

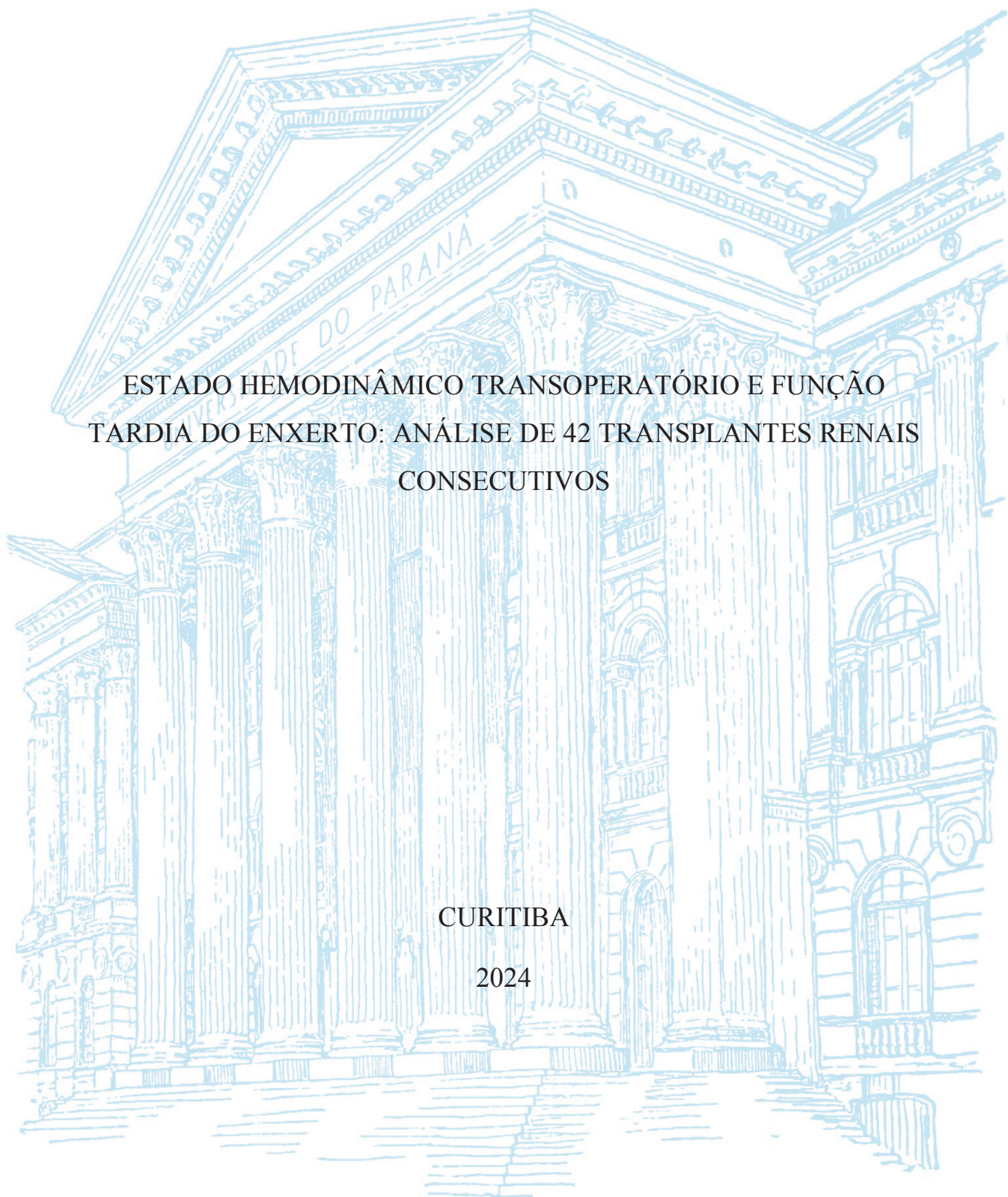
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPÃO

ESTADO HEMODINÂMICO TRANSOPERATÓRIO E FUNÇÃO
TARDIA DO ENXERTO: ANÁLISE DE 42 TRANSPLANTES RENAIIS
CONSECUTIVOS

CURITIBA

2024



BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPÃO

ESTADO HEMODINÂMICO TRANSOPERATÓRIO E FUNÇÃO
TARDIA DO ENXERTO: ANÁLISE DE 42 TRANSPLANTES RENAIIS
CONSECUTIVOS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Fraga
Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Meyer

CURITIBA

2024

P644 Pimpão, Bruno de Figueiredo
Estado hemodinâmico transoperatório e função tardia do enxerto: análise de 42 transplantes renais consecutivos [recurso eletrônico] / Bruno de Figueiredo Pimpão. – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Fraga

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Meyer

1. Transplante Renal. 2. Função retardada do enxerto. 3. Fatores de risco. 4. Fenômenos hemodinâmicos. I. Fraga, Rogério de. II. Meyer, Fernando. III. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA
CIRÚRGICA) - 40001016018P0


TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPÃO intitulada: ESTADO HEMODINÂMICO TRANSOPERATÓRIO E FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO: ANÁLISE DE 42 TRANSPLANTES RENAIIS CONSECUTIVOS, sob orientação do Prof. Dr. ROGERIO DE FRAGA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 05 de Abril de 2024.


ROGERIO DE FRAGA
Presidente de Banca Examinadora


ANDRÉ MATOS DE OLIVEIRA
Avaliador Externo (PONTEFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)


LUIZ SÉRGIO SANTOS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me guiar e abençoar.

Aos meus pais, Marco Aurélio Pimpão e Giselle Pimpão pelo apoio incondicional de sempre.

