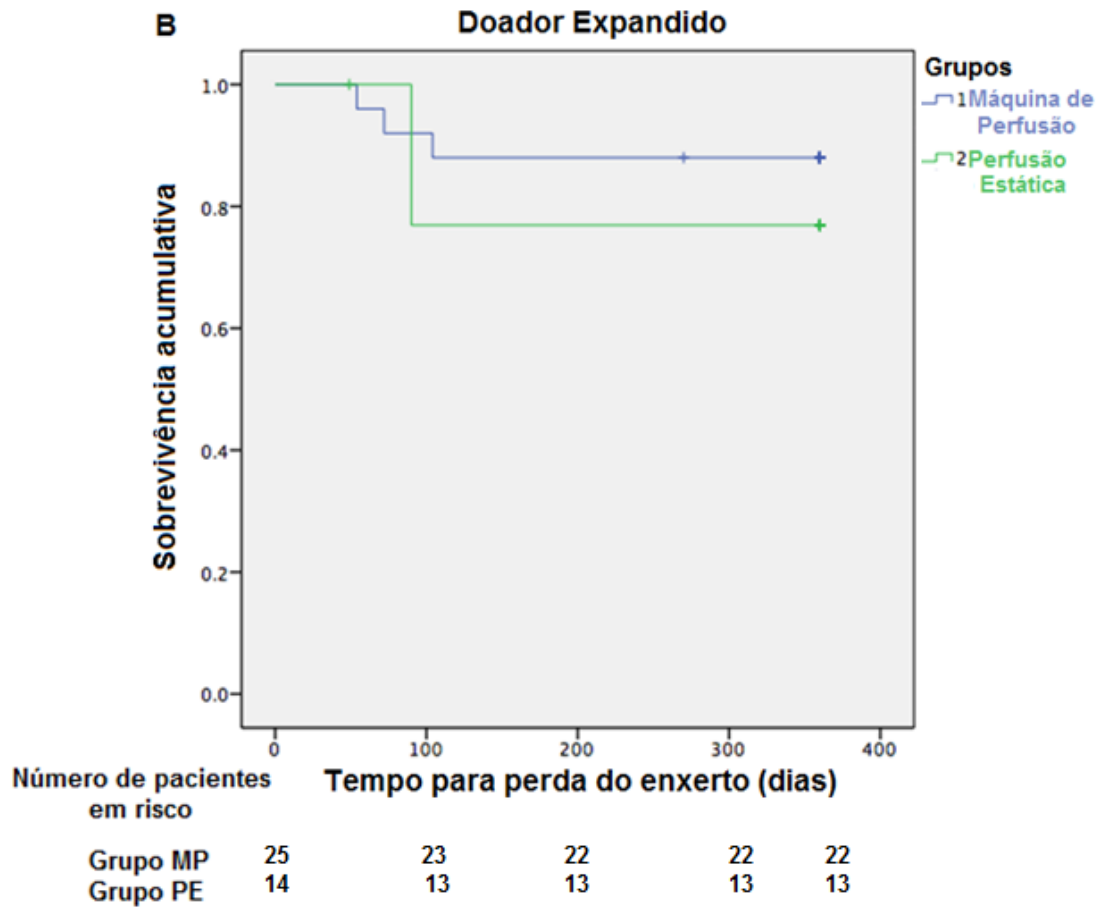
* MP – máquina de perfusão PE – preservação estática

Quando avaliado por subgrupos, a sobrevida global do enxerto padrão ao final do primeiro ano foi de 92,5% e do DCE foi de 84,6% (p=0,22). No grupo MP a

sobrevida do enxerto de doador padrão foi de 92,6% e de DCE foi de 88% ($p=0,60$), enquanto no grupo PE, foi 92,3% rim padrão e 78,6% no rim DCE ($p=0,16$). Na análise apenas do grupo DCE, a sobrevida foi de 88% no grupo de MP e 78,6% no grupo PE ($p=0,42$). No grupo de doador padrão, não houve diferença na sobrevida (Figura 11).

Figura 11 – Comparação da sobrevida do enxerto renal por subgrupo: doador padrão (A) e doador expandido (B) ao final do primeiro ano no grupo máquina de perfusão e preservação estática

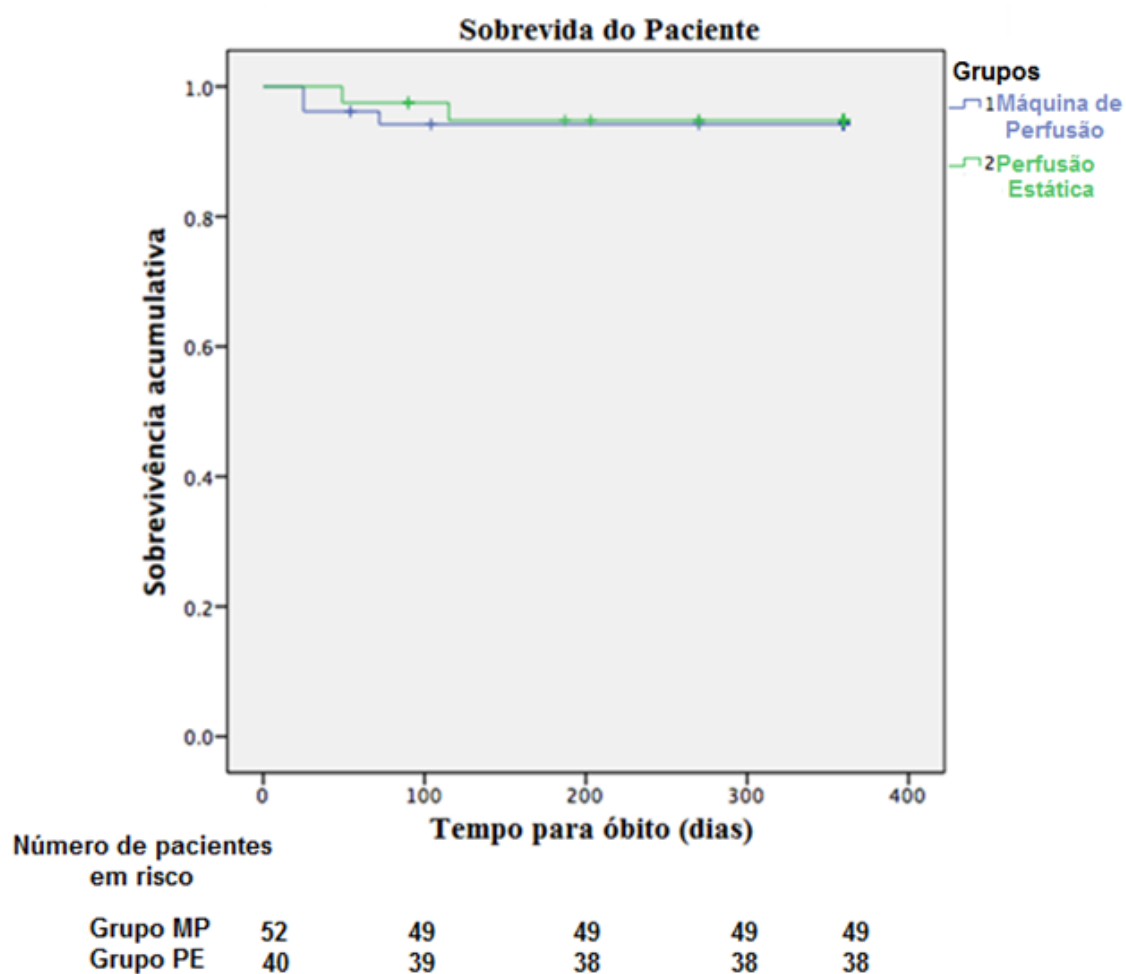




* MP – máquina de perfusão PE – preservação estática

A sobrevida do paciente foi de 94,2% no grupo MP e 95% grupo PE sem diferença estatística, $p=0,86$ (Figura 12).

Figura 12 - Comparação da sobrevida do paciente ao final do primeiro ano no grupo perfusão pulsátil e estática



* MP – máquina de perfusão PE – preservação estática

4.5 Análise de função renal

A função renal estimada pelo CKD-EPI na alta hospitalar teve o valor médio de $31,16(\pm 20,08)$ mL/min/1,73m² no grupo da MP e $20,8(\pm 15,71)$ mL/min/1,73 m² no grupo PE ($p=0,009$). Não houve diferença entre os *clearances* de creatinina pelo CKD-EPI com 1, 3, 6, 9 e 12 meses (Figura 13) e tabela 4.

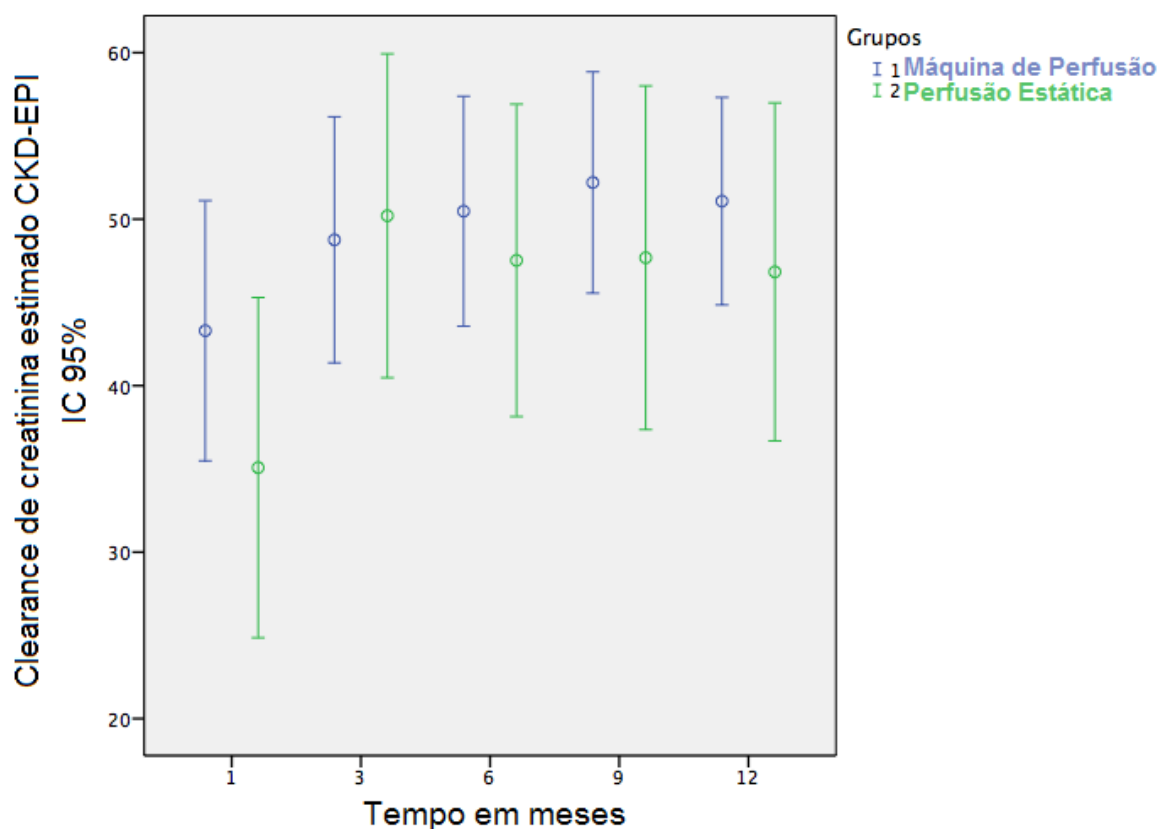
Tabela 4 – Creatinina e função renal estimada pelo CKD-EPI com 1, 3, 6, 9 e 12 meses

Variáveis	Grupo MP	Grupo PE	p*
Creatinina: média $\pm$ DP, mg/dL			
1 mês	2,16 ($\pm$ 1,49)	3,36($\pm$ 2,31)	0,003
3 meses	1,67($\pm$ 0,94)	1,74($\pm$ 1,09)	0,42
6 meses	1,79($\pm$ 0,98)	2,02($\pm$ 1,18)	0,32
9 meses	1,67($\pm$ 0,91)	2,12($\pm$ 1,38)	0,07
12 meses	1,68($\pm$ 0,89)	2,08($\pm$ 1,35)	0,10
RFGe** : média $\pm$ DP, mL/min/1,73m ²			
1 mês	43,3 ($\pm$ 27,5)	35,08($\pm$ 31,52)	0,19
3 meses	49,39($\pm$ 25,83)	50,21($\pm$ 30,01)	0,89
6 meses	49,82($\pm$ 23,98)	47,53($\pm$ 28,54)	0,68
9 meses	52,20($\pm$ 23,14)	47,68($\pm$ 31,40)	0,44
12 meses	51,08($\pm$ 21,46)	46,83($\pm$ 30,00)	0,45

* o valor de p foi calculado através do teste t de Student

**Ritmo de filtração glomerular estimada

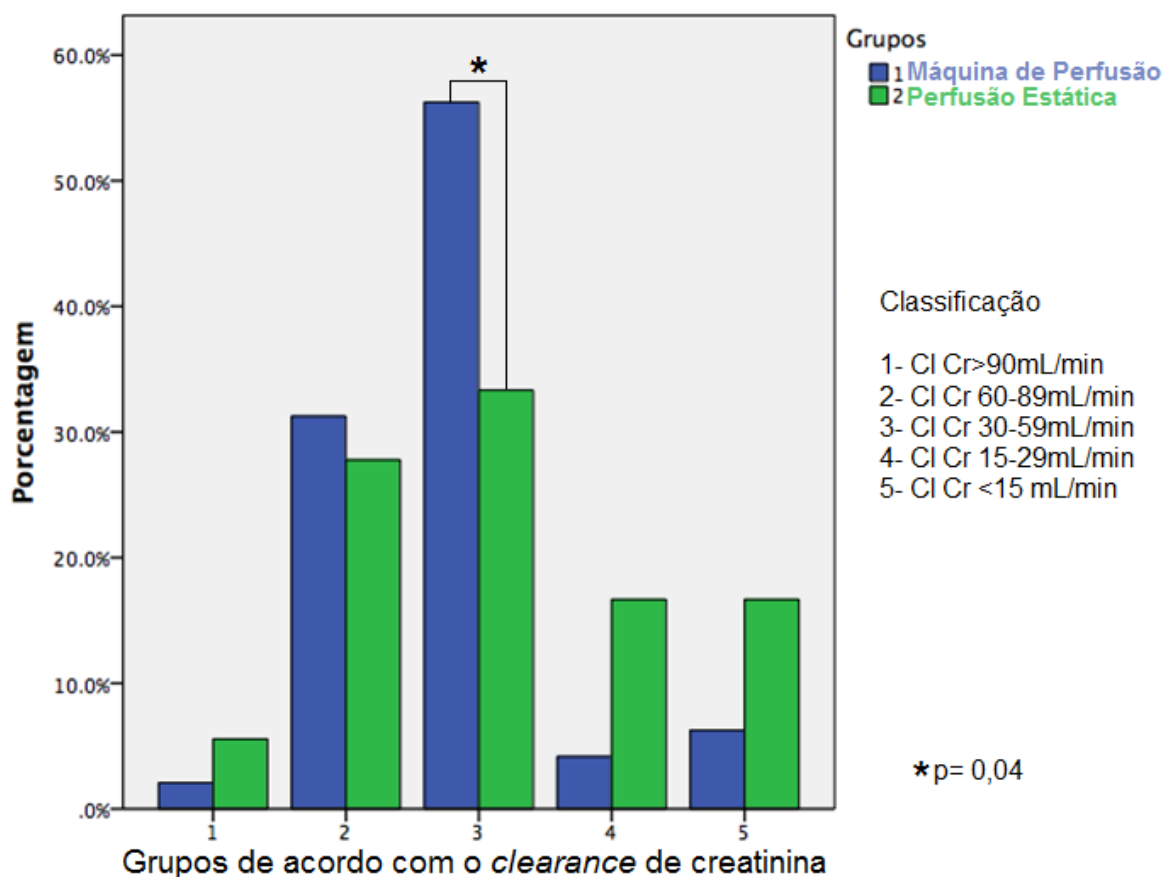
Figura 13 – Comparação da média dos clearances de creatinina pelo CKD-EPI com 1º, 3º, 6º, 9º e 12º meses nos grupos de perfusão pulsátil e estática



* Sem diferença estatística entre os grupos nos meses avaliados

Ao final do primeiro ano, 2,1% dos pacientes no grupo MP e 5,55% do grupo PE tinham *clearance* de creatinina maior que 90mL/min/1,73 m² (p = 0,57); 31,25% do grupo MP e 27,78% do grupo PE, tinham *clearance* de creatinina entre 60-89 mL/min/1,73 m² (p=0,81); 56,25% do grupo MP e 33,33% do grupo PE tinham *clearance* de creatinina entre 30-59mL/min(p=0,04); 4,15% do grupo MP e 16,67% do grupo PE tinham *clearance* de creatinina entre 15-29 mL/min/1,73 m² (p = 0,06); 6,25% do grupo MP e 16,67% grupo PE tinham *clearance* de creatinina <15mL/min/1,73m² (p = 0,16), conforme demonstrado em figura 14.