À minha esposa Andressa Pimpão, por realmente ser minha outra metade.

Aos meus dois filhos, Bernardo e Henrique Pimpão, pela felicidade extrema que me proporcionam.

Ao professor Rogério de Fraga, que de orientador passou à amigo e mentor. Sua busca pelo “fazer a diferença”, contagiou.

Ao professor Fernando Meyer, que sempre foi uma grande referência. Abriu-me portas. Hoje, meu grande amigo, continua inspirando gerações.

À equipe de Transplante Renal do Hospital Universitário Cajuru, que de maneira direta e indireta contribuiu com a realização deste trabalho. Em especial a Dra. Silvia Hokazono, pelo seu incentivo e contribuição científica.

Aos residentes de Urologia do Hospital Universitário Cajuru, que nos ajudam nas cirurgias e mantém o banco de dados atualizado. Tiago Ruani, Vital Burko, Lucas Chrun e Amanda Rocco.

À Escola de Medicina da PUC-PR e ao Hospital Universitário Cajuru, por proporcionarem minha graduação e seguirem estimulando meu academicismo.

À Universidade Federal do Paraná, por me dar a honra de cursar tão conceituado programa de pós-graduação.

EPÍGRAFE

“Faça ao mundo, mais do que o mundo faz a você”

(Henry Ford)

RESUMO

Objetivo: Avaliar a correlação entre o estado hemodinâmico transoperatório e o desenvolvimento da função tardia do enxerto (FTE) em pacientes submetidos a transplante renal. **Métodos:** Foram analisados 42 transplantes renais consecutivos entre maio de 2021 e maio de 2022 em um Hospital Universitário. Quatro tipos de variáveis foram estudadas. Variáveis relacionadas ao receptor: idade, sexo, raça, tipo de diálise, tempo de diálise antes do transplante e diurese residual. Variáveis relacionadas ao doador: idade, nível de creatinina sérica, causa do óbito, raça, lateralidade do rim (rim direito ou esquerdo), solução de perfusão utilizada e *Kidney Donor Profile Index* (KDPI). Variáveis cirúrgicas: Tempo de isquemia fria (TIF), multiplicidade vascular, cirurgião, duração da cirurgia e pressão arterial durante o procedimento. Variáveis imunológicas: Painéis Reativos de Anticorpos (PRA), número de incompatibilidades de Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e necessidade de terapia de indução com timoglobulina (GAT). **Resultados:** A incidência de FTE foi de 56,8%. Em análise univariada, os fatores relacionados significativos foram: tipo de diálise (hemodiálise) ($p=0,004$) e ausência de diurese residual ($p=0,011$) no receptor renal. Entre os doadores, apenas a lateralidade do rim (rim direito) foi estatisticamente significativa ($p=0,005$). O tempo de isquemia fria maior que 24 horas ($p=0,022$), pressão arterial sistólica (PAS) menor que 130 mmHg na reperfusão ($p<0,001$), pressão arterial média (PAM) menor que 80 mmHg na reperfusão ($p<0,001$), e a média das PAMs pós-reperfusão ($p=0,049$) foram os fatores cirúrgicos significativos. Dentre os fatores imunológicos, apenas o uso de GAT foi significativo para FTE ($p=0,036$). Apenas PAM < 80 mmHg ($p=0,004$) e PAS < 130 mmHg ($p=0,005$) após a reperfusão renal, foram fatores de risco independentes para FTE. **Conclusão:** Em nosso estudo, a ótima perfusão renal, evitando a queda da pressão arterial no transoperatório, principalmente após a reperfusão renal, mostrou-se fundamental para o funcionamento imediato do rim.

Descritores: Transplante Renal. Função Retardada do Enxerto. Fatores de Risco. Fenômenos Hemodinâmicos.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the correlation between transoperative hemodynamic status and development of delayed graft function (DGF) in patients undergoing kidney transplantation. **Methods:** We analyzed 42 consecutive renal transplants between May 2021 and May 2022 in a University Hospital. Four kinds of variables were assessed. Recipients variables: age, gender, race, type of dialysis, dialysis time before transplantation and residual diuresis. Donor variables: age, serum creatinine level, death cause, race, laterality of the kidney (right or left kidney), perfusion solution and *Kidney Donor Profile Index* (KDPI). Surgical variables: cold Ischemia time (CIT), vascular multiplicity, the surgeon, duration of surgery and blood pressure during the procedure. Immunological variables: Panel Reactive Antibodies (PRA), Human Leucocyte Antigen (HLA) mismatches and the need of induction therapy with antithymocyte globulin (ATG). **Results:** The incidence of DGF was 56,8%. In univariate analysis, regarding recipient's factors, type of dialysis (hemodialysis) ($p=0.004$) and absence of residual diuresis ($p=0.011$) were significant on the development of DGF. Among the donors, only the laterality of the kidney (right kidney) was statistically significant ($p=0.005$). The cold ischemia time higher than 24 hours ($p=0.022$), systolic blood pressure (SBP) less than 130 mmHg at reperfusion ($p<0.001$), Mean Arterial Pressure (MAP) less than 80 mmHg at the reperfusion ($p<0.001$), and mean MAP post-reperfusion ($p=0.049$) were the significant surgical factors for DGF. Among immunological factors, the patients that received ATG as induction therapy more frequently developed DGF ($p=0.036$). Only MAP < 80 mmHg ($p=0.004$) and SBP < 130 mmHg ($p=0.005$) after reperfusion, were independent risk factors for DGF. **Conclusion:** In this survey, optimal renal perfusion, avoiding fall in blood pressure in the transoperative period, especially after graft reperfusion, is crucial for the immediate functioning of the kidney.