Figura 14 - Classificação dos pacientes quanto ao estadiamento de função renal de acordo com o *clearance* de creatinina estimado pelo CKD-EPI.

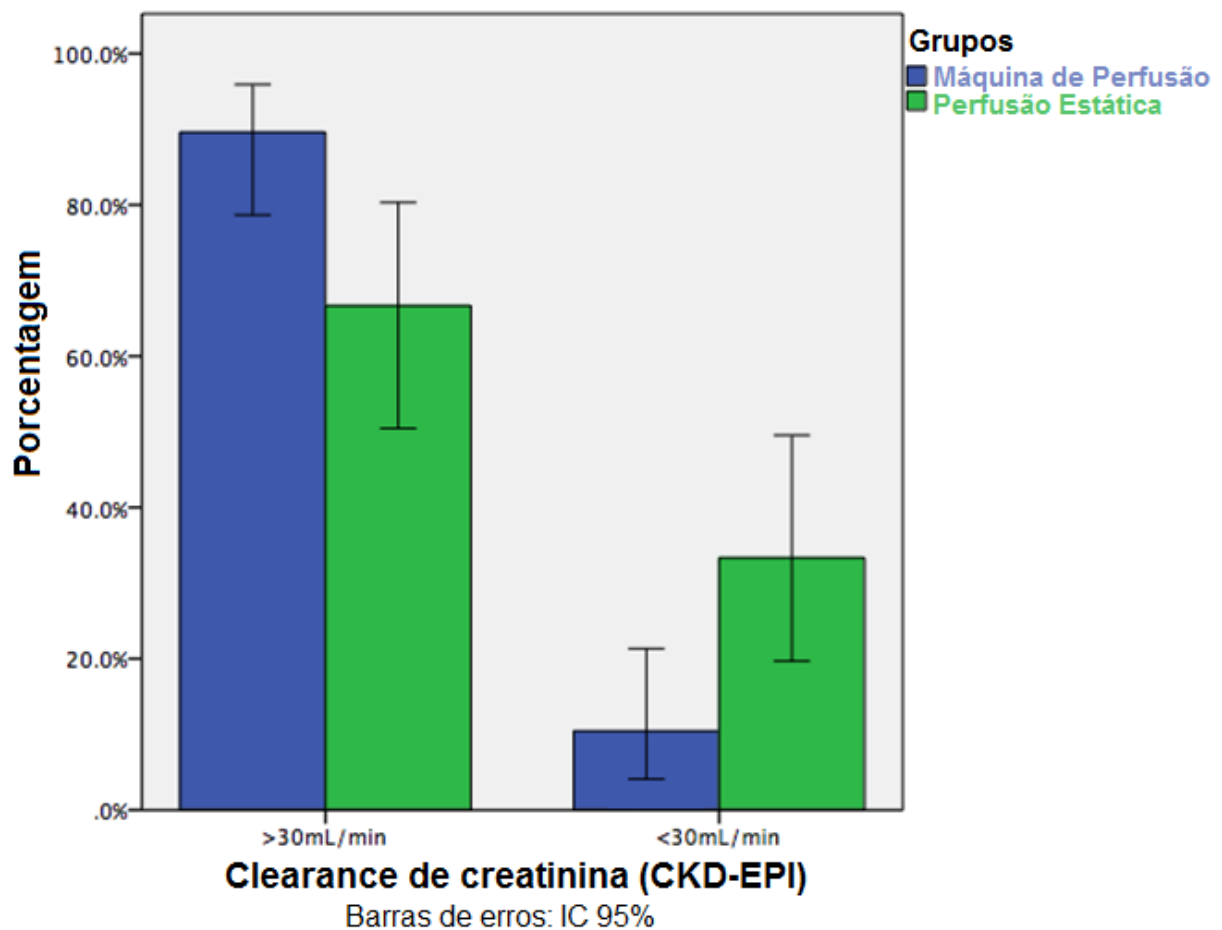


Cl Cr- clearance de creatinina

* o valor de p foi calculado através do teste exato de Fisher.

Ao final do primeiro ano, 89,6% dos pacientes com rim perfundido em MP tinham *clearance* de creatinina maior que 30 mL/min/1,73 m² comparado a 66,7% no grupo de PE, (p = 0.03), (Figura 15).

Figura 15 – Comparação do *clearance* de creatinina pelo CKD-EPI ao final do primeiro ano nos grupos de perfusão pulsátil e estática



*p=0,03 (teste exato de Fisher)

4.6. Fatores associados à pior função renal 1 ano pós transplante

Na análise univariada, foram encontradas as seguintes variáveis com chances de pior função renal ao final do primeiro ano: rim preservado em PE, DCE, RAC, preservação com solução de Euro-Collins, idade do doador e creatinina final do doador. Na análise multivariada, rins preservados em PE tinham uma chance 6,52 vezes maior de terem pior função renal ao final do primeiro ano (OR: 6,52 IC 95% 1,46-29,08, $p = 0,01$); e quanto maior a idade do doador, maior a chance de pior função renal ao final do primeiro ano (OR 1,11 IC95% 1,01-1,22, $p = 0,03$), tabela 5.

Tabela 5. Análise multivariada: chances para pior função renal ao final do primeiro ano.

Variável	OR*	IC**(95%)	p
Grupo PE (sim)	6,52	1,42 - 29,08	0,01
Rim expandido (sim)	0,58	0,76 - 4,51	0,60
Idade do doador	1,11	1,01 - 1,22	0,03
Rejeição aguda (sim)	4,47	0,82 - 24,22	0,08
Solução E-C (não)	0,26	0,69 - 1,04	0,05
Creatinina final do doador	0,88	0,47 - 2,37	0,88

* odds ratio **intervalo de confiança

5 DISCUSSÃO

Não encontramos redução de 30% na incidência de FRE no grupo MP, desta forma, rejeitamos a hipótese alternativa e confirmamos a hipótese nula.

Encontramos incidência de FRE alta nos dois grupos, 86,5% no grupo MP e 95% no grupo PE, cerca de 3 vezes maior que a média dos estudos realizados na Europa e Estados Unidos e 1,5 vezes maior que os estudos brasileiros (PERICO *et al.*, 2004; AZEVEDO *et al.*, 2005; KLEIN *et al.*, 2013; HELFER *et al.*, 2014; MATOS *et al.*, 2017). Foi maior inclusive quando comparado com a incidência de 56-58% em doador de coração parado em estudo multicêntrico do Reino Unido (WATSON *et al.*, 2010).

Trate-se do primeiro estudo com perfusão pulsátil em população com alta incidência de FRE. As condições econômicas e de assistência a saúde no nosso país implicam numa pior manutenção das condições hemodinâmicas dos doadores falecidos, longos períodos em isquemia fria em PE, fatores implicados na elevada incidência de FRE (BAPTISTA *et al.*, 2013).

A escolha de critérios para colocar os rins em perfusão pulsátil no serviço deveu-se a dificuldade operacional e impossibilidade financeira o nosso centro de usá-la em todos os rins de doadores falecidos, como ocorre em outros locais do Brasil e do mundo.

Não observamos diferença na incidência de FRE quando comparamos o grupo de MP e PE. Em estudo randomizado multicêntrico europeu foi encontrado redução de 5,7% na incidência de FRE quando usado a MP. Neste trabalho foram incluídos os doadores com critério expandido, padrão, doador após morte encefálica e doador de coração parado (MOERS *et al.*, 2009). Posteriormente, esse mesmo grupo de pesquisadores avaliou apenas o subgrupo de pacientes de doadores expandido de morte encefálica e observaram redução de 7,7% na incidência de FRE (TRECKMANN *et al.*, 2011). Pesquisadores nacionais em um estudo multicêntrico contendo na amostra 43% de doadores de critério expandido mostraram redução de 16,3% na incidência de FRE com uso de MP (TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017). Nesses trabalhos o rim era colocado em MP na captação, diferente do nosso estudo, em que o rim permaneceu um período de 17,41 horas em isquemia estática, antes de ser colocado em MP. O período que o rim permaneceu em PE pode ter

perpetuado a lesão de isquemia, piorando a lesão tubular e contribuindo para não recuperação imediata do enxerto.

Estudo de coorte retrospectivo americano avaliou rins preservados isoladamente em PE ou em MP após período em PE e mostrou redução de FRE de 27,5% no grupo PE para 19,7% no grupo MP. Esta pesquisa incluiu todos os tipos de doadores. (CANNON *et al.*, 2013) Nossa pesquisa encontrou resultados semelhantes a estudo brasileiro que mostrou que após 20 horas de isquemia fria estática não havia diferença na incidência de FRE em rins de doadores maiores de 50 anos que foram para MP comparado a PE (MATOS *et al.*, 2017). Foi concordante com estudo randomizado multicêntrico do Reino Unido que foi suspenso precocemente por não mostrar diferença na incidência de FRE com uso de MP em doador de coração parado (WATSON *et al.*, 2010). Provavelmente neste grupo de órgãos limítrofes, sem reserva funcional, a MP não seja suficiente para atenuar a agressão já estabelecida no rim. O enxerto não tem recuperação imediata pela lesão renal aguda já instalada e os pacientes evoluem com necessidade de diálise no pós-transplante. O uso da MP mais precocemente, na captação pode minimizar essas complicações. Estudo retrospectivo sueco mostrou redução de FRE apenas no subgrupo de doador padrão (SEDIGH *et al.*, 2013).

O TIF é um dos fatores de risco para FRE e pior sobrevida do enxerto renal. (PERICO *et al.*, 2004) No nosso estudo, os rins de ambos grupos tiveram TIF muito alta. O TIF em estudos europeus variam entre 11-15 horas (MOERS *et al.*, 2009; WATSON *et al.*, 2010; SEDIGH *et al.*, 2013). Nos EUA, o TIF é em torno de 16 horas em PE e um pouco maior quando se utiliza MP, entre 21-23 horas. (CANNON *et al.*, 2013) Estudo multicêntrico com dados da Europa, América do Norte e Austrália, encontrou que TIF até 18 horas não altera a sobrevida do enxerto renal. A partir de 19 horas, o risco de perda do enxerto aumenta progressivamente (OPELZ; DOHLER, 2007). Estudo francês demonstrou que a cada aumento de 1 hora no TIF havia piora da sobrevida do enxerto e aumento da mortalidade do paciente (DEBOUT *et al.*, 2015).

A MP fornece parâmetros de fluxo e resistência de forma contínua. Nos rins que foram para MP, observamos queda na resistência final para metade da inicial e aumento em dobro do fluxo. Esta alteração acontece principalmente na primeira hora (GUY *et al.*, 2015; MATOS *et al.*, 2017). Contudo, a associação entre valores finais de fluxo e resistência com a qualidade do enxerto é controversa. Pesquisa que

avaliou parâmetros desfavoráveis (resistência $>0,4$ mmHg e fluxo < 80 mL/min) não mostrou associação com aumento de FRE ou redução da sobrevida (MOZES *et al.*, 2005; GUARRERA *et al.*, 2010). Estudo europeu prospectivo avaliou os parâmetros da MP e encontrou que a resistência final foi fator de risco independente para FRE e sobrevida do enxerto com 1 ano (JOCHMANS *et al.*, 2011). Estudo chinês com DCE e doador de coração parado demonstrou que a resistência na primeira hora esteve associado a incidência de FRE e sobrevida do enxerto ao final do primeiro ano, sendo uma ferramenta não invasiva para avaliar a qualidade dos órgãos transplantados (CHEN *et al.*, 2018).

Não encontramos diferença na incidência de RA no primeiro ano. Estudo multicêntrico brasileiro, também não encontrou diferença na incidência de RA, 16% no grupo MP e 20% no PE (TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017). Estudo sueco encontrou incidência de RA de 30% no grupo MP e 27,3% no grupo PE. (SEDIGH *et al.*, 2013) Esta maior proporção de RA no estudo sueco em relação aos nossos resultados, pode ser justificado pela imunossupressão de indução que no nosso estudo foi 100% com timoglobulina enquanto que no estudo sueco apenas 5% receberam esta medicação de indução. Estudo norte-americano demonstrou que o tempo em MP reduziu risco de RA comprovada por biópsia, provavelmente por reduzir estresse metabólico, oxidativo e injúria vascular (CIANCIO *et al.*, 2010; CIANCIO *et al.*, 2012). Não encontramos redução de RA no grupo de MP, resultado concordante com o estudo sueco, possivelmente por não termos encontrado diferenças na incidência de FRE.

Não encontramos diferença entre os grupos quanto a duração da FRE. Em outro estudo nacional, a duração de FRE foi de 10 dias no grupo MP e 9 dias no grupo PE. (TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017) Estudo europeu mostrou redução significativa de 13 para 10 dias com uso de MP (MOERS *et al.*, 2009). Em outro estudo no nosso país, houve redução significativa do tempo de FRE de 11 para 5 dias (MATOS *et al.*, 2017). Estudo retrospectivo brasileiro, mostrou que FRE com duração superior a 15 dias foi fator de risco independente para perda do enxerto (DE SANDES-FREITAS *et al.*, 2015).

A incidência de DPE foi baixa nos dois grupos e não diferiu dos dados da literatura que varia entre 1-15% (PERICO *et al.*, 2004). Estudo europeu que analisou rins de DCE demonstrou redução na incidência de DPE de 12% no grupo PE e 3% no grupo MP (TRECKMANN *et al.*, 2011). Dois estudos nacionais também não

encontraram diferenças na incidência de DPE (MATOS *et al.*, 2017; TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017).

No nosso estudo, pacientes que tiveram rim perfundido em MP ficaram cerca de 6 dias a menos internados em comparação aos preservados em PE. Estudo brasileiro, em único centro do estado de São Paulo, mostrou diferença com redução de 18 para 13 dias (MATOS *et al.*, 2017). Estudo europeu também demonstrou redução do tempo de internamento hospitalar de 13 para 10 dias no grupo MP (MOERS *et al.*, 2009). Em estudo multicêntrico nacional, não se observou diferença no tempo de internamento hospitalar, que foi de 15,6 dias no grupo de PE e 13,5 dias no grupo MP (TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017). Nossos pacientes tiveram um tempo médio de internamento hospitalar alto, cerca de 25 dias no grupo MP e 32 no grupo PE, mais que o dobro dos estudos citados anteriormente. Este resultado tem concordância com a alta incidência de FRE no nosso estudo. Os pacientes que evoluíram com FRE, permaneceram internados até apresentarem recuperação da função renal.

A sobrevida em 1 ano do enxerto foi 90,7% no grupo de MP e 87,5% no grupo controle, resultado semelhante ao encontrado em estudo de coorte americano (quando as características demográficas foram pareadas por grupos) com sobrevida de 90,9% e 90,3% respectivamente (CANNON *et al.*, 2013). Estudo europeu randomizado e multicêntrico mostrou diferença, com sobrevida do enxerto de 94% no grupo de MP e 90% no grupo de PE em 1 ano de seguimento (MOERS *et al.*, 2009). Esta diferença foi ainda maior na análise do subgrupo de DCE, 92,3% no grupo MP e 80,2% grupo PE. Neste mesmo estudo, pacientes do grupo de PE que evoluíram com FRE apresentaram sobrevida do enxerto ainda menor, 41% comparado a 97% no grupo que não evoluiu com FRE. Este achado demonstra que, se o paciente transplantado com DCE perfundido em PE tem FRE, apresenta um risco maior de perda do enxerto no primeiro ano. Nas análises do grupo dos pacientes que tiveram FRE, os rins provenientes de MP, apresentaram um ganho na sobrevida de forma significativa, 85% no final do primeiro ano, comparado a 41% do grupo PE (TRECKMANN *et al.*, 2011). Tal achado mostra que a MP melhora a sobrevida principalmente no subgrupo de pacientes transplantados com DCE que evoluem com FRE. Observamos no nosso trabalho, que a diferença na sobrevida no subgrupo de DCE, foi de 9,4%, sendo maior nos enxertos perfundidos em MP. No subgrupo de DCE, a MP pode ter trazido benefício. Consideramos a nossa

sobrevida ao final do primeiro ano boa, se considerarmos o padrão dos nossos doadores e a alta incidência de FRE. Alguns estudos mostraram melhor sobrevida do enxerto com 1, 3 e até 5 anos, com uso da MP e com consequente redução do número de pacientes que retornaram para hemodiálise (KWIATKOWSKI *et al.*, 2007; MOERS *et al.*, 2009; MOERS *et al.*, 2012). Revisão sistemática de 6 ensaios clínicos randomizados não encontrou diferença na sobrevida do enxerto no primeiro ano após o transplante. (LAM *et al.*, 2013).