Keywords: Kidney Transplantation. Delayed Graft Function. Risk Factors. Hemodynamics.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos;

ATP: Adenosina Trifosfato;

AVC: Acidente Vásculo Cerebral;

DP: Diálise Peritoneal;

DRC: Doença Renal Crônica;

FIE: Função Imediata do Enxerto;

FTE: Função Tardia do Enxerto;

GAT: Globulina Antitimócito

HD: Hemodiálise;

HLA: Antígeno Leucocitário Humano;

IMC: Índice de Massa Corpórea;

KDPI: *Kidney Donor Profile Index*;

PAM: Pressão Arterial Média;

PAS: Pressão Arterial Sistólica;

PRA: Painel Reativo de Anticorpos;

PVC: Pressão Venosa Central

STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TCE: Trauma Crânio Encefálico;

TIF: Tempo de Isquemia Fria;

TIQ: Tempo de Isquemia Quente;

TRS: Terapia Renal Substitutiva;

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição Demográfica e Dados Operatórios

n=37

Receptores	
Idade (Anos)	49,5 (20-75)
Gênero Masculino	61,5%
Raça Branca	71,8%
Tipo de Diálise	
Diálise Peritoneal (DP)	34,2%
Hemodiálise (HD)	55,3%
Pré-emptivo	10,5%
Doença de Base	
Diabetes	36,9%
Hipertensão	21,1%
Glomerulonefrite	21,1%
Outros	21,1%
Tempo de diálise antes do transplante (Meses)	18,5 (1-50)
Diurese Residual	84,2%
Doadores	
Idade (Anos)	44 (10-65)
Creatinina (mg/dL)	0,91 (0,3-1,8)
Raça Branca	76,3%
Causa da morte cerebral	
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	51,4%
Trauma Crânio-encefálico (TCE)	39,5%
Outros	9,2%
Rim Direito	45,9%
Solução de Perfusão	
Custodiol [®]	86,5%
Euro-Collins [®]	4,5%
IGL-1 [®]	9,0%
<i>Kidney Donor Profile Index (KDPI)</i>	46% (4-83%)
Cirurgia	
Tempo de Isquemia Fria (TIF) (minutos)	1217 (768-2110)
Multiplicidade Vascular	32,4%
Cirurgião	
A	13,5%
B	43,2%
C	29,8%
D	13,5%
Tempo Cirúrgico (minutos)	228 (165-300)
Pressão Arterial Sistólica (PAS) Basal (mmHg)	165 (104-252)
PAS após a Reperusão (mmHg)	122 (70-155)
Pressão Arterial Média (PAM) Basal (mmHg)	115 (69-170)
PAM após Reperusão (mmHg)	86 (50-108)
Função Tardia do Enxerto (FTE)	56,8%
Imunidade	
Painel Reativo de Anticorpos (PRA)	11% (0-92%)
Número de Incompatibilidades de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA)	3,76 (1-5)
Globulina Anti-timócito (GAT)	23,1%

Tabela 2. Análise Univariada de Fatores de Risco para Função Tardia do Enxerto

	FIE (n=16)	FTE (n=21)	Teste	p Valor
Fatores do Receptor				
Idade (anos)	53,18 ± 15,65	45,95 ± 16,17	T-Student	0,09
Gênero Masculino	8 (50%)	7 (33,3%)	Qui-Quadrado	0,306
Raça Branca	11 (73,3%)	15 (71,4%)	Qui-Quadrado	0,571
Tipo de Diálise (DP\HD\Pré-emptivo)	7\4\4	4\17\0	Qui-Quadrado	0,004
Tempo de diálise antes do transplante (Meses)	15,57 ± 15,90	20,57 ± 15,14	Mann-Whitney	0,351
Diurese Residual	15 (93,7%)	15 (71,4%)	Qui-Quadrado	0,011
Fatores do Doador				
Idade (Anos)	38,78 ± 16,42	47,14 ± 14,59	Mann-Whitney	0,162
Creatinina (mg/dL)	0,90 ± 0,25	0,88 ± 0,33	T-Student	0,141
Raça Branca	12 (85,7%)	16 (76,1%)	Qui-Quadrado	0,192
Causa da morte cerebral (AVC\TCE\Outros)	2\8\3	13\7\1	Qui-Quadrado	0,119
Rim Direito	3 (21,4%)	14 (66,6%)	Qui-Quadrado	0,005
Solução de Perfusão (Custodiol\Eurocolins\IGL-1)	8\1\0	10\0\2	Qui-Quadrado	0,266
KDPI	35,9 ± 30,88	53,65 ± 25,14	Mann-Whitney	0,156
Fatores Cirúrgicos				
TIF > 24h	4 (33,3%)	9 (75%)	Qui-Quadrado	0,022
TIF (minutos)	1160,83 ± 495,07	1283,42 ± 451,42	Mann-Whitney	0,244
Cirurgião (A\B\C\D)	3\4\5\2	2\10\6\3	Qui-Quadrado	0,263
Multiplicidade Vascular	5 (35,7%)	7 (33,3%)	Qui-Quadrado	0,172
Tempo Cirúrgico (minutos)	221,79 ± 36,82	236,25 ± 40,43	T-Student	0,157
PAS < 130 mmHg na reperfusão	3 (21,4%)	15 (83,3%)	Qui-Quadrado	< 0,001
PAM < 80 mmHg na reperfusão	1 (7,1%)	11 (61,1%)	Qui-Quadrado	< 0,001
PAS na reperfusão (mmHg)	133,07 ± 15,80	114,61 ± 17,65	T-Student	0,002
Média da PAM após reperfusão (mmHg)	91,05 ± 9,45	84,53 ± 11,31	T-Student	0,049
Fatores Imunológicos				
PRA	15 ± 31,57	5 ± 18,50	Mann-Whitney	0,35
Número de Incompatibilidades HLA	3,66 ± 1,23	3,85 ± 1,15	Mann-Whitney	0,776
GAT	1 (6,2%)	7 (33,3%)	Qui-Quadrado	0,036