No nosso estudo, a sobrevida geral do paciente foi de 95%. Esses dados são concordantes com outros estudos que mostram sobrevida do paciente variando entre 93-97% nos grupos de MP e PE. (MOERS *et al.*, 2009; WATSON *et al.*, 2010; TRECKMANN *et al.*, 2011).

Observamos que no momento da alta hospitalar, a função renal dos nossos pacientes foi melhor no grupo MP, com clearance de creatinina estimado pelo CKD-EPI 10,36mL/min/1,73m² maior, demonstrando que a MP pode melhorar mais rapidamente a função renal. Não houve diferença entre os grupos quanto aos clearances com 1, 3, 6, 9 e 12 meses, achado semelhante a trabalho multicêntrico nacional que não encontrou diferença nos valores de *clearances* no seguimento de 1 ano (TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017). Estudo do Reino Unido avaliou a creatinina sérica com 3, 6 e 12 meses nos grupos de PE e MP, também sem demonstrar diferenças (GUY *et al.*, 2015).

Ao final de 12 meses, a média do clearance de creatinina estimado foi de 52,2 mL/min/ 1.73 m² para o grupo de MP e 46,83mL/min/1.73 m² para o grupo de PE, resultado semelhante ao encontrado no estudo brasileiro, 54,4 mL/min/ 1.73 m² e 48,3 mL/min/ 1.73 m² respectivamente (TEDESCO-SILVA *et al.*, 2017).

Ao final do primeiro ano, 89,58% dos pacientes no grupo de MP teve o clearance de creatinina estimado pelo CKD-EPI maior que 30mL/min/ 1.73 m² comparado a apenas 66,6% dos pacientes do grupo PE. Este achado pode estar relacionado aos possíveis benefícios da MP em longo prazo. A creatinina final do doador foi 0.7 mg/dL mais alta no grupo PE porém, na análise multivariada não foi fator de risco para pior função renal, em concordância com trabalho prévio de coorte que mostrou que a creatinina final do doador não interferia na função renal ao final do primeiro ano (KLEIN *et al.*, 2013).

Na análise multivariada do nosso trabalho, encontramos que os rins preservados em PE e os provenientes de doadores mais velhos, tiveram uma maior

chance de pior função renal ao final do primeiro ano. Outro trabalho brasileiro encontrou idade do doador maior que 50 anos e causa de óbito do doador por doença cerebrovascular como fatores de risco para pior função renal 6 meses após transplante (MATOS *et al.*, 2017). Em análise multivariada do subgrupo de DCE por morte encefálica do estudo europeu, MP e idade de doador foram os únicos fatores independentes associados a melhor sobrevida do enxerto em 3 anos (GALLINAT *et al.*, 2013).

Este trabalho foi uma análise retrospectiva de uma decisão assistencial e não um protocolo randomizado, mesmo assim foi possível demonstrar indícios de que a MP pode recuperar mais rapidamente a função renal, reduzir a necessidade de diálise, reduzir tempo de internamento hospitalar e melhorar a sobrevida do enxerto, principalmente em DCE.

O uso racional de recursos na área da saúde se faz necessário. Uma análise do custo-efetividade em estudo europeu mostrou redução de custos com uso de MP comparada a PE no primeiro ano pós-transplante. Essa redução foi em decorrência principalmente no quantitativo de sessões de diálise e dias de internação hospitalar. (GROEN *et al.*, 2012) Uma análise de custo-efetividade do uso da MP na nossa realidade é necessária.

A MP pode ser uma alternativa para minimizar os efeitos do TIF prolongado e diminuir a FRE principalmente em doadores de alto risco. O aumento dessa amostra possivelmente poderá trazer confirmação clínica da nossa hipótese.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos pode-se concluir que:

- A incidência de FRE foi alta nos dois grupos e não se alterou pelo uso de MP, confirmando a hipótese nula;
- A MP a despeito de aumentar o TIF não foi inferior ao grupo de PE, apresentando taxas de FRE, incidência de RA, DPE e dias de internamento hospitalar semelhantes.;
- A preservação em MP permitiu melhora da hemodinâmica do órgão, com queda da resistência vascular e aumento do fluxo de perfusato;
- A MP esteve associada a uma melhor função do enxerto ao final do primeiro ano;
- A sobrevida do enxerto renal e do paciente ao final do primeiro ano foi adequada, sem diferença entre os grupos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A perfusão pulsátil é tecnologia de alto custo, mesmo em países desenvolvidos. No entanto, estudos recentes sugerem melhora da relação custo-efetividade em comparação à PE.

No Brasil, só alcançaremos o padrão de assistência médica de urgência que permita adequada manutenção do doador e qualidade de órgãos captados em prazo não conhecido, o que deverá acompanhar o nosso desenvolvimento econômico e social.

Faz-se mister a tomada de decisão pelo sistema público em relação a melhoria da sobrevida dos enxertos renais no nosso país. É crescente o número de pacientes em lista de espera para transplante renal. O aumento do número de transplantes, estimulando as centrais de captação faz-se necessária.

Sabemos que a sobrevida do paciente com doença renal crônica é maior quando transplantado em relação a manutenção em diálise crônica. O investimento na perfusão pulsátil com MP em grande estudo multicêntrico nacional, analisando as dificuldades regionais, poderá mostrar a perfusão pulsátil como uma alternativa custo-efetiva de curto prazo. Nossos resultados sugerem essa possibilidade.

REFERÊNCIAS

AIDA, L. Alexis Carrel (1873-1944): visionary vascular surgeon and pioneer in organ transplantation. **Journal of Medical Biography**, England, v. 22, n. 3, p. 172-175, Aug 2014.

AZEVEDO, L. S. et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. **Transplantation Proceedings**, United States, v. 37, n. 6, p. 2746-2747, Jul-Aug 2005.

BAPTISTA, A. P.; SILVA, H. T., JR.; PESTANA, J. O. Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipients renal function. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Brazil, v. 35, n. 4, p. 289-98, Oct-Dec 2013.

BELZER, F. O.; ASHBY, B. S.; DUNPHY, J. E. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. **Lancet**, United States, v. 2, n. 7515, p. 536-538, Sep 9 1967.

BELZER, F. O. et al. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 278, n. 11, p. 608-610, Mar 14 1968.

BROWNER, W.S. et.al. **Estimando o tamanho de amostra e o poder estatístico: aplicações e exemplos**. In: *Delineando a pesquisa clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 83-112.

BRT. Registro Brasileiro de Transplante – **Estatística de transplantes 2016**. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2016. 18p.

_____. **Registro Brasileiro de Transplante – Estatística de transplantes 2017**. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2017. 31p.

BURGOS REVILLA, F. J. et al. Machine perfusion: initial results in an expanded criteria donor kidney transplant program. **Transplantation Proceedings**, United States, v. 47, n. 1, p. 19-22, Jan-Feb 2015.

CANNON, R. M. et al. To pump or not to pump: a comparison of machine perfusion vs cold storage for deceased donor kidney transplantation. **Journal of the American College of Surgeons**, United States, v. 216, n. 4, p. 625-633; discussion 633-4, Apr 2013.

CATENA, F. et al. Kidney preservation: review of present and future perspective. **Transplantation Proceedings**, United States, v. 45, n. 9, p. 3170-3177, Nov 2013.

CIANCIO, G. et al. Favorable outcomes with machine perfusion and longer pump times in kidney transplantation: a single-center, observational study. **Transplantation**, United States, v. 90, n. 8, p. 882-890, Oct 27 2010.

CHEN, G. et al. Evaluation of quality of kidneys from donation after circulatory death/expanded criteria donors by parameters of machine perfusion. **Nephrology (Carlton)**, Austrália, v. 23, n. 2, p. 103-106, Feb 2018.

CIANCIO, G. et al. Machine perfusion following static cold storage preservation in kidney transplantation: donor-matched pair analysis of the prognostic impact of longer pump time. **Transplant International**, England, v. 25, n. 1, p. 34-40, Jan 2012.

COLLINS, G. M.; BRAVO-SHUGARMAN, M.; TERASAKI, P. I. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. **Lancet**, United States, v. 2, n. 7632, p. 1219-1222, Dec 6 1969.

DAVID-NETO, E. et al. Evaluation of MDRD4, CKD-EPI, BIS-1, and modified Cockcroft-Gault equations to estimate glomerular filtration rate in the elderly renal-transplanted recipients. **Clinical Transplantation**, Denmark, v. 30, n. 12, p. 1558-1563, Dec 2016.

DE BOER, J. et al. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins. **Transplant International**, England, v. 12, n. 6, p. 447-53, 1999.

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**, United States, v. 87, n. 2, p. 343-9, Feb 2015.

DE SANDES-FREITAS, T. V. et al. Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals. **PLoS One**, United States, v. 10, n. 12, p. e0144188, 2015.

GALLINAT, A. et al. One or 4 h of "in-house" reconditioning by machine perfusion after cold storage improve reperfusion parameters in porcine kidneys. **Transplant International**, England, v. 27, n. 11, p. 1214-1219, Nov 2014.

GALLINAT, A. et al. Machine perfusion versus static cold storage in expanded criteria donor kidney transplantation: 3-year follow-up data. **Transplant International**, England, v. 26, n. 6, p. E52-3, Jun 2013.

GARCIA, V. D. et. al. **Situação dos transplantes no Brasil**. In: Manual de doação e transplantes. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. p.39-52.

GUARRERA, J. V. et al. 'When good kidneys pump badly': outcomes of deceased donor renal allografts with poor pulsatile perfusion characteristics. **Transplant International**, England, v. 23, n. 4, p. 444-446, Apr 1 2010.

GUY, A. et al. Hypothermic machine perfusion permits extended cold ischemia times with improved early graft function. **Experimental and Clinical Transplantation**, Turkey, v. 13, n. 2, p. 130-137, Apr 2015.

GROEN, H. et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. **American of Journal Transplantation**, United States,, v. 12, n. 7, p. 1824-30, Jul 2012.

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**, United States, v. 46, n. 6, p. 1727-1729, Jul-Aug 2014.

JIAO, B. et al. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. **PLoS One**, United States, v. 8, n. 12, p. e81826, 2013.

JOCHMANS, I. et al. The prognostic value of renal resistance during hypothermic machine perfusion of deceased donor kidneys. **American Journal of Transplantation**, United States, v. 11, n. 10, p. 2214-2220, Oct 2011.

JOCHMANS, I. et al. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. **Transplant International**, England, v. 28, n. 6, p. 665-676, Jun 2015.

KAYLER, L. K.; SRINIVAS, T. R.; SCHOLD, J. D. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. **American Journal of Transplantation**, United States, v. 11, n. 12, p. 2657-2664, Dec 2011.

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

KLEIN, R. et al. Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. **Transplantation**, United States, v. 95, n. 4, p. 611-616, Feb 27 2013.

KONING, O. H. et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. **Transplantation**, United States, v. 63, n. 11, p. 1620-1628, Jun 15 1997.

KWIATKOWSKI, A. et al. Machine perfusion preservation improves renal allograft survival. **American Journal of Transplantation**, United States, v. 7, n. 8, p. 1942-1947, Aug 2007.

LEE, C. Y.; MANGINO, M. J. Preservation methods for kidney and liver. **Organogenesis**, United States, v. 5, n. 3, p. 105-12, Jul 2009.

LAM, V. W. et al. Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review. **The Journal of Surgical Research**, United States, v. 180, n. 1, p. 176-182, Mar 2013.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, United States, v. 150, n. 9, p. 604-612, May 5 2009.

MATEVOSSIAN, E. et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. **Transplant International**, England, v. 22, n. 12, p. 1132-1139, Dec 2009.

MATOS, A. C. C. et al. Impact of machine perfusion after long static cold storage on delayed graft function incidence and duration and time to hospital discharge. **Clinical transplantation**, Denmark, v. 32, n.1, 2017.

MERRILL, J. P. et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. **Journal of the American Medical Association**, United States, v. 160, n. 4, p. 277-282, Jan 28 1956.

MERRILL, J. P. et al. Successful transplantation of kidney from a human cadaver. **JAMA**, United States, v. 185, p. 347-353, Aug 03 1963.

MOERS, C. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 366, n. 8, p. 770-771, Feb 23 2012.

MOERS, C. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 360, n. 1, p. 7-19, Jan 1 2009.

MOORE, J. et al. Assessing and comparing rival definitions of delayed renal allograft function for predicting subsequent graft failure. **Transplantation**, United States, v. 90, n. 10, p. 1113-1136, Nov 27 2010.

MOZES, M. F.; SKOLEK, R. B.; KORF, B. C. Use of perfusion parameters in predicting outcomes of machine-preserved kidneys. **Transplantation Proceedings**, United States, v. 37, n. 1, p. 350-351, Jan-Feb 2005.

NASHAN, B.; ABBUD-FILHO, M.; CITTERIO, F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? **Clinical Transplantation**, Denmark, v. 30, n. 10, p. 1198-1208, Oct 2016.

O'CALLAGHAN, J. M. et al. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Transplantation**, United States, v. 12, n. 4, p. 896-906, Apr 2012.

OJO, A. O. et al. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. **Transplantation**, United States, v. 63, n. 7, p. 968-974, Apr 15 1997.

OPELZ, G.; DOHLER, B. Multicenter analysis of kidney preservation. **Transplantation**, United States, v. 83, n. 3, p. 247-53, Feb 15 2007.

PATEL, S. K. et al. Prognostic utility of hypothermic machine perfusion in deceased donor renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, United States, v. 44, n. 7, p. 2207-2212, Sep 2012.

PERICO, N. et al. Delayed graft function in kidney transplantation. **Lancet**, United States, v. 364, n. 9447, p. 1814-1827, Nov 13-19 2004.

PLOEG, R. J. et al. Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. **Lancet**, United States, v. 340, n. 8812, p. 129-137, Jul 18 1992.

PONTICELLI, C. E. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. **Kidney International**, United States, v. 87, n. 2, p. 272-5, Feb 2015.

PORT, F. K. et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. **Transplantation**, United States, v. 74, n. 9, p. 1281-1286, Nov 15 2002.

REQUIAO-MOURA, L. R. et al. Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. **Einstein**, Brazil, v. 13, n. 1, p. 129-135, Jan-Mar 2015.

ROZA, B. A. et al. **Captação de órgãos para transplantes**. In: Condutas no paciente grave. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 1753-1764.

SEDIGH, A. et al. Initial experience with hypothermic machine perfusion of kidneys from deceased donors in the Uppsala region in Sweden. **Transplantation Proceedings**, United States, v. 45, n. 3, p. 1168-1171, Apr 2013.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Brazil, v. 39, n. 3, p. 261-266, Jul-Sep 2017.

SHARIF, A.; BORROWS, R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. **American Journal of Kidney Diseases**, United States, v. 62, n. 1, p. 150-158, Jul 2013.

SIEDLECKI, A.; IRISH, W.; BRENNAN, D. C. Delayed graft function in the kidney transplant. **American Journal of Transplantation**, United States, v. 11, n. 11, p. 2279-2296, Nov 2011.

TEDESCO-SILVA, H. J. et al. Randomized Trial of Machine Perfusion Versus Cold Storage in Recipients of Deceased Donor Kidney Transplants With High Incidence of Delayed Graft Function. **Transplant Direct**, United States, v. 3, n. 5, p. e155, May 2017.

TOZZI, M. et al. Impact of static cold storage VS hypothermic machine preservation on ischemic kidney graft: inflammatory cytokines and adhesion molecules as markers

of ischemia/reperfusion tissue damage. Our preliminary results. **International Journal of Surgery**, England, v. 11 Suppl 1, p. S110-114, 2013.

THUONG, M. et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. **Transplantation International**, England,, v. 29, n. 7, p. 749-59, Jul 2016.