Tabela 3. Análise Multivariada de Fatores de Risco para Função Tardia do Enxerto –
Regressão Logística Multinomial

	Qui-Quadrado	Valor Beta	Valor <i>p</i>
PAM < 80 mmHg na reperfusão	8,344	-43,688	0,004
PAS < 130 mmHg na reperfusão	8,052	-22,468	0,005
GAT	3,833	20,733	0,05
Média da PAM após reperfusão (mmHg)	1,743	-0,218	0,187
TIF > 24h	0,622	-1,753	0,43
Diurese Residual	0	2,516	0,996

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 DO TRANSPLANTE RENAL.....	15
1.2 DA FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO.....	16
1.3 DA HIPOTENSÃO E SUA RELAÇÃO COM FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO.....	18
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
2.1 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO, PACIENTES E IMUNOSUPRESSÃO	19
2.2 FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO	20
2.3 VARIÁVEIS	20
2.4 ANÁLISE HEMODINÂMICA.....	20
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
3. ARTIGO	22
4. CONCLUSÃO.....	40
5. REFERÊNCIAS.....	41
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	44
ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	47
APÊNDICE 1 - AUTORIZAÇÃO COMITÊ CIENTÍFICO.....	51
APÊNDICE 2 - AUTORIZAÇÃO HOSPITALAR PARA PESQUISA CIENTÍFICA.....	52
APÊNDICE 3 - PARECER INSTITUCIONAL.....	53
APÊNDICE 4 - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE	54
APÊNDICE 5 - TERMO DE COMPROMISSO NO USO DE DADOS	58

1. INTRODUÇÃO

1.1 DO TRANSPLANTE RENAL E SUA IMPORTÂNCIA

De acordo com informações da Sociedade Brasileira de Nefrologia, um em cada dez brasileiros sofre de doenças renais. No Brasil, estima-se que mais de 10 milhões possuem doença renal crônica (DRC) e, no mundo, esse índice chega a 850 milhões de pessoas. Segundo o último censo de 2021, o total estimado de pacientes que faziam hemodiálise no país era de 148.363 pessoas. O número de óbitos de pacientes em diálise, neste ano, foi de 33.101, perfazendo uma mortalidade de 22%. Em contraste, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, em 2022, a mortalidade dos pacientes no primeiro ano após transplante renal de doador falecido foi de 8%, justificando e encorajando esta modalidade de terapia renal substitutiva (TRS).¹

O transplante renal é o tratamento de eleição para os pacientes com DRC em fase terminal. Está associado a uma melhor qualidade de vida, maior sobrevida, além de apresentar uma melhor relação custo/benefício quando comparado à pacientes em diálise. A fila por esse procedimento ocupa o primeiro lugar no ranking, com mais de 30 mil pacientes à espera do órgão.¹

No Brasil, segundo a ABTO, foram realizados 3.397 transplantes renais em 2007 e em 2022, 5.306, o que representa um aumento de 57%. Por outro lado, o número de pacientes em diálise aumentou de 73.605 para 148.363, ou seja, um aumento de mais de 100%. Conclui-se que o aumento do número de pacientes em TRS aptos ao procedimento não foi acompanhado pelo aumento do número de transplantes, isto é, estamos transplantando menos do que deveríamos. Por que?¹

Existem algumas dificuldades de acesso à esta modalidade. O desconhecimento da modalidade, a dificuldade em acessar o serviço transplantador e o receio às complicações, são os principais entraves. de Sandes et al, demonstraram que o desconhecimento à modalidade com 16%, dificuldade de acesso e transporte com 21% e receio de complicações com 38%, foram os fatores que mais influenciaram na decisão de fazer o transplante.^{2,3}

No universo das complicações, a função tardia do enxerto (FTE) merece atenção especial. É uma complicação comum, que leva a um aumento do risco de rejeição aguda

e a uma menor sobrevida do enxerto em médio e longo prazo. Além disso, está associada a um tempo de hospitalização prolongado e um aumento do custo global. É razoável que façamos um esforço para minimizar este processo, uma vez que a longevidade do enxerto e a sobrevida do paciente estão diretamente relacionadas à tal variável.⁴⁻⁸

1.2 DA FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO

A FTE pode ser compreendida como uma manifestação clínica cujo mecanismo histológico é a necrose tubular aguda e o mecanismo fisiopatológico é a lesão por isquemia-reperfusão.⁹

A lesão por isquemia-reperfusão ocorre quando há um desequilíbrio entre demanda e fornecimento de oxigênio e glicose, seguida de reperfusão do órgão. A isquemia força as células a manterem um metabolismo anaeróbio para produção de adenosina trifosfato (ATP), o que causa acidose celular. A depleção de ATP é seguida por eventos que alteram toda a homeostase tubular, como a sobrecarga citoplasmática de cálcio, ativação de proteases, fosfolipases e caspases, acúmulo de hipoxantina e espécies reativas de oxigênio. Em nível mitocondrial, a depleção de ATP causa a interrupção do transporte de íons por bombas ATP dependentes, levando a edema mitocondrial e rotura da membrana externa, com liberação de proteínas intermembranas, que causa uma cascata de secreção de quimiocinas pro inflamatórias. Uma manifestação inicial é a perda de polaridade das células tubulares, com diminuição da reabsorção de sódio e água, ativando o *feedback* túbulo-glomerular, induzindo a vasoconstrição da arteríola aferente. A vasoconstrição, associada à oclusão dos vasos por leucócitos, e à ativação da cascata de coagulação, resultam em comprometimento da microcirculação e isquemia, especialmente da medula renal. A reperfusão do órgão isquêmico resulta em inflamação e dano oxidativo. No início da reperfusão, a circulação cortical é reestabelecida, mas na porção mais distal da medula a hipoperfusão persiste, e é caracterizada pela congestão de capilares peritubulares, que tem aumento da permeabilidade e da expressão de moléculas de adesão de *toll likes receptors*, quimiocinas, e ainda, receptores do complemento. Esses eventos culminam em resposta inflamatória e justificam o aumento do risco de rejeição na presença de lesão por isquemia-reperfusão.^{10,11}

Não há consenso na literatura sobre a definição de FTE. Em 2016, Decruyenaere e cols. compararam e avaliaram 22 definições diferentes de FTE em uma coorte de 7 anos. Tais definições foram separadas de acordo com os seguintes critérios: necessidade de

diálise, débito urinário e/ou creatinina sérica ou a combinação de necessidade de diálise com o nível de creatinina sérica. Para as diversas definições, foram encontradas diferentes sensibilidades e especificidades, sendo que as definições com critérios combinados tiveram maior sensibilidade e conseguiram detectar maior número de receptores em risco de falência do enxerto. Mallon e cols. compararam 10 definições muito utilizadas de FTE e concluíram que nenhuma definição era superior à outra em prever falência do enxerto; desta forma, estes autores concluem que a definição mais simples, baseada na necessidade de diálise na primeira semana pós transplante, seria a mais adequada.^{12,13}

A incidência de FTE no Brasil é muito variada, com relatos de 29% em alguns centros, até 87% em outros. A média brasileira atingiu 54% em um estudo multicêntrico recente. Números muito acima de outros países, como a Bélgica, relatando uma incidência de 15%, a Austrália, 25% e os Estados Unidos, 30%. A falta de uniformidade na definição de FTE explica em parte tal discrepância, mas certamente, existe um ponto de atenção aí. A justificativa da extensão continental do nosso país, cai por terra, quando confrontamos nossa incidência de FTE com países como Estados Unidos e China.¹⁴⁻¹⁶

Muitos fatores estão associados à FTE. Fatores do doador: sexo feminino, idade, Índice de Massa Corporal (IMC), doação após morte cardíaca, raça negra, aumento da creatinina sérica, causa do óbito, diabetes, hipertensão, além dos cuidados gerais do potencial doador na terapia intensiva. Fatores dos receptores: sexo masculino, raça negra, IMC, re-transplante, diabetes, duração e tipo de diálise e diurese residual. Fatores cirúrgicos: tempo de isquemia fria (TIF), tempo de isquemia quente (TIQ), pressão arterial após a reperfusão renal, líquido e volume utilizado para expansão volêmica, uso de droga vasoativa, líquido de perfusão utilizado e uso de máquina de perfusão dinâmica. Por fim, fatores imunológicos: número de incompatibilidades de antígenos leucocitários humanos (HLA), Painel de Reatividade de Anticorpos (PRA) e uso de timoglobulina (GAT).¹⁶⁻¹⁹

Nem todos os fatores de risco para FTE são modificáveis. Neste contexto, precisamos estar atentos aos fatores que podem ser modificados, como por exemplo: o tempo de diálise prévio ao transplante, tempo de isquemia fria, controle hemodinâmico trans e pós-operatório, cuidados intensivos com o potencial doador, uso da máquina de perfusão dinâmica e líquido para perfusão. Estas são variáveis-chave, pois podemos realizar intervenções e mudar o prognóstico do nosso paciente.

A importância clínica da FTE é clara: facilita processos infecciosos, requer diálise e favorece episódios de rejeição aguda. Além disso, em casos de FTE prolongada pode ser deflagrada a nefropatia crônica do enxerto, que é uma das maiores causas de perda de enxerto no primeiro ano após transplante.²⁰

Neste estudo, optamos por dar ênfase ao controle hemodinâmico transoperatório, por se tratar de um fator de risco modificável, que já foi apontado por outros estudos como preditor de FTE e permanece muito pouco explorado.

1.3 DA HIPOTENSÃO E SUA RELAÇÃO COM FTE

A hipoperfusão medular após a reperfusão renal tende a ser intensificada em uma situação de hipotensão, sendo assim, favorece a cascata da lesão por isquemia-reperfusão. Este seria o raciocínio por trás da hipotensão versus FTE. Porém, existem evidências inconclusivas de como fatores hemodinâmicos estão associados à FTE. Função imediata do enxerto (FIE), foi descrita quando a PAM era superior a 70 mmHg, porém em outro estudo valores abaixo de 108 mmHg foram descritos como preditor de FTE, isto é, uma grande variação.^{19, 21-25}

Nesta conjuntura, caberia um alvo mais bem definido para PAM após reperfusão? Poucos são os estudos que demonstram a associação entre hipotensão e FTE. Apesar de diferentes metodologias e diferentes variáveis analisadas, nenhum falhou em demonstrar tal associação.^{19, 21-25}

Discute-se qual maneira é a melhor para fazer o monitoramento hemodinâmico. A pressão venosa central (PVC) e pressão arterial média (PAM) foram analisadas em alguns estudos e a PAM mostrou uma relação mais linear com o desenvolvimento de FTE quando comparada à PVC. Valores entre 7-14 mmHg para PVC são relatados como bom prognóstico, porém ausência de relação da PVC com FTE, também foi documentado. Já com a PAM após a reperfusão renal, apesar de poucos estudos, foi consensual sua relação com FTE.²¹⁻²⁵