TRECKMANN, J. et al. Machine perfusion in clinical trials: machine vs. solution effects. **Transplant International**, England, v. 25, n. 5, p. e69-70, May 2012.

TRECKMANN, J. et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. **Transplant International**, England, v. 24, n. 6, p. 548-554, Jun 2011.

WATSON, C. J. et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. **American Journal of Transplantation**, United States, v. 10, n. 9, p. 1991-1199, Sep 2010.

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. **The New England Journal of Medicine**, Unite States, v. 341, n. 23, p. 1725-1730, Dec 2 1999.

YARLAGADDA, S. G. et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, England, v. 23, n. 9, p. 2995-3003, Sep 2008.

YUAN, X. et al. Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future perspectives. **Transplant International**, England, v. 23, n. 6, p. 561-570, Jun 2010.

APÊNDICE A – Versão do Artigo Original em Inglês

Impact of pulsatile machine perfusion on delayed graft function and graft survival from high-risk donors

Authors:

Larissa Guedes da Fonte Andrade¹

Frederico Castelo Branco Cavalcanti²

Lucila Maria Valente³

1. Master degree student in health sciences at Universidade Federal de Pernambuco

2. Professor of the department of medical clinic at Universidade Federal de Pernambuco

3. Professor of the department of medical clinic at Universidade Federal de Pernambuco

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Corresponding Author

Larissa Guedes da Fonte Andrade

Universidade Federal de Pernambuco

Address: Avenida Bernardo Vieira de Melo, 2490 apto 601

Zip Code: 54410-010

Email: larissagfa@yahoo.com.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Delayed graft function (DGF) increases length of hospital stay, costs and reduces renal survival. DGF incidence is greater in expanded criteria donor (ECD), prolonged cold ischemia time (CIT) and donors with acute renal failure. Hypothermic machine perfusion (MP) may reduce DGF incidence. **OBJECTIVES:** Evaluate the effects of MP after a period of static cold storage (CS) on incidence of DGF, CIT, graft survival and function after one year of kidneys transplantation (KT). **METHODS:** This was a retrospective cohort, single center. Inclusion criteria were: ECD or standard deceased donor if CIT was greater than 24 hours, cardiorespiratory arrest before recovery or serum creatinine $\geq 1.8\text{mg/dL}$ prior recovery. We studied 92 patients, 52 of them had received kidney transplantation with MP. **RESULTS:** Characteristics were similar between groups except for recipient's age that was higher in the MP group ($p=0.03$) and serum donor creatinine was 0.7mg/dL higher in CS group ($p=0.01$). The incidence of DGF was 95% in the CS group and 87.5% in the MP group ($p=0.29$). CIT was 13 hours higher in the MP group ($p<0.01$). Graft survival was 90.4% in the MP group and 87.5% in the CS group ($p=0.69$). After one year KT, 89.6% of MP patients had estimated creatinine clearance higher than $30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ compared to 66.7% of CS patients ($p=0.01$). **CONCLUSIONS:** DGF incidence was higher in both groups. Although MP showed an increase in CIT, there was no difference in graft survival. MP was associated with better graft function after one year of KT.

Keywords: Delayed graft function, perfusion, organ preservation, pulsatile flow, cold ischemia

INTRODUCTION

Challenges in improving renal transplant survival involve a number of factors that includes reducing acute kidney injury (AKI) after kidney transplantation (KT). AKI is most often characterized histological as acute tubular necrosis (ATN). ATN is caused by a release of cytokines and free radicals from the donor after diagnosis of brain death, and is aggravated by cold ischemia time (CIT) and by the ischemia-reperfusion injury after implantation in the recipient.¹⁻³ Moreover, ATN manifests clinically as delayed graft function (DGF). Commonly, DGF is the term used to describe the need for dialysis in the first week after KT.^{4,5}

The incidence of DGF varies from 2 to 50% among different transplantation centers.² In addition, DGF incidence is higher in transplants from expanded criteria donors(ECD),

organs from older donors, donors with comorbidities, renal dysfunction, prolonged CIT, and donation after cardiac death (DCD).^{2,6,7} In Brazil, DGF incidence is higher and ranges from 50 to 80%.⁸⁻¹¹ Furthermore, DGF has been shown to increase the length of hospital stay, costs of hospitalization, risk of acute rejection (AR), and inferior graft survival.^{12,13}

The method used in renal preservation may interfere with the incidence of DGF. There are two different forms of organ preservation: static cold storage (CS) and hypothermic machine perfusion (MP). Studies have shown that preservation in MP can reduce DGF and improve graft survival in the first and third years after KT when compared to CS preservation.^{9,14-18} However, the benefits provided by the MP usage in high-risk donors are not well established^{19,20}. MP is a new technology restricted to few transplantation centers because of its high cost.

Therefore, the main objective of this study was to evaluate the incidence of DGF in patients that received kidney from high risk donors preserved in MP after a long period of CS perfusion. In addition, we evaluated duration of DGF, incidence of primary non function (PNF), CIT, length of hospital stay, incidence of AR, graft and patient survival after one year, and renal function estimated by the equation of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) at 1, 3, 6, 9 and 12 months.

METHODS

Study design

This study was a retrospective cohort performed in a single center in kidney transplantation in northeast of Brazil. We retrospectively collected data from patients who underwent KT from deceased donor between January 1st 2015 and December 31st 2016.

This study was approved by the local Ethic and Research Committee. Identifier: 59124516.4.0000.5208. The informed consent was not obtained because it was a retrospective study.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria were recipients older than 16 years who were transplanted with a high risk donor. High risk donor was defined as ECD or standard criteria donors (SCD) with one of the following characteristics present: (1) CIT greater than 24 hours or (2) serum creatinine higher than 1.8mg/dL or (3) previous cardiac arrest before donation. ECD was defined as donor age ≥ 60 years or 50-60 years with at least two of the following criteria: history of hypertension, cerebrovascular cause of death and serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL prior to recovery.²¹ Exclusion criteria were patient death or kidney thrombosis within the first

week after KT. Induction and maintenance immunosuppression were similar between groups and followed the hospital protocol. All patients received induction with intraoperative dose of thymoglobulin. The maintenance immunosuppression was composed of tacrolimus, prednisone and everolimus. Mycophenolate sodium replace everolimus if focal segmentar glomerulosclerosis was the etiology of end stage renal disease, prior history of proteinuria or severe dyslipidemia. Follow up was 1-year.

Logistics

Donated kidneys were allocated according to Brazilian legislation, including compatibility criteria in human leukocyte antigens (HLA) and negative cross-match. All the patients studied were on dialysis prior to KT. There were no cases of pre-emptive transplantation. All donors were brain death. Kidneys from DCD are not allowed to be transplanted in Brazil.

Kidneys were recovery and perfused with one of the specific preservation solutions and stored on melting ice. All kidneys remained in static CS until arrive at our Hospital. When the inclusion criteria were met, they were placed into MP by a team of trained surgeons.

The MP used for perfusion was LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, Chicago, IL, USA). The systolic perfusion pressure was set at 30mmHg and the infusion solution used was the Kidney Preservation Solution-1. The temperature was maintained between 1 and 8°C. Flow and resistance parameters were monitored in the first 6 hours and before transplantation. There was no kidney discard based on the parameters provided by the machine. Kidneys in MP remained at least 6 hours in pulsatile perfusion. This group was defined as MP group.

If there were no materials to place the kidney into MP, it remained in CS from organ procurement until transplantation. This group was defined as CS group.

Definitions

DGF was defined as the requirement of at least one dialysis session during the first week after KT. DGF duration was counted in days from the transplant to the last dialysis session. PNF was defined as permanent lack of function on allograft from the time of transplantation. CIT was considered the time between the perfusion of the organ with cold solution perfusion after organ procurement surgery until implantation procedures. In the MP group, CIT was divided into two times: first defined CS time and the second defined pulsatile

perfusion time. Both were defined as total CIT. In the CS group, CIT was only CS time. Glomerular filtration rate (GFR) was determined by creatinine clearance calculated using CKD-EPI formula.²² For analysis, patients who returned to dialysis were considered as zero creatinine clearance. In patients with DGF, biopsies were performed until graft function recovery and evaluated for the incidence of AR using Banff's criteria.²³

Statistical analysis

Continuous variables with normal distribution by the Kolmogorov-smirnov test were described as means and standard deviation and compared using the Student t test. Categorical variables were described as percentage and compared using Chi-square or Fisher exact test. Survival curves were obtained using Kaplan-Meier method and compared using the log rank test. A logistic regression model was done to evaluate risk factors for estimated GFR at one year. Results are presents as p-value and 95% confidence interval. p-value <0.05 was considered statistically significant. All data were analyzed by SPSS v. 22 software for Mac (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). p-value <0.05 was considered significant.

RESULTS

Demographic characteristics

During the study period, there were 252 KT. 99 patients met inclusion criteria, of these, 7 patients were excluded from the analysis (1 death, 2 arterial thrombosis and 4 venous thrombosis in the first week). Fifty-two patients were included in the MP group and forty in the CS group. Table 1 shows the baseline characteristics of donors and recipients in both groups. Demographic characteristics were similar between groups, except for recipient's age in the MP group were older than those in the CS group (51 years versus 45 years; $p=0.03$), serum creatinine of the donor was lower in the MP group when compared to CS group (1.71 ± 1.30 vs. 2.48 ± 1.03 mg/dL; $p=0.01$), respectively and prior donor hypertension that was more common in the MP group than CS group (36% versus 10%; $p=0.01$).

Outcomes between CS and MP groups

There was no statistically significant difference for DGF incidence in the MP group and CS group (86.5 vs. 95%; $p=0.29$). DGF duration was $13(\pm 14)$ days in the MP group and $16(\pm 13)$ days in the CS group ($p=0.37$). Length of hospital stay was lower in the MP group when compared to CS group (25 ± 18 vs. 33 ± 29 days; $p=0.15$). There was no statistically significant difference between groups regarding to PNF and AR incidence. Total CIT was

higher in the MP group. The mean pulsatile perfusion time in the MP group was 14($\pm$ 7) hours. CIT in CS time was lower in the MP group. (table 2).

Survival analysis

Graft survival after one year was 90.4% in the MP group and 87.5% in the CS group; $p=0.69$ (Figure 1). In the SCD subgroup analysis, there were no differences between graft survival, 92.6% in MP group and 92.3% in CS group. In the ECD, graft survival was 88% in MP group and 78.6% in CS group; $p=0.42$. (Figure 2). Patient survival was 92.4% in MP group and 95% in CS group.

Renal Function

The renal function estimated by CKD-EPI at hospital discharge were 31.16 ($\pm$ 20.08) mL/min/1.73m² in the MP group and 20.8 ($\pm$ 15.71) mL/min/1.73m² in the CS group ($p=0.009$). There was no statistical difference between clearance of creatinine by CKD-EPI at 1, 3, 6, 9 and 12 months (Figure 3). After one year, 89.6% of patients in MP group had a creatinine clearance greater than 30mL/min and 66.7% of patients in the CS group; $p=0.01$ (Figure 4).

DISCUSSION

The incidence of DGF was high in both groups, about 3 times higher than those described in studies conducted in Europe and the United States of America ^{14,24}, and 1.5 times higher than in Brazilian studies ^{2,8-11}. It was also higher than the incidence of DGF in a DCD group in a multicenter UK study ²⁰. This was probably due to the high risk donors that we selected to our study, and is known to increase the incidence of DGF. This selection occurred in our Hospital due to the economic impossibility to use MP for all deceased donors.

In addition, in Brazil, the economic and health care condition imply worse maintenance of the hemodynamic conditions of the deceased donors. Our emergencies are overcrowding and we have a long period in CIT in CS perfusion, due to continental dimensions in our country and logistics in the renal allocation process. ²⁵

We did not observe difference in DGF when comparing MP and CS groups. A Eurotransplant group study, which included ECD and SCD after brain death and DCD, showed that MP reduced the risk of DGF. ¹⁴ Furthermore, in a subgroup analysis including only ECD after brain death, showed a reduction of 7.7% in DGF incidence, and MP reduce the risk to develop DGF. ¹⁹ Brazilian multicenter study with 43% of ECD showed a reduction

of 16.3% in DGF incidence.¹⁷ In all these studies, the kidney was placed into MP at the moment of recovery, different from our study whereas the organ remained 17.4 hours in CS before being placed into MP. The period that the kidney remained in CS may increase ischemia lesion, worsening tubular lesion and the immediate function of the graft. A large retrospective American cohort study, including all types of donors, assessed preserved kidneys only in CS or MP after period in CS showed that for each 12.5 kidneys that used machine perfusion, 1 patient did not develop DGF.²⁴

Our study found similar results to other Brazilian study that showed after 20 hours of CS, there was no difference in DGF incidence in recipients from donors older than 50 years who received kidney preserved in MP compared to CS.⁹ This finding is similar to UK multicenter randomized clinical trial that was suspended earlier because it showed no difference in DGF incidence using MP in a group from DCD.²⁰ In this group of impaired kidney, the pulsatile perfusion is probably not enough to attenuate the already established impairment in the kidney. Our study, despite using only donor with brain death, choose high risk donors, then worse kidneys that remained for a long period in CS preservation. The use of MP at an earlier stage of recovery and the different choice of donor could reduce these complications.

CIT is one of the risk factors to develop DGF and to inferior graft survival. In our study, CIT was 31,17 hours in MP group and 22,98 hours in CS group, higher then Europeans and Americans studies. Multicenter study showed that CIT until 18 hours does not worse graft survival. In this study, CIT > 18 hours was associated with inferior graft survival²⁶

AR was 20% in MP group and 23% in CS group. Brazilian Multicenter Study doesn't find differences in AR incidence.¹⁷ We found no difference between groups on DGF duration^{9,14}. Prolonged DGF (>15 days) was associated with inferior graft function and graft and patient survival.¹³ The incidence of PNF was low in both groups and did not differ from the literature data, which ranges from 1-15%.² Although, patients who had a kidney perfused in the machine perfusion were hospitalized for 7 days less than the other group, there was no statistical difference between groups, different from Brazilian study showing a reduction of 5 days in hospitalization.⁹

Graft survival was 90.7% in MP group and 87.5% in CS group in concordance with American study that found graft survival 90.9% in MP group e 90.3% in CS group. These results are different from others studies that have shown better graft survival at 1, 3 and 5 years with the MP usage.^{14,15,27} In ECD subgroup analysis data showed better graft survival in kidneys preserved with MP.¹⁹ MP seems to improve graft survival mainly in the ECD

subgroup. We observed in our study a difference of 9,4% in graft survival from ECD, better in MP group. Patient survival was 95% and this result is not different to another studies.^{14,19,20}

There was no difference between creatinine clearance at 1, 3, 6, 9 and 12 months between groups, these findings were similar to other studies.¹⁷ After one year, 89.58% of patients in the MP group had creatinine clearance estimated by CKD-EPI greater than 30mL/min/1.73m² compared to only 66,6% of patients in the CS group. This finding may be related to the benefits that the MP can bring long-term improvement in renal function of recipients. Although higher serum creatinine prior to recovery in CS group, in multivariate analysis serum creatinine prior to recovery was not risk factor to worse graft function. Previous cohort study showed that the donor's creatinine would not interfere with renal function at the end of the first year.⁸

In multivariate analysis, we found that kidneys from CS only and older donors are risk factors to inferior graft function. Europe study showed the same result, MP and younger donors were associated with better graft function in 3 years.²⁸

This was a retrospective analysis from health care decision of our Hospital, not a randomized study; however it was possible to show that MP could help to reduce DGF, dialysis sessions, length of hospital stay and improve graft survival, mainly in ECD.

Investments in health care in our country are urgent. A cost-effectiveness analysis showed a reduced cost with MP usage. This reduction was mainly due to number of dialysis sessions and length of hospital stay.²⁹ A cost-effectiveness analysis of MP usage in our reality is necessary.

MP could be an alternative to reduce effects of long CIT and reduce DGF, mainly in high risk donors.

CONCLUSION

In high risk donors, the incidence of DGF was higher and was not influenced by the use of MP. The increase in CIT secondary to pulsatile perfusion time did not show worse outcomes in relation to the group with shorter CIT.

MP was associated with better graft function than CS.

Patient and graft survival were similar without differences in groups. **REFERENCES**

1. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(11): 2279-2296.

2. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet*. 2004;364(9447): 1814-1827.
3. Catena F, Coccolini F, Montori G, et al. Kidney preservation: review of present and future perspective. *Transplantation proceedings*. 2013;45(9): 3170-3177.
4. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(9): 2995-3003.
5. Moore J, Shabir S, Chand S, et al. Assessing and comparing rival definitions of delayed renal allograft function for predicting subsequent graft failure. *Transplantation*. 2010;90(10): 1113-1116.
6. Koning OH, Ploeg RJ, van Bockel JH, et al. Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group. *Transplantation*. 1997;63(11): 1620-1628.
7. Sharif A, Borrows R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(1): 150-158.
8. Klein R, Galante NZ, de Sandes-Freitas TV, de Franco MF, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Transplantation with kidneys retrieved from deceased donors with acute renal failure. *Transplantation*. 2013;95(4): 611-616.
9. Matos ACC, Requião Moura LR, Borrelli M, et al. Impact of machine perfusion after long static cold storage on delayed graft function incidence and duration and time to hospital discharge. *Clinical transplantation*. 2017.
10. Azevedo LS, Castro MC, Monteiro de Carvalho DB, et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplantation proceedings*. 2005;37(6): 2746-2747.
11. Helfer MS, Vicari AR, Spuldaro F, Gonçalves LF, Manfro RC. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed graft function in deceased donor kidney transplantation in a Brazilian center. *Transplantation proceedings*. 2014;46(6): 1727-1729.
12. Nashan B, Abbud-Filho M, Citterio F. Prediction, prevention, and management of delayed graft function: where are we now? *Clinical transplantation*. 2016;30(10): 1198-1208.

13. de Sandes-Freitas TV, Felipe CR, Aguiar WF, Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Prolonged Delayed Graft Function Is Associated with Inferior Patient and Kidney Allograft Survivals. *PloS one*. 2015;10(12): e0144188.
14. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 2009;360(1): 7-19.
15. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ, Machine Preservation Trial Study G. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8): 770-771.
16. Guy A, McGrogan D, Inston N, Ready A. Hypothermic machine perfusion permits extended cold ischemia times with improved early graft function. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2015;13(2): 130-137.
17. Tedesco-Silva HJ, Mello Offerni JC, Ayres Carneiro V, et al. Randomized Trial of Machine Perfusion Versus Cold Storage in Recipients of Deceased Donor Kidney Transplants With High Incidence of Delayed Graft Function. *Transplantation direct*. 2017;3(5): e155.
18. Jiao B, Liu S, Liu H, Cheng D, Cheng Y, Liu Y. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(12): e81826.
19. Treckmann J, Moers C, Smits JM, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(6): 548-554.
20. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(9): 1991-1999.
21. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9): 1281-1286.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9): 604-612.
23. Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations. *American journal of*

transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2016;16(5): 1352-1357.

24. Cannon RM, Brock GN, Garrison RN, Smith JW, Marvin MR, Franklin GA. To pump or not to pump: a comparison of machine perfusion vs cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(4): 625-633; discussion 633-624.

25. Baptista AP, Silva HT, Jr., Pestana JO. Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipients renal function. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2013;35(4): 289-298.

26. Opelz G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation*. 2007;83(3): 247-253.

27. Kwiatkowski A, Wszola M, Kosieradzki M, et al. Machine perfusion preservation improves renal allograft survival. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(8): 1942-1947.

28. Gallinat A, Moers C, Smits JM, et al. Machine perfusion versus static cold storage in expanded criteria donor kidney transplantation: 3-year follow-up data. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2013;26(6): E52-53.

29. Groen H, Moers C, Smits JM, et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(7): 1824-1830.

TABLE

Table 1. Donor and recipient characteristics according to the type of preservation.

Characteristics	Kidney preservation		p-value*
	Machine Perfusion	Cold Storage	
	group n= 40	group n=52	
Donor			
Age (years)			
Mean (±SD) ^a	45.17(±14.17)	43.28(±15.07)	0.53
CI 95% ^b	41.27-49.08	38.46-48.09	
Gender (%)			
Male	59.6	65	0.66
Female	40.4	35	
Type of donation (%)			
Expanded	48	35	0.28
Standard	52	65	
Serum creatinine			0.01
Mean (±SD) ^a	1.71(±1.30)	2.48(±1.03)	
CI 95% ^b	1.35-2.07	2.15-2.81	
Cardiac arrest prior donation: yes	23.5	15.4	
Hypertension: yes	32.6	10	
Death due cardiovascular disease	65.4	50	
Preservation solution (%)**			0.41
Euro-collins	25	32.5	
IGL 1 [†]	28.8	17.5	
HTK [§]	34.6	30	
Celsior	0	5	
UW [‡]	2	5	
Other	9.6	10	
KDPI ^{††}	63.75(±22.29) 58.62-68.69	63.54(±25.48) 55.28-71.80	0.97
Recipient			
Age (years)			
Mean	50.94(±10.63) 47.98-53.90	44.93(±15.48) 39.97-49.88	0.03
Gender (%)			
Male	60	65	0.66
Female	40	35	
Duration of hemodialysis before transplant (months)			
Mean (±SD) ^a	57.35(±40.95)	58.63(±43.73)	0.83
CI 95% ^b	45.84-68.87	45.84-68.87	
Chronic kidney disease (%)			
Diabetes Mellitus	15.4	17.5	0.78
Hipertension	0%	2.5	0.43
Glomerulonephritis	11.5	15	0.75
Polycystic kidney disease	5.8	12.5	0.28
Others	3.8	5	0.99
Undetermined	63.5	47.5	0.14
Panel reactive antibodies (%)			0.99
<5	86.5	87.5	
5-80	9.6	10	
>80	3.9	2.5	

Immunosuppression therapy (%)			
Thymoglobuline induction	100	100	
Prednisone	100	100	1.00
Tacrolimus	100	100	1.00
Mycophenolate sodium	21.2	27.5	0.62
Everolimus	78.8	72.5	0.64

* P-value was calculated using Fisher's exact test for descriptive variables and Student's t test for numerical variables.

** All kidneys, when infused, were perfused with KPS-1 solution.

¶ George Lopes institute; § Histidine-Tryptophan- ketoglutarate ‡- University Winsconsin ‡‡*Kidney Donor Profile Index*

a- standard deviation b- confidence interval

Table 2. Secondary outcomes in the machine perfusion group and cold storage group.

Outcomes	Machine perfusion group n=52	Cold Storage group n= 40	p- value*
Length of hospital stay (days)			
Mean ($\pm$ SD) ^a	25.37 ($\pm$ 18.20)	32.93 ($\pm$ 28.68)	0.15
CI 95% ^b	20.30-30.43	23.75-42.10	
Duration of DGF (days)			
Mean ($\pm$ SD) ^a	13.23 ($\pm$ 14.47)	15.86 ($\pm$ 12.85)	0.29
CI 95% ^b	9.20-17.26	11.58-20.15	
Primary graft dysfunction (%)	0	0.07	0.08
Incidence of acute rejection (%)	20	23	0.80
Duration of total cold ischemia (hours)			
Mean ($\pm$ SD) ^a	31.17 ($\pm$ 9.07)	22.98 ($\pm$ 7.08)	< 0.01
CI 95% ^b	28.62-33.72	20.72-25.25	
Duration of cold static ischemia (hours)			
Mean ($\pm$ SD) ^a	17.41 ($\pm$ 7.32)	22,98 ($\pm$ 7.08)	< 0.01
CI 95% ^b	15.33-19.49	20,72-25,25	
Duration of cold pulsatile ischemia (hours)			
Mean ($\pm$ SD) ^a	13.63 ($\pm$ 6.56)	-	
CI 95% ^b	11.77-15.5		

* P-value was calculated using Fisher's exact test for descriptive variables and Student's t test for numerical variables.

a- standard deviation b- confidence interval

Figure 1. Renal graft survival at one year in the machine perfusion and cold storage groups.

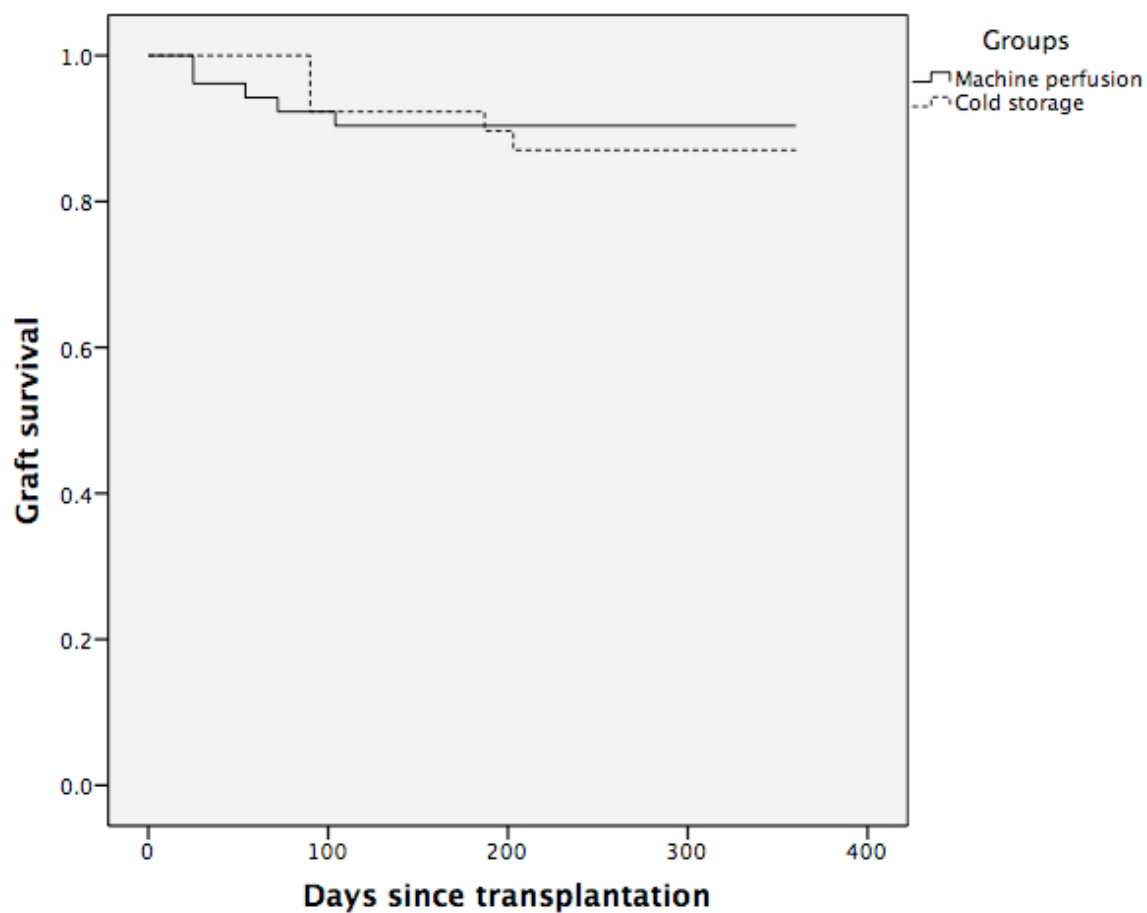
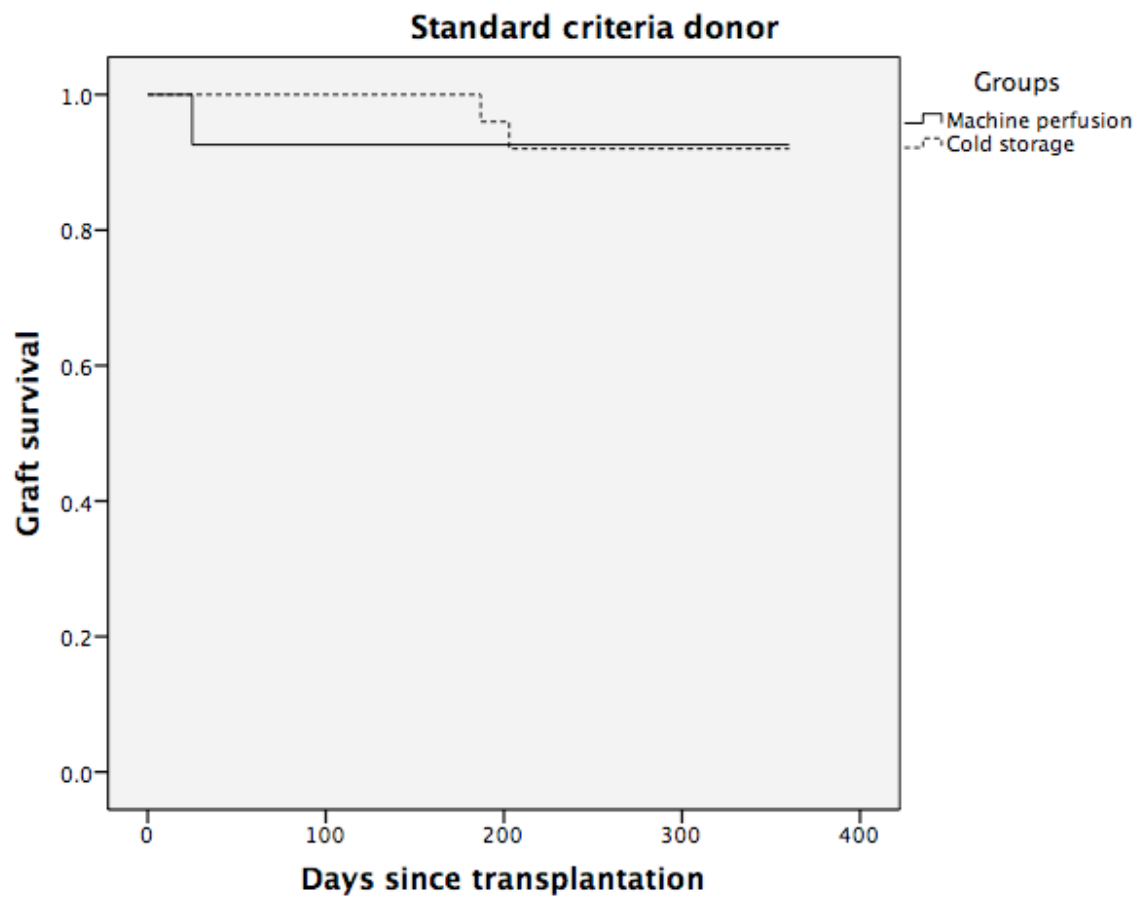


Figure 2. Renal graft survival at one year in subgroup standard criteria donor(A) and expanded criteria donor (B)