Não somente a PAM após a reperfusão foi associada à FTE, mas também, a hipotensão nas primeiras 24 horas, sugerindo que os mesmos cuidados do transoperatório devem ser estendidos ao primeiro dia pós-operatório. Toth e cols. demonstraram em seu estudo, que a baixa PAM antes da reperfusão também estava associada a FTE, indicando

uma relevância da PAM não somente após a reperfusão, mas também, durante todo o procedimento cirúrgico.²¹⁻²⁵

Levando em conta a importância da função imediata do enxerto e do seu forte impacto em curto, médio e longo prazo; considerando ser uma área pouco estudada e com algumas controvérsias a serem esclarecidas; e principalmente por ser uma variável modificável, escolhemos este tema para uma revisão e para relatar nossa experiência.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo caso-controle, retrospectivo foi aprovado pelo comitê de ética local, na Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil (número de aprovação 5.577.570). O artigo foi delineado de acordo com as Iniciativas para Fortalecer o Relato de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE), usando a lista de verificação sugestiva para estudos epidemiológicos de caso-controle.²⁶

Analisamos 42 transplantes renais consecutivos entre maio de 2021 e maio de 2022. Foram excluídos cinco procedimentos (duas trombozes venosas ao terceiro dia, ambas do mesmo doador cadavérico, uma morte por evento agudo coronário e dois transplantes de doador vivo). O tamanho da amostra não foi calculado devido ao desenho retrospectivo do estudo.

2.1 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO, PACIENTES E IMUNOSUPRESSÃO

Os procedimentos foram realizados por apenas quatro diferentes cirurgiões. Todos os pacientes receberam metilprednisolona no intraoperatório, seguido de imunossupressão oral tripla com prednisona, ácido micofenólico e tacrolimus alvo para 5-8 ng/dl. Nove pacientes, com risco aumentado de rejeição, receberam GAT antes da reperfusão renal.

2.2 FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO

A FTE foi definida pela falha da redução da creatinina em 50% na primeira semana, e/ou pela necessidade de diálise na primeira semana (excluiu-se casos de necessidade diálise no primeiro dia pós-operatório para ajustar hipervolemia e/ou hipercalemia). Apenas dois casos foram considerados FTE por ausência de queda de creatinina em 50% na primeira semana e concomitantemente não necessitaram de diálise.

2.3 VARIÁVEIS

Quatro tipos de variáveis foram analisadas. 1. Variáveis do receptor: idade, sexo, raça, tipo de diálise, tempo de diálise antes do transplante e diurese residual. 2. Variáveis do doador: idade, nível de creatinina sérica, raça, causa do óbito, lateralidade do rim (rim direito ou esquerdo), solução de perfusão e *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) (calculado em <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculator/kdpi-calculator>). 3. Variáveis cirúrgicas: TIF, o cirurgião, multiplicidade vascular, duração da cirurgia e a pressão arterial durante o procedimento. 4. Variáveis imunológicas: PRA, número de incompatibilidades de HLA e necessidade de terapia de indução com GAT.

Receptor	Doador	Cirúrgicas	Imunológicas
Idade	Idade	TIF	PRA
Sexo	Creatinina	Cirurgião	Incompatibilidade HLA
Raça	Raça	Multiplicidade Vascular	GAT
Tipo de Diálise	Causa do Óbito	Tempo de Cirurgia	
Tempo de diálise	Lateralidade	Pressão Arterial	
Diurese Residual	Solução de Perfusão		
	KDPI		

2.4 ANÁLISE HEMODINÂMICA

A pressão arterial foi avaliada por um cateter arterial periférico de demora e cuidadosamente anotada em uma ficha manuscrita a cada 15 minutos durante a cirurgia (Fig. 1). Incluímos na nossa avaliação tanto a pressão arterial sistólica (PAS) como a

PAM. A PAM foi calculada como: (pressão arterial diastólica) + 1/3 (pressão arterial sistólica - pressão arterial diastólica). A PAM média após a reperfusão foi calculada por uma média simples das PAMs anotadas nas fichas manuscritas.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dicotomizou-se a corte em dois grupos: grupo FTE e grupo FIE (grupo controle). Primeiramente foi aplicado o teste de *Komogorov-Smirnov* para verificar a normalidade das variáveis contínuas. O teste *T de Student* foi utilizado para variáveis contínuas paramétricas, e o teste de *Mann-Whitney* para variáveis contínuas não paramétricas. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. Por fim, efetuou-se uma análise multivariada através de uma regressão logística multinomial. Os principais parâmetros que demonstraram significância em análise univariada foram incluídos na análise multivariada.

A análise estatística foi feita através do programa *SPSS Statistics*[®], versão 28.0.1.1 (*IBM corp, Armonk, New York*). Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

3. ARTIGO

Os dados da presente dissertação foram publicados na revista científica *Brazilian Journal of Transplantation* (fator de impacto: 0,992 pela Scielo, 2020), em maio de 2023 sob a seguinte citação:

Pimpao BF, Hokazono SR, Ruani TO, Santos VB, Meyer F, Fraga R. Transoperative Hemodynamic Status and Delayed Graft Function: Analysis of 42 Consecutive Renal Transplantation. BJT. 2023.26 (01): e1523. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.494_ENG

TRANSOPERATIVE HEMODYNAMIC STATUS AND DELAYED GRAFT FUNCTION: ANALYSIS OF 42 CONSECUTIVE RENAL TRANSPLANTATION

Bruno de Figueiredo Pimpão ^{1,2}, Silvia Regina Hokazono ², Tiago Ormelez Ruani ³, Vital Burko Santos ³, Fernando Meyer ⁴, Rogério de Fraga ^{4,5}

- ¹ Urology Department – Cajuru University Hospital – PUC-PR, Curitiba, Brazil
- ² Kidney Transplant Department - Cajuru University Hospital – PUC-PR, Brazil
- ³ Urology Resident - Cajuru University Hospital – PUC-PR, Curitiba, Brazil
- ⁴ School of Medicine Teacher – PUC-PR, Curitiba, Brazil.
- ⁵ Surgery Department – Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil.