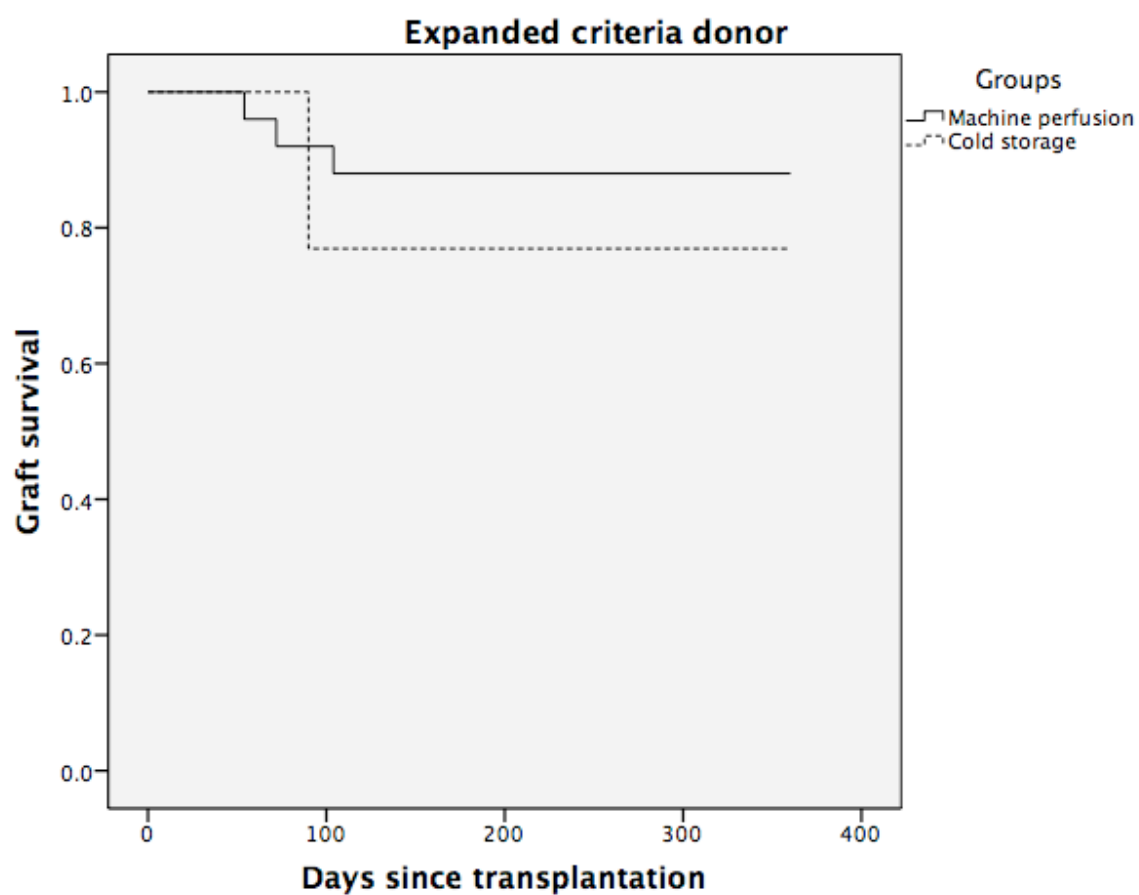
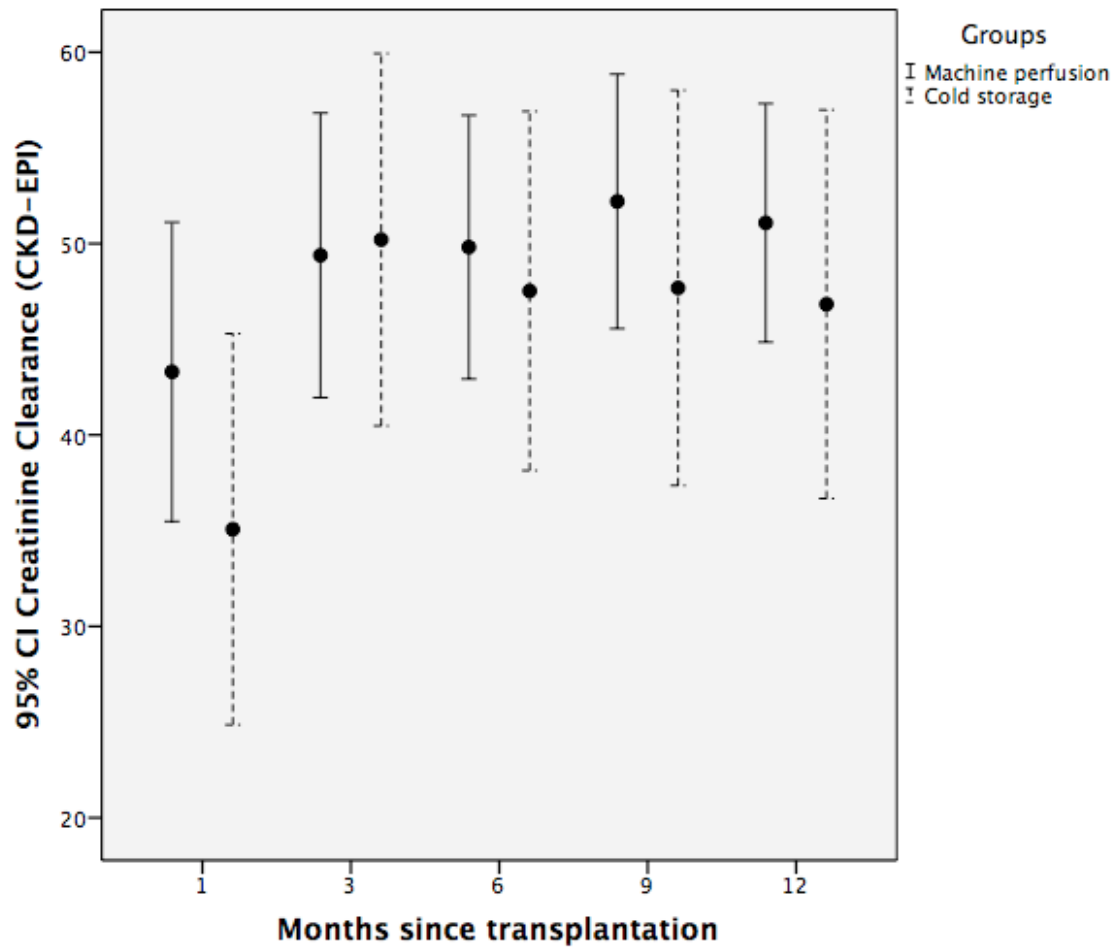
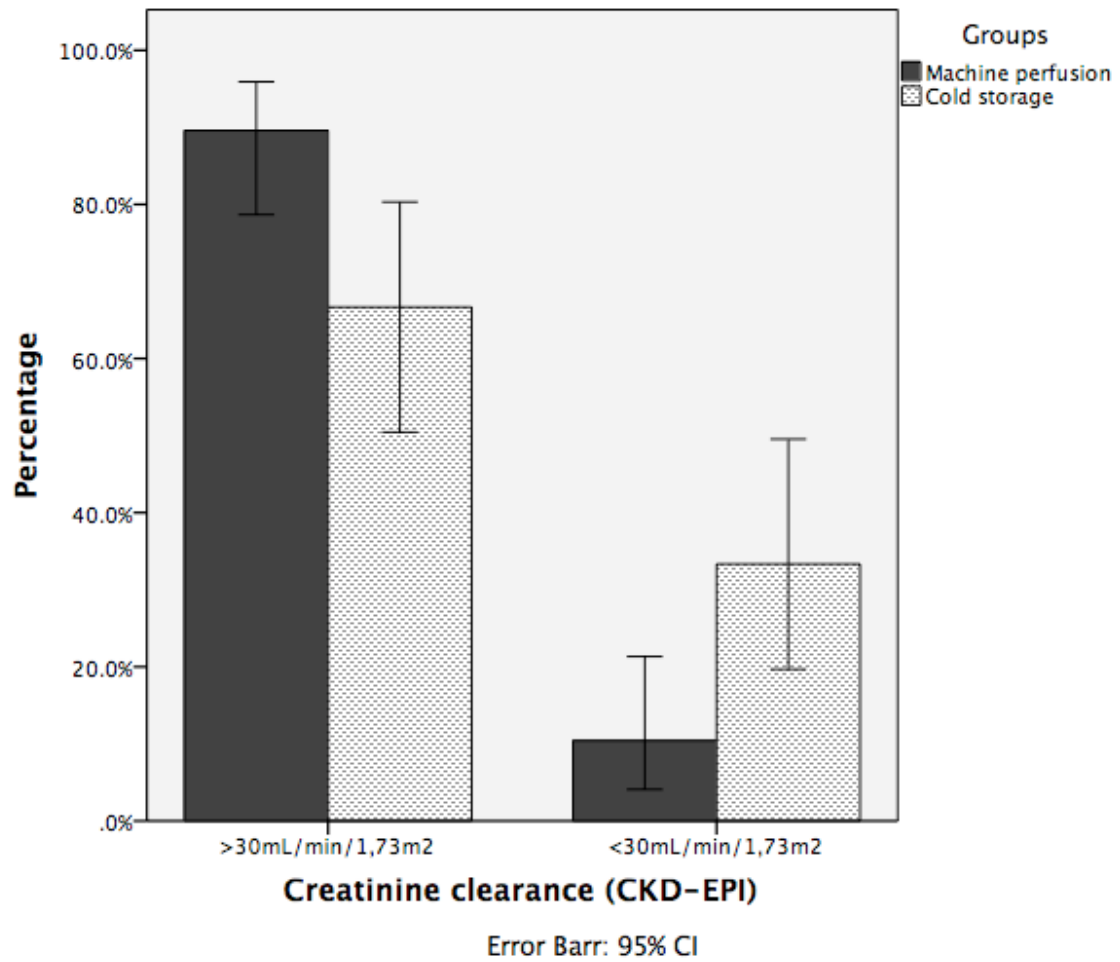


Figure 3. Mean creatinine clearances estimated by CKD-EPI at 1, 3, 6, 9 and 12 months in the machine perfusion and cold storage groups



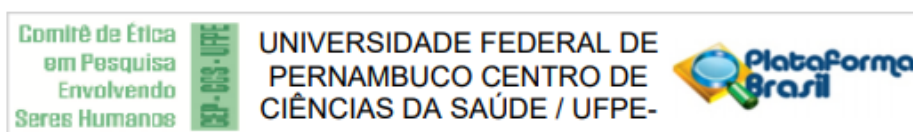
* There was no statistical difference between groups for months. CI: confidential interval

Figure 4. Creatinine clearance estimated by CKD-EPI at one year in the machine perfusion and cold storage groups



*p=0,03 (Fisher's exact test).

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Preservação estática x uso de máquina de perfusão pulsátil em transplante renal: Impacto na função retardada do enxerto e função renal ao final do primeiro ano no Real Hospital Português de Recife- PE.

Pesquisador: LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59124516.4.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: REAL HOSPITAL PORTUGUES DE BENEFICENCIA EM PERNAMBUCO

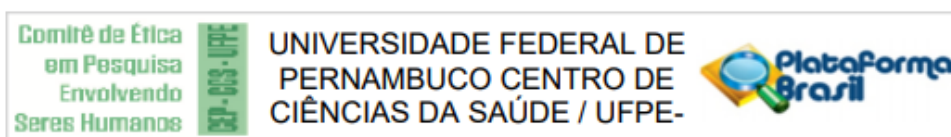
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.815.261

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto pesquisa com a finalidade de elaboração de dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, da pós-graduanda Larissa Guedes da Fonte Andrade, orientado pela Profª.Drª. Lucila Maria Valente e co-orientado pelo Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti. É um estudo retrospectivo, longitudinal e inferencial, utilizando dados de prontuário eletrônico. O transplante renal é considerado a terapia de escolha para tratamento da doença renal crônica em estágio terminal. Rins de doadores considerados expandidos (RCE) têm sido cada vez mais aceitos nos centros transplantadores de todo o mundo. RCE apresentam mais complicações perioperatórias, maior risco de FRE (função retardada do enxerto) e pior sobrevida renal ao longo do tempo. O sucesso do transplante com os RCE depende de uma série de fatores e entre eles da forma de preservação do órgão. Estudos recentes têm demonstrado que o uso da máquina de perfusão (MP) é o melhor método quando comparado com a tradicional solução de preservação estática (PE), reduzindo FRE em até 20% e aumentando a sobrevida do enxerto renal. Como critérios de inclusão serão considerados os dados de prontuários eletrônicos de receptores maiores de 18 anos, ambos os sexos, e que receberam rim de doador critério expandido ou rim de doador padrão com os seguintes critérios: tempo de isquemia fria maior que 24 horas ou doador

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



Continuação do Parecer: 1.815.261

com creatinina final maior que 1,5 ou doador que apresentou parada cardíaco-respiratória revertida antes da doação. Rins critério expandido serão considerados doadores com mais de 60 anos ou aqueles entre 50 e 59 anos com 2 dos 3 seguintes critérios: portador de hipertensão arterial sistêmica, creatinina final maior que 1,5 ou causa de óbito secundário à doença cardiovascular.

Os critérios de exclusão serão considerados os dados de prontuários eletrônicos de receptores com perda do enxerto ou óbito até o final da primeira semana, pois não seria possível calcular o desfecho primário e os transplantados com doadores vivos, devido à rápida isquemia fria destes rins e não necessidade de máquina de perfusão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Verificar incidência de função retardada do enxerto renal nos pacientes que receberam rim perfundidos em máquina comparado aos de preservação estática;

• Objetivos secundários:

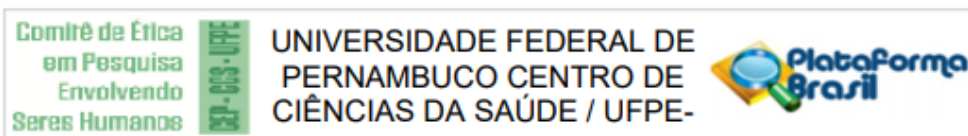
Comparar tempo de função retardada do enxerto renal e período de internação hospitalar nos dois grupos de pacientes;

Verificar sobrevida do enxerto e função renal ao final do primeiro ano estimada pelo MDRD para cada grupo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos contidos no presente estudo estão adequados e em conformidade com a metodologia proposta. Poderá haver quebra do sigilo das informações dos pacientes e perda de dados quando da consulta dos mesmos. Os riscos serão minimizados pelo compromisso do pesquisador declarado no termo de compromisso e confidencialidade após assinatura do mesmo. Em relação aos benefícios, poderá trazer informações a respeito do uso da máquina de perfusão no transplante renal, quanto a função retardada do enxerto, função renal no final do primeiro ano, tempo de internamento hospitalar. O benefício previsto é indireto. O uso da máquina de perfusão pode melhorar a sobrevida do enxerto renal em pacientes transplantados e reduzir custos hospitalares. Desta forma pode-se ampliar o uso da máquina de perfusão para pacientes que não teriam a oportunidade de ter rim perfundido melhor.

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



Continuação do Parecer: 1.815.261

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia: O estudo será desenvolvido no setor de transplantes do Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco (RHP). O RHP é um centro de referência em transplante renal no nosso estado e realiza uma média de 80-100 transplantes por ano. Será um estudo retrospectivo, longitudinal e inferencial. Serão estudados os pacientes submetidos à transplante renal no período de 01 de janeiro de 2014 à 31 de julho de 2015. Os pacientes devem satisfazer os critérios de inclusão do estudo.

O estudo mostra-se relevante, uma vez que visa esclarecer se o uso da máquina de perfusão renal reduz incidência de função retardada do enxerto e melhora função renal ao final do primeiro ano pós-transplante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos estão adequados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

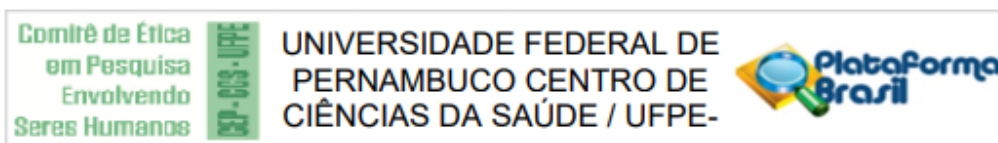
Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do 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/CCS/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).

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

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



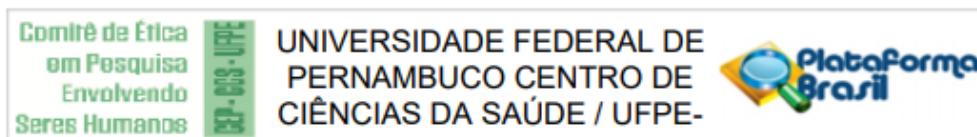
Continuação do Parecer: 1.815.261

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/CCS/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_P ROJETO_626952.pdf	24/10/2016 18:00:41		Aceito
Outros	planilhamestrado.xlsx	24/10/2016 17:45:30	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Respostapendencia.docx	24/10/2016 17:42:15	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPlataformaBrasil.docx	24/10/2016 17:39:15	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	24/08/2016 21:38:23	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Outros	curriculofred.pdf	22/08/2016 21:19:34	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Outros	curriculolucila.pdf	22/08/2016 21:18:24	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Outros	curriculolarissa.pdf	22/08/2016 21:17:16	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	22/08/2016 21:16:06	LARISSA GUEDES DA FONTE ANDRADE	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto1.pdf	22/08/2016	LARISSA GUEDES	Aceito

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



Continuação do Parecer: 1.815.261

Folha de Rosto	Folhaderosto1.pdf	21:13:40	DA FONTE ANDRADE	Aceito
----------------	-------------------	----------	---------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 10 de Novembro de 2016

Assinado por:

Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)

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

ANEXO B – Trabalho apresentado no IV Simpósio do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – UFPE – 2017



ANEXO C – Trabalho apresentado no XIX Congresso Paulista de Nefrologia – 2017



ANEXO D – Resumo publicado no XIX Congresso Paulista de Nefrologia - 2017

Resumos do XIX Congresso Paulista de Nefrologia

Temas Livres Pôster

de 1532 ± 1189 Ly/mm³, $p = 0,965$). Não foram observadas alterações significativas em G2 e G3. A contagem média de Ly no G1 permaneceu significativamente mais baixa em comparação com G2 e G3 aos 12 meses (1631 ± 696 vs. 2124 ± 716 vs. 1804 ± 642 , $p = 0,0001$). Os pacientes do G1 apresentaram uma menor incidência de infecção/doença CMV Comparado com G2 e G3 ($4,7$ versus $10,8$ vs. $37,6\%$, $p < 0,001$). Não houve diferenças na incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia inicial ($9,4$ vs. $18,6$ vs. $15,8\%$, $p = 0,403$), sobrevida do paciente ($96,5$ vs. $95,1$ vs. 96% , $p = 0,893$) e sobrevida do enxerto ($95,3$ vs. $93,1$ vs. $89,1\%$, $p = 0,267$). **Discussão e Conclusões:** Em receptores de transplante renal de novo que receberam indução com uma dose única de 3 mg/kg de rATG, a reconstituição de Ly ocorreu dentro de 4 semanas. Embora a contagem média de Ly permaneceu inferior à observada em receptores tratados com basiliximabe, não foram observadas diferenças significativas na incidência de infecções durante o primeiro ano após o transplante.

da continuação do cuidado domiciliar do paciente.

ID: 5905

Impacto do uso da máquina de perfusão pulsátil em transplante renal

Autores: Andrade LG d F, Costa C N D, Fonseca I B, Valente L M, Cavalcanti F C B
Instituições: Real Hospital Português de Pernambuco - Recife - Pernambuco - Brasil

Introdução: O transplante renal é considerado o tratamento de escolha da doença renal crônica. A demanda de órgãos não supre a necessidade dos pacientes que aguardam em lista. Nos últimos anos, houve aumento de oferta de doadores expandidos (DCE) e com lesão renal aguda, aumentando a incidência de função retardada do enxerto (FRE). Tem-se estudado

J Bras Nefrol 2017;39(2 Supl. 2):55-257

a preservação pulsátil em máquina de perfusão (PP) como forma de reduzir a FRE. **Objetivos:** Verificar a incidência e tempo de FRE, incidência de disfunção primária do enxerto (DPE), tempo de isquemia fria (TIF) e dias de internação hospitalar (DIH) no grupo de PP comparada ao grupo de preservação estática (PE). **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, realizado no Real Hospital Português de Pernambuco com dados de 2015 e 2016. Foram incluídos: todos os transplantados de DCE e o de doador padrão se uma destas condições: parada cardiopulmonar prévia, creatinina final maior ou igual a $1,8$ mg/dL ou TIF maior que 24 horas. Esses pacientes foram divididos em 2 grupos: os que tiveram rim perfundido em PP (após período de PE) e o grupo controle em PE, quando a PP não estava disponível. Rins que foram para PP permaneceram pelo menos 6 horas na máquina de perfusão. Trabalho aprovado no comitê de ética em pesquisa local e análise estatística feita pelo SPSS. **Resultados:** Dos 99 selecionados, foram excluídos 7 (1 óbito e 6 trombozes da primeira semana), sendo avaliados 52 no grupo PP e 40 em PE. No grupo PP 61,5% eram

homens, 48% rins de DCE e no de PE 55% homens e 35% rins DCE. A incidência de DGF foi 86,5% grupo PP e 95% grupo PE ($p = 0,29$). O tempo em FRE foi de 12,9 dias no grupo PP e 15,8 dias no grupo PE ($p = 0,29$). A DPE foi 0% no grupo de PP e 0,07% grupo de PE ($p = 0,08$). O TIF médio no grupo PP foi de $30h49m$ e no de PE foi de $23h13m$ ($p < 0,01$). O tempo médio em PP foi de $13h21m$. O tempo médio de DIH foi 25,3 dias no grupo PP e 32,9 dias no grupo PE ($p = 0,03$). **Discussão e Conclusões:** Foi observada alta incidência de FRE nos dois grupos, provavelmente relacionado aos critérios de inclusão do estudo. Não houve diferença na incidência e tempo de FRE provavelmente pela alta incidência e pela pequena amostra. Não houve diferença quanto a DPE provavelmente relacionado a baixa incidência na amostra. Apesar da TIF estatisticamente maior no grupo da PP, os pacientes passaram menos dias internados demonstrando benefício do uso da máquina.

Palavras Chave: Preservação pulsátil; Função retardada do enxerto; Isquemia fria.

ANEXO E – Revista Transplantation: Instructions for Authors da



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

EFFECTIVE DECEMBER 2017

General Information

Transplantation is the official journal of [The Transplantation Society](#) and the [International Liver Transplantation Society](#). Its mission is to be the primary trusted publication for information, education, and research in transplantation. Submissions cross the spectrum of basic, translational, and clinical sciences with the editors encouraging papers that stimulate debate and highlight both progress and research gaps for clinicians, scientists, and policymakers of all disciplines. The editors and editorial board of *Transplantation* are an international group of research and clinical leaders that includes many pioneers of the field, representing a diverse range of areas of expertise.

TYPES OF MATERIAL PUBLISHED

Article Type	Text Word Limit ^a	Abstract Word Limit	Reference Limit	Illustration Limit ^b
Overview	6 000	250	N/A	N/A
Article	4 000	250 structured	N/A	N/A
Short Report	3 000	250 structured	30	3
Commentary (invited)	1 000	N/A	10	1
Letter to the Editor	500	N/A	5	1
In Brief A (text)	500	N/A	5	0
In Brief B (graphic)	250	N/A	3	2 ^c
Cover Artwork	100	N/A	1	1 ^d
Video	Cover letter only	N/A	1	N/A

^aincludes abstract, introduction, materials and methods, results, discussion.

^bcombined total of figures and tables.

^ccombined size of illustration(s) must not exceed 7 x 4 inches (17.8 x 10.2 cm) width by height.

^dfigures only. Tables are not permitted. Illustration must not exceed 7.75 x 5 (19.86 x 12.7 cm) width by height.

OVERVIEW: A concise review of a special interest topic in the field of transplantation. Overviews are generally solicited; however, author-initiated proposals will also be considered. Overviews should adequately encompass the spectrum of the topic and not focus on the views and hypotheses of the authors.

ARTICLE: A full-length report of completed basic and experimental research, or clinical and translational research.

SHORT REPORT: A brief, time-sensitive manuscript reporting item(s) of special significance in the field.

Meeting Reports must be submitted as a **Short Report** and adhere to the same word, reference, and illustration limits as those for a Short Report. *Transplantation* accepts the submission of reports on scientific meetings with relevance to our field. We request authorship be limited to those who have been critically involved into the scientific organization of the meeting. Submissions should be structured and include an Abstract and an Introduction that puts the meeting into context while highlighting its relevance. A meeting report should be a concise summary rather than a listing of presentations. The reader should understand the overall relevance, significance, and impact of a particular meeting. The meeting report should conclude with a section on future perspectives that identifies some of the main directions that the particular field is moving towards.

COMMENTARY: A companion paper highlighting an article. Commentary provides context to the accompanying publication regarding its significance and potential impact to the field. All commentaries are invited.

LETTERS TO THE EDITOR: We consider 2 types of letters.

- **Informational:** A focused submission briefly discussing a significant clinical report or other high interest topic on relevant subject matter, such as a brief case report.
- **Correspondence:** Comments on articles previously published in *Transplantation*. The authors of the original publication will be given an opportunity to provide a response.

Letters are only published online. There are no page and color figure charges for this article type. Supplemental Digital Content (SDC) is not considered for this type of submission.

IN BRIEF: A single, well-described piece of research (not yet grown into a full piece of research). Must be original work and novel technical developments and advances in the existing methods that have the potential and/or immediate impact on the field of transplantation.

In Brief manuscripts must follow one of the two formats: In Brief A (text) or In Brief B (graphic). In Brief manuscripts must not contain an abstract or any headings. Please see [Types of Material Published](#) for more information on format guidelines.

In Briefs are only published online. There are no page and color figure charges for this article type. Supplemental Digital Content (SDC) is not considered for this type of submission.

COVER ARTWORK: Cover Artwork is featured on the journal homepage and on the cover of the printed journal. A figure legend and full authorship will appear in the Table of Contents. This feature can highlight an important finding in your research. It does not need to be a figure connected with an accepted manuscript. Cover Artwork are considered independent submissions. This feature will allow you to download a high-resolution image for your use. Promote it in your CV and through social media. Permissions may be required if the figure was previously published as part of another manuscript. Cover Artwork must be uploaded as a .tiff, .eps, or high-resolution PDF file type and in the

highest resolution possible (eg 1 200 DPI). Please see [Figures](#) for more information on formatting.

There are no page and color figure charges for this article type. Supplemental Digital Content (SDC) is not considered for this type of submission.

VIDEO (#PRESENTYOURPAPER): *Transplantation* accepts videos (up to 1 minute in length) to present previously published manuscripts. Although this initiative is geared towards young investigators (<40 years old), any first author interested in submitting is welcome. Please see [Present Your Paper](#) later in this document for more information.

There is no charge to submit to *Transplantation*. If a paper is accepted, authors are responsible for manuscript charges of \$80 USD per printed page and \$100 USD per color figure. (See [Accepted Manuscripts](#) and [Open Access](#) for more information.) Invited manuscripts, In Briefs, and Letters are exempt from these charges.

Manuscript Preparation

This information applies to all manuscripts submitted for consideration. Manuscripts not conforming to the required format will be returned to authors for correction.

Submissions must be made electronically via www.editorialmanager.com/tpa

LANGUAGE: Manuscripts must be written in proper, clear English. Authors needing assistance may consult with outside services providing [English Language Assistance](#).

GENERAL FORMATTING: All manuscripts should be prepared as follows:

- Manuscript text should be double spaced; text files must be supplied in Word .doc or .docx format.
- Image files can be uploaded in .tiff, .eps, or high-resolution PDF format.
- Only figures can be uploaded in high-resolution PDF format.
- 1-inch page margins
- Manuscript pages may be numbered but do NOT include individual line numbers.
- Arial or similar sans serif typeface, 12-point font size preferred.

MANUSCRIPT STRUCTURE

- **Cover Letter** (optional)
- **Main Body Document:**
 1. Title Page
 2. Authorship Page
 3. Abbreviations Page
 4. Abstract (if applicable)
 5. Main Body Text
 6. Acknowledgments (if applicable)
 7. References
 8. Tables
 9. Figure legend (if applicable)
- **Figures** must be uploaded as separate in .tiff, .eps, or high-resolution PDF files.
- **Supplemental Digital Content and/or Additional Files for Information Only** (if applicable) must be uploaded separately as a PDF file.

TITLE PAGE (required)

1. **Title:** This should be descriptive of the work; the title should not be a sentence.
2. **Author listing:** Include the full first name, middle initial(s), and family name of each author, each author's highest degree earned, and their affiliations. This should include the academic department(s) and institution(s) to which the work should be attributed.
3. **Correspondence information:** Full name, physical mailing address, and current email address for the corresponding author.

4. **Clinical Trial Notation (if applicable):** Provide the name of the trial registry and the registration number/identifier of the trial.

AUTHORSHIP PAGE

1. **Authorship:** Authorship statement is required for all submissions with more than 1 author. List each author's specific contributions to the work. For example, the areas of participation might include:

- Participated in research design
- Participated in the writing of the paper
- Participated in the performance of the research
- Contributed new reagents or analytic tools
- Participated in data analysis

An author may list more than 1 contribution, and more than 1 author may have contributed to the same aspect of the work. Each author's specific contributions to the work should be indicated; this information will be published with the manuscript. Please review [ICMJE Recommendations](#) for authorship at for further guidance.

2. **Disclosure:** Any actual or potential conflicts of interest by any of the author(s). If all of the author(s) have no conflict to disclose, please include the phrase, "The authors declare no conflicts of interest."
3. **Funding:** Disclosure of any funding received for this work, especially details of funding from any of the following organizations: National Institutes of Health, National Institute for Health Research, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, and the Austrian Science Fund. For more information, please visit: <http://www.wkopenhealth.com/inst-fund.php>

ABBREVIATIONS PAGE

- Authors are required to introduce all utilized acronyms and initialisms. These should be listed alphabetically.
- Acronyms and initialisms should take the form: [term],[meaning] eg: DNA, deoxyribonucleic acid.
- Terms should not be abbreviated unless they are used more than once in the document.

ABSTRACT (if applicable)

All abstracts are limited to 250 words. This is included in the overall manuscript word count. Abstracts for Overviews may be unstructured. Abstracts are not required for Letters, In Briefs, or Commentaries.

Abstracts for Articles and Short Reports must be structured and labeled as follows:

- **Background:** The problem being addressed in the study.
- **Methods:** How the study was performed.
- **Results:** The salient results.
- **Conclusions:** What the authors conclude from the results.

MAIN BODY TEXT

1. **Introduction:** A statement of the purpose of the work, the problem that stimulated it, and a brief summary of any relevant previously published investigations.
2. **Materials and Methods:** Detailed description of how the results were obtained. Avoid lengthy descriptions of well-known and previously published methods, cite the appropriate reference(s) instead. In-depth methods descriptions may be provided as Supplemental Digital Content and will appear in the online version only.
3. If your paper describes animal or human studies, include a statement indicating that institutional review board (IRB) approval was obtained and include a brief description of the ethical guidelines followed.
4. For human studies, include the IRB approval number and protocol number. For animal studies, refer to [Animal Care Protocols](#) under [Policies](#) below.
5. **Results:** Raw or minimally reduced findings using the materials and methods described previously. The results should be concise, avoiding redundant tables and figures illustrating the same data.

6. **Discussion:** Interpretation, contextualization, and commentary on the results. Authors should use this section to argue the significance of their work with minimal restating of findings.

Do not include footnotes except in Authorship statements.

ACKNOWLEDGMENTS (if applicable)

This is intended for the public mention of individuals or groups who provided some type of support but do not merit co-authorship recognition under ICMJE guidelines. List funding sources on the Authorship page.

REFERENCES

Transplantation uses AMA (American Medical Association) style.

Example:

Djamali A, Wilson NA, Sadowski EA, et al. Nox2 and Cyclosporine-Induced Renal Hypoxia. *Transplantation*. 2016;6:1198-1210.

Additional examples are found here:
http://edmgr.ovid.com/tpa/accounts/amaguide_2183.pdf

ENDNOTE output style may be downloaded from:
<http://endnote.com/downloads/styles>

AMA Style General Guidelines:

- References in the main body are designated by superscripts.
- References must be numbered and listed in the order in which they are cited in the text.
- No more than 6 authors should be listed for a citation. If there are 7 or more authors, only the first 3 should be listed followed by "et al."
- The title of the journal article must be included, followed by the National Library of Medicine accepted abbreviation of the journal name, the year of publication, the issue number, and page range. You can search for NLM abbreviations here: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
- Only published works and manuscripts that have been accepted for publication should be listed in the References.
- Manuscripts in preparation, unpublished observations, and personal communications should be referred to in parentheses in the text as "(name of organization or individual, year, form of communication)". Form of communication can be either written or oral. See AMA Style, Section 3.13.19 for examples. Please do not include personal communications, in-house data, or unpublished manuscripts in the reference list.

TABLES

- Each table must be typed and in an editable text file format. **DO NOT** upload tables as images.
- Tables may be included in the main body text document, but do not upload tables more than once.
- Each table should begin on a separate page.
- Tables should not be embedded in the text sections, but must follow the References section or appear in a separate Word .doc file.
- Tables should be numbered in sequence as they are referenced in the main text. Tables should have a concise, informative title, and data headings must succinctly describe the information in the column or row.
- Footnotes to tables must be made below the tables to which they refer, using superscript letters.
- Tables that have been published previously or are based on another source may require permission. See [Permissions](#) for more information.

FIGURE LEGENDS

- Legends must be supplied for all figures at the end of the main text file or in a separate Word .doc file.
- Typewritten and double spaced
- Numbered to correspond with the appropriate figure.

FIGURES

Each figure should be individually uploaded separately as a figure file. These can be .tiff, .eps, or high-resolution PDFs files types. PowerPoint .pptx, .jpg, and .png files are NOT acceptable. **Do not embed figures into the main body file.**

- Each figure must be labeled with its figure number on the page it appears on in the figure file. Labeling the file name and/or description is not sufficient.
- Figures should be uploaded in the highest resolution available. All figures must be at least 300 dots per inch (DPI) or higher.
- Your manuscript may be returned to you for correction if the images are of insufficient quality.
- Axis and labeling of these figures must be in black.
- Histology figures: Figures depicting histology will only be published in color and the cost of publishing these figures is borne by the author.
- Monochrome images (such as line graphs, drawings, and diagrams) should be prepared at a resolution of 1 200 dots per inch (DPI).
- Halftones images (black/white or color) should be prepared at a resolution of 300 DPI.
- Combination halftones (images containing both pictures and text labeling) should be prepared at 600 DPI.
- Sizing: Width for a 1-column figure is 228 pts; 2 column figure is 474 pts; Maximum height is 650 pts.
- Color images must be saved in the "CMYK" color space. Images saved in "RGB" color space are not acceptable for printing.
- Color figures submitted in the correct digital format will be charged \$100 USD per figure (including multipanel figures). Figures not submitted in the correct digital format may incur additional charges.
- If an MS Office program is used to create artwork (Word, PowerPoint, Excel) then the file should be saved as a high-resolution PDF file before submission.
- Please note that a PDF file may be high resolution, but if the image was converted to PDF from a pixelated or low-resolution source, then the PDF resolution may not be improved.
- Any identifiable patient imagery must be accompanied by a signed consent form. See [Patient Consent Forms](#). Figures that have been published previously or are adapted from another source may require permissions. See [Permissions](#) for more detail.