Corresponding Author:

Dr. Bruno de Figueiredo Pimpão

ORCID 0009-0006-9639-5028

Cajuru University Hospital

Av. São José, 300 – Urology Department

CEP 80050-350

Curitiba, Paraná, Brazil

E-mail: brunopimpao@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Evaluate the correlation between transoperative hemodynamic status and development of delayed graft function (DGF) in patients undergoing kidney transplantation. **Methods:** We analyzed 42 consecutive renal transplants between may 2021 and may 2022 in a University Hospital. Four kinds of variables were assessed. Recipients variables: age, gender, race, type of dialysis, dialysis time before transplantation and residual diuresis. Donor variables: age, serum creatinine level, death cause, race, laterality of the kidney (right or left kidney), perfusion solution and Kidney Donor Profile Index (KDPI). Surgical variables: cold Ischemia time (CIT), vascular multiplicity, the surgeon, duration of surgery and blood pressure during the procedure. Immunological variables: Panel reactive antibodies (PRA), Human Leucocyte Antigen (HLA) mismatches and the need of induction therapy with antithymocyte globulin. **Results:** In univariate analysis, regarding recipient's factors, type of dialysis (hemodialysis) ($p=0,004$) and absence of residual diuresis ($p=0,011$) were significant on the development of DGF. Among the donors, only the laterality of the kidney (right kidney) was statistically significant ($p=0,005$). The CIT higher than 24 hours ($p=0,022$), systolic blood pressure (SBP) less than 130 mmHg at reperfusion ($p<0,001$), Mean Arterial Pressure (MAP) less than 80 mmHg at the reperfusion ($p<0,001$), and mean MAP post-reperfusion ($p=0,049$) were the significant surgical factors. Among immunological factors, the patients that received antithymocyte globulin as induction therapy developed DGF ($p=0,036$). Only MAP < 80 mmHg ($p=0,004$) and SBP < 130 mmHg ($p=0,005$) after reperfusion, were independent risk factors for DGF. **Conclusion:** In this survey, optimal renal perfusion, avoiding fall in blood pressure in the transoperative period, especially after graft reperfusion, is crucial for the immediate functioning of the kidney.

Keywords: Kidney Transplantation, Delayed Graft Function, Risk Factors, Hemodynamics

INTRODUCTION

Kidney Transplantation is the treatment of choice in patients with end-stage renal disease. It is associated with better quality of life, better cost/benefit ratio, and possibly longer survival. The delayed graft function (DGF) is a common complication, and it leads to an increased risk of acute rejection and lower graft survival. In addition, it is associated to prolonged hospitalization time, cost increase and poorer results in long term. Is reasonable that we make effort to minimize this process, since graft longevity and patient survival are directly attached with its occurrence. ¹⁻⁵

The incidence of DGF varies across different regions in the world. United States reports 30%, European centers 30-35%. In Australia, the reported incidence of DGF is around 25%. Incidence of DGF in Brazilian centers range from 29% until 87%. We don't have a concern about the definition of DGF in literature, this may explain, in parts the disproportionally incidence. ^{2,6,7}

Many factors are associated with DGF. Donor factors: female sex, increased age, body mass index (BMI), donation after cardiac death, increased serum creatinine, cause of death, diabetes and hypertension. Recipients factors: male sex, black race, BMI, retransplantation, diabetes, duration and type of dialysis and residual diuresis. Surgery factors: Warm Ischemia Time (WIT), Cold Ischemia Time (CIT), perioperative hemodynamics recipient status and its management, perfusion solution and utilization of dynamic perfusion machine. At the end, immunological factors: HLA mismatches, PRA, the use of Anti Thymocyte Globulin (ATG) and Donor Specific Antibodies (DSA). ⁷⁻¹¹

There are inconclusive evidences that hemodynamics factors, which is a modifiable variable, can be associated with DGF. High levels of mean arterial pressure (MAP) at the time of reperfusion seems to be essential and good graft function is described in some studies when MAP is higher than 70mmHg to 108 mmHg. ¹¹⁻¹⁶

OBJECTIVE

The aim of this study is to evaluate de correlation between intraoperative hemodynamic status and development of DGF in patients undergoing kidney transplantation. Others risk-factors like: donor, recipients, surgical and immunological variables were analyzed also.

METHODS

This retrospective case-control study was approved by the local ethics committee, in Pontifical Catholic University of Paraná, Brazil (approval number 5.577.570). This paper was designed in accordance with the initiative for Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE, using the suggestive checklist for epidemiological case-control studies¹⁷.

We analyzed 42 consecutive renal transplants between May 2021 and May 2022. We excluded five procedures (two venous thrombosis at the third day, both from the same cadaveric donor, one death by coronarian acute event and two living-donor transplantations). Prior sample size was not calculated due to the retrospective design of the study.

The procedures were performed by only four different surgeons. All patients received methylprednisolone intraoperatively, followed by a triple oral immunosuppression with prednisone, mycophenolic acid and tacrolimus target to 5-8 ng/dl. Nine patients, with high risk of rejection, received antithymocyte globulin (ATG) prior to kidney reperfusion.