For further information on the requirements for digital artwork please see: <http://links.lww.com/ES/A42>

SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT (SDC)

ONLINE-ONLY PUBLICATION

Authors may submit supplementary content as an enhancement to the information provided in the print version of the manuscript. It is subject to the same Journal guidelines and policies as the primary submission. SDC may include the following types of content: Text (eg, thods), references specifically related to the information provided as SDC, tables, figures (notably large figure files), audio, and/or videos.

SDC must be provided in a single PDF file.

Each SDC element in the file should have a visual header in the following name format (eg, "Figure S1"; "SDC, Materials and Methods; Table S1") and a corresponding citation must appear in the Main Body text. Note that SDC is numbered consecutively and separately from non-SDC material.

SDC files will be available via links placed at the citation points within the article and are not copyedited or formatted by the publisher; they will be presented digitally as submitted.

- If providing SDC figure(s), a figure legend should be included on the figure itself.
- SDC figures and/or table legends must be included with the corresponding figure and/or table. Do not include any SDC content in the main body text other than in text citations.

- All text, table, and figure SDC items should be combined into 1 file and submitted as a single PDF. SDC cannot exceed a total file size of 10 MB. For audio and video files, also include the author name, videographer, participants, length (minutes), and size (MB). Audio and video files should not exceed 100MB.
- Video files should be formatted with a 320x240 pixel minimum screen size.
- View the [SDC file requirement](#) instructions for additional information.

ADDITIONAL INFORMATION (not for publication)

Authors may submit additional material accessible to editors and reviewers to further support their submission. This material is provided to enhance the evaluation of the manuscript. It is uploaded as Additional Information submission item and is not published. Please do not cite Additional Information in text.

Manuscript Processing

NEW SUBMISSIONS

New manuscripts are submitted at www.editorialmanager.com/tpa and vetted for compliance to the journal's requirements. Authors are encouraged to keep copies of all manuscript files as we bear no responsibility for lost or damaged files due to electronic problems. If properly formatted, the paper will be submitted to plagiarism-detection software and initially evaluated. All manuscripts, including invited materials, are subject to peer review. After initial review by the Editor-in-Chief and Executive Editors, viable manuscripts will be forwarded to Deputy and Associate Editors and sent for external peer review by independent reviewers. (Some Letters and Commentaries may fall outside this review process.) First decision will be made after thorough consideration and communicated to the authors. Submissions not suitable for *Transplantation*, may be offered consideration in *Transplantation Direct*, our companion open access journal.

REVISED SUBMISSIONS

All revised submissions are received at www.editorialmanager.com/tpa according to the directions in the decision letter and again vetted for compliance to the journal's requirements. Revisions should adhere to original specifications for the submission type; however, some exceptions may be warranted. Deviations may be allowed by the Editor but must be noted in the point-by-point response. During the upload process, authors are given the opportunity to carry forward the files from the previous submission.

Do not upload any files in PDF format except for figures.

REQUIREMENTS

- **Response to Reviewers:** A revised manuscript submission must have a point-by-point response to the reviewers' comments. Please upload this document as file type Response to Reviewers.
- **Marked Copy:** Must be in .doc or .docx format. Changes made in the revised manuscript should be highlighted, made bold, underlined, or shown by a text color change that is easily seen and interpreted by editors and reviewers. Upload this version as the marked copy file type. *DO NOT USE the track changes feature of Word.* Files showing tracked changes will be returned for correction.
- **Figures (if applicable):** Figures should be uploaded in separate image files. See applicable file formats above.
- **Clean Copy:** This version incorporates all the changes put forth by the authors. No markings should be visible in this copy. Submit a .doc or .docx file only. If accepted, this is the version the publisher will use for typesetting.
- **eSignature Confirmation and Copyright:** For applicable manuscripts, each author will receive an email with instructions and a copy of the form when the revision is processed by the editorial office. The corresponding author completes their form during the revision upload process. Each coauthor must complete their verification questionnaire addressing author responsibility, ethics, financial disclosure, and copyright transfer. Each author must

submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the [International Committee of Medical Journal Editors](#). It is required of ALL authors listed on the revision and must be received from all authors prior to the revision moving forward. The corresponding author will be ultimately responsible for ensuring compliance by all the authors. Do not send ICMJE forms but complete the process via the link sent to authors.

Revised manuscripts should be submitted within the deadline specified in the decision letter. Please contact the editorial office to request an extension. Be specific about the expected date of resubmission.

PRESENT YOUR PAPER

Authors of accepted manuscripts who fulfill the requirements are welcome to submit a short video to promote their newly published work. Accepted videos will be posted and shared on *Transplantation's* official YouTube channel, Facebook page, and Twitter page using #PresentYourPaper. Submit videos at www.editorialmanager.com/tpa

Requirements:

1. Preferably younger than 40 years (any first author welcome).
2. First author of accepted manuscripts only.
3. Filmed in landscape format (to comply with YouTube standards).
4. No longer than 1 minute.
5. Must not deviate from the conclusions of the article.
6. Should be accompanied by a short letter of introduction that provides accepted article's title and/or article number, the author listing of the article, and the author's contact information.

Note: *Transplantation* reserves the right to edit content deemed outside these requirements.

Tips for Videos:

- Slow down your speech and speak up!
- Play the video to make sure it's audible. Reduce background sounds.
- Use data slides or figures to make it interesting.
- Consider what's behind you when filming.
- Avoid holding the phone as it creates a shaky video.
- Get out from behind the computer and film somewhere fun!

Click [here](#) for more information.

ACCEPTED MANUSCRIPTS

PAGE CHARGES

Accepted manuscripts are published with the understanding that the author(s) will pay a charge of \$80 USD per printed page. Invited manuscripts, Letters, and In Briefs are exempt from these charges. Under exceptional circumstances, when no source of grant or other support exists, the author(s) may appeal to the editors at the time of submission to have the page charges waived.

COST OF FIGURES

Color figures submitted in correct digital format will be charged \$100 USD per figure (multiple panels of the same figure constitute 1 figure). Figures not submitted in correct digital format may incur additional charges.

PAGE PROOFS

The journal Production Editor will contact you when page proofs are ready for your review. The figures included on author's proofs are high resolution. Please inform the journal Production Editor immediately if you have any questions concerning the quality of the figures on the proofs. For information regarding proofs, or the status of publication of your accepted manuscript, please contact Jennifer Sollenberger at J.Sollenberger@wolterskluwer.com or 1-410-528-4319.

CHANGES IN CORRESPONDING AUTHOR'S CONTACT INFORMATION

Please give all new information, including email address, to the editorial office and to the publisher. Authors may send this information to Jennifer

Sollenberger at J.Sollenberger@wolterskluwer.com or by fax to 1-443-451-8190. If the journal is unsuccessful in contacting the corresponding author, the author will not receive proofs for approval, and the manuscript may not be published.

CHANGES AT PROOFS

It is expected that the accepted manuscript is indeed the final version, so few changes should be required at the proof stage. The journal will pay for the first 15 edits made to a manuscript at the proof stage. Additional author edits may be charged to the author at \$4 USD per change.

REPRINTS

Ordering printed reprint copies is the responsibility of the authors. You will receive a Reprint Order Form with your page proofs. If your article contains color figures, it is critical you order at that time. If you need a form or want to check on your reprints, please print the Reprints form available at links.lww.com/TP/A864 or contact the Publisher at reprints@lww.com.

Policies

ETHICS

The journal requires all procedures and studies involving human subjects to have been carried out according to the ethical guidelines outlined by [The Transplantation Society](#) and have involved no illegal commercial transactions, the use of organs or other material from executed prisoners, or other unethical practices in obtaining donor organs. A prerequisite for reviewing a manuscript is that the authors' work complies with the [Declaration of Helsinki](#) and the [Declaration of Istanbul](#). *Transplantation* journal adheres to the ethical principles outlined by [COPE \(Committee on Publication Ethics\)](#).

ORIGINALITY

Materials submitted to *Transplantation* must not be under consideration elsewhere or previously published. Doing so is a violation of the policies of the [Committee on Publication Ethics](#) to which the journal belongs. This does not apply to meeting abstracts, which may be submitted in article form. Material that formed part of a student dissertation will be permitted, provided it does not appear in a citable journal.

Transplantation endorses the policies of the [International Committee of Medical Journal Editors](#) regarding overlapping publications.

FINANCIAL SUPPORT AND COMPETING INTERESTS

A financial disclosure section is included in the Copyright Transfer Agreement, which must be completed by each author upon revision. This information is for review by the editors but may be published if relevant to the content of the accepted manuscript.

The primary purpose of the disclosure section is to determine whether authors have received any commercial financial support that could create a conflict of interest. In addition to monetary interests, a potential for conflict of interest can exist whether or not an individual believes that a relationship (such as dual commitments, competing interests, or competing loyalties) affects his or her scientific judgment. Please review [ICMJE Recommendations](#) for reporting conflicts of interest.

AUTHORSHIP AND DISCLOSURES

The journal expects that each person listed as an author has participated sufficiently in the intellectual content, the analysis of data, and/or the writing of the manuscript to take public responsibility for it. Each author must have reviewed the manuscript, believes it represents valid work, and approves it for submission. Moreover, should the editors request the data upon which the manuscript is based, the authors shall produce it.

CHANGES IN AUTHORSHIP

Please note carefully that ANY change in authorship, either adding or removing contributors, after submission must be approved in writing by all authors. This signed letter must be submitted to the editorial office for final determination. There is no form for adding authors.

WITHDRAWAL AFTER ACCEPTANCE

Circumstances may vary as to why a manuscript may need to be withdrawn after acceptance. In any case, the editorial office must be notified immediately.

Please consult the following sites for additional information:

- <http://www.edoriumjournals.com/manuscript-withdrawal-policy-edorium-journals.php>
- <http://www.edition.com/insights/unethical-withdrawal-of-a-manuscript-for-submission-to-a-higher-impact-factor-journal>

APPEALS

If the authors of a submission do not agree with the Editor-in-Chief's decision regarding their paper, they may submit an appeals letter via email to the editorial office. In their rebuttal, they must specifically address the concerns raised in the final decision letter along with their reasoning as to why it should be reconsidered. This appeal should be made within 30 days of receiving the final decision. The decision of the Editor-in-Chief is final. No other manuscript materials should be sent unless invited to do so by the editor.

PERMISSIONS

Figures or tables that are adapted or based on another source may require permissions. It is the responsibility of the author to obtain permissions and supply proof of permission with the manuscript. Proof of permission can be provided in the form of a letter or an email from the source specifying permission to reuse the content.

More detail regarding permissions can be found [here](#).

Data registries are copyrighted to the organization that published them. Reproducing content from a data registry may require permissions. It is the author's responsibility to obtain permission where necessary and make sure their sources are properly documented.

PATIENT CONSENT FORMS

Eye bars are not sufficient to disguise identity. Please supply a copy of the signed permission form used by the investigator to obtain permission to use the patient's image. *Transplantation* does not have a form for this purpose and will accept any legal form that was used to obtain the patient's permission. Please note these forms are not published but must be available for review.

ANIMAL CARE PROTOCOLS

Studies involving the use of animals must be approved by the institutional animal care committee where the studies were performed and evidence for that approval provided. Please consider the [ARRIVE guidelines](#) for information on best practice for such studies. See Materials and Methods, above, for more information.

RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

All clinical investigators undertaking human subjects research must abide by the [Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects](#) outlined in the Declaration of Helsinki, and adopted in October 2000 by the World Medical Association. Clinical studies not meeting the Declaration of Helsinki criteria will not be considered for publication. If published research is subsequently found to be noncompliant, it will be retracted. See Materials and Methods, above, for more information.

REPORTING RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Registration of Clinical Trials is an essential requirement for publication of clinical trials in *Transplantation*. On the title page of your manuscript, provide the name of the trial registry and the registration number/identifier of the trial.

Acceptable web-based clinical trial registries include the following:

- [EudraCT](#) - EU trials
- [ClinicalTrials.gov](#) - US trials
- [Current Controlled Trials](#)
- [WHO International Trial Registry Network](#)

- [Australian & New Zealand Clinical Trials Registry](#)
- Any publicly available primary registry of clinical trials

Reports of randomized clinical trials should follow the recommendations given in the [Consolidated Standards of Reported Trials \(CONSORT\)](#) statement. In brief, this statement comprises a checklist and flow diagram to help improve the quality of reports of randomized controlled trials and offers a standard way for researchers to report trials. Include both the checklist and the flow diagram in your submission.

OPTIONAL REPORTING GUIDELINES

The following resources may be helpful to authors:

- [PRISMA](#) - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- [STROBE](#) - Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
- [STREGA](#) - Strengthening the Reporting of Genetic Associations

QUALITATIVE RESEARCH

Qualitative research provides in-depth insights about people's values, attitudes, beliefs, and experiences. Qualitative methodology informs approaches to data collection and analysis, and includes grounded theory, ethnography, and phenomenology. Open-ended interviews and focus groups are commonly used to collect data. Authors are advised to follow the [COREQ guidelines](#) for reporting primary qualitative research.

Systematic review and/or synthesis of primary qualitative studies can provide a broader understanding of people's perspectives across different healthcare contexts. Methodologies for synthesis of qualitative research include thematic synthesis, meta-ethnography and critical interpretive synthesis. Authors can refer to the [ENTREQ statement](#) for more information.

ENGLISH LANGUAGE ASSISTANCE

Appropriate use of the English language is a requirement for publication in *Transplantation*. Authors who have difficulty in writing in English may seek assistance with grammar and style to improve the clarity of their manuscript. [Editage](#), a partner of Wolters Kluwer, has multiple editing services available for manuscript preparation. Please note that this does not guarantee acceptance of a manuscript for publication.

TRANSPLANTATION DIRECT

ONLINE-ONLY PUBLICATION - OPEN ACCESS

The editors may determine that a manuscript initially submitted to *Transplantation* may be more suitable for publication in *Transplantation Direct* (TXD). The editors will offer to transfer the submission to TXD for further consideration. Please visit:

<http://www.transplantationdirect.com>

SUPPLEMENTS AND COLLOQUIA

A separate guide for authors interested in proposing Colloquia and Featured Supplements for the journal is available [here](#).

OPEN ACCESS

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

The article processing charge (APC) is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by the author, funding agency or institution. Payment must be processed for the article to be published open access. For a list of journals and pricing please visit our [Wolters Kluwer Open Health Journals page](#).

AUTHORS RETAIN COPYRIGHT

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant Wolters Kluwer an exclusive license to publish the article and the article is made available under the terms of a Creative Commons user license. Please visit our [Open Access Publication Process page](#) for more information.

CREATIVE COMMONS LICENSE

Open access articles are freely available to read, download, and share from the time of publication under the terms of the [Creative Commons License Attribution-NonCommercial No Derivative \(CC BY-NC-ND\) license](#). This license does not permit reuse for any commercial purposes nor does it cover the reuse or modification of individual elements of the work (such as figures, tables, etc.) in the creation of derivative works without specific permission.

COMPLIANCE WITH FUNDER MANDATED OPEN ACCESS POLICIES

An author whose work is funded by an organization that mandates the use of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\) license](#) is able to meet that requirement through the available open access license for approved funders. Information about the approved funders can be found here: <http://www.wkopenhealth.com/inst-fund.php>

FAQ FOR OPEN ACCESS

<http://www.wkopenhealth.com/openaccessfaq.php>

Contact Us

The editorial office is pleased to answer any questions you may have about preparing your manuscript in accordance with our guidelines.

Email: editorialoffice@journal.tts.org

Submit a manuscript: www.editorialmanager.com/tpa

Read the journal online: www.transplantjournal.com

[YouTube](#)

[Facebook](#)

[Twitter](#)

[LinkedIn](#)