DGF was defined by failure of creatinine to fall by 50% in the first week, and/or the dialysis necessity in the first week, excluding the first day postoperative dialyses to adjust hypervolemia or hyperkalemia. Four kinds of variables were assessed. Recipients variables: age, gender, race, type of dialysis, dialysis time before transplantation and residual diuresis. Donor variables: age, serum creatinine level, race, death cause, laterality of the kidney (right or left kidney), perfusion solution and Kidney Donor Profile Index (KDPI) (calculated at <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculator/kdpi-calculator>). Surgical variables: CIT, the surgeon, vascular multiplicity, duration of surgery and blood pressure during the procedure. Immunological variables: Panel reactive antibodies (PRA), Human Leukocyte Antigen (HLA) mismatches and the need of induction therapy with ATG.

Blood pressure was assessed by an indwelling peripheral arterial catheter and carefully noted in a handwritten chart every 15 minutes during the surgery (Figure 1). We included both systolic blood pressure (SBP) and mean arterial pressure (MAP) in our assessment. MAP was calculated as: (diastolic blood pressure) + 1/3 (systolic blood

pressure – diastolic blood pressure). The Mean MAP after reperfusion was calculated by a simple media of the MAPs noted in the handwritten chart.

RESULTS

The mean age of the patients was 49,5 (20-75) years, with a predominance of male gender (61,5%) and white race (71,8%). Regarding the donors, the mean age was 44 years (10-65), mean serum creatinine was 0,91 (0,3-1,8 mg/dl), mean KDPI was 46% (4-83%) with a prevalence of the white race (76,3%) and left kidney (54,1%). Mean CIT was 1217 minutes (768-2110) and the mean duration of surgery was 228 minutes (165-300). 56,8% of the patients developed DGF. Other demographic data are listed in table 1.

Table 1. Demographic Description and Operative Data

n=37

Recipients	
Age (Years)	49,5 (20-75)
Male Gender	61,5%
White Race	71,8%
Type of Dialysis	
Peritoneal Dialysis (PD)	34,2%
Hemodialysis (HD)	55,3%
Preemptive	10,5%
Base Disease	
Diabetes	36,9%
Hypertension	21,1%
Glomerulonephritis	21,1%
Others	21,1%
Dialysis time before transplantation (Months)	18,5 (1-50)
Residual Diuresis	84,2%
Donors	
Age (Years)	44 (10-65)
Creatinine level (mg/dL)	0,91 (0,3-1,8)
White Race	76,3%
Cause of Death	
Stroke	51,4%
Head Trauma	39,5%
Others	9,2%
Right Kidney	45,9%
Perfusion Solution	
Custodiol®	86,5%
Euro-Collins®	4,5%
IGL-1®	9,0%
Kidney Donor Profile Index (KDPI)	46% (4-83%)
Surgery	
Cold Ischemia Time (CIT) (minutes)	1217 (768-2110)
Vessel Multiplicity	32,4%
Surgeon	
A	13,5%
B	43,2%
C	29,8%
D	13,5%
Duration of Surgery (minutes)	228 (165-300)
Baseline Systolic Blood Pressure (SBP) (mmHg)	165 (104-252)
SBP at reperfusion (mmHg)	122 (70-155)
Baseline Mean Arterial Pressure (MAP) (mmHg)	115 (69-170)
MAP at reperfusion (mmHg)	86 (50-108)
Delayed Graft Function (DGF)	56,8%
Immunity	
Panel Reactive Antibodies (PRA)	11% (0-92%)
Number of Human Leucocyte Antigen Mismatches (MM)	3,76 (1-5)
Anti Thymocyte Globulin (ATG)	23,1%

Table 2 shows the results of the univariate analysis of the patients that developed DGF and those with IGF. Regarding recipients, patients undergoing hemodialysis ($p=0,004$) and absence of residual diuresis ($p=0,011$) were the factors that significantly impacts on DGF. Age, gender, race and time of dialysis before transplantation weren't statistically significant on our evaluation. Among the donors, only the right kidney was statistically significant ($p=0,005$). Age, serum creatinine, race, cause of death, perfusion solution and KDPI weren't significant.

Table 2. Univariate Analysis of Patient-Specific Risk Factors for Delayed Graft Function

	IGF (n=16)	DGF (n=21)	Test	p Value
Recipients Factors				
Age (years)	53,18 ± 15,65	45,95 ± 16,17	T-Student	0,09
Male Gender	8 (50%)	7 (33,3%)	Chi-Square	0,306
White Race	11 (73,3%)	15 (71,4%)	Chi-Square	0,571
Type of Dialysis (PD\HD\Preemptive)	7 \ 4 \ 4	4 \ 17 \ 0	Chi-Square	0,004
Dialysis time before transplant (Months)	15,57 ± 15,90	20,57 ± 15,14	Mann-Whitney	0,351
Residual Diuresis	15 (93,7%)	15 (71,4%)	Chi-Square	0,011
Donor Factors				
Age (years)	38,78 ± 16,42	47,14 ± 14,59	Mann-Whitney	0,162
Creatinine (mg/dL)	0,90 ± 0,25	0,88 ± 0,33	T-Student	0,141
White Race	12 (85,7%)	16 (76,1%)	Chi-Square	0,192
Death Cause (Stroke \ Trauma \ others)	2 \ 8 \ 3	13 \ 7 \ 1	Chi-Square	0,119
Right Kidney Perfusion	3 (21,4%)	14 (66,6%)	Chi-Square	0,005
(Custodiol®\Eurocollins®\IGL-1®)	8 \ 1 \ 0	10 \ 0 \ 2	Chi-Square	0,266
KDPI	35,9 ± 30,88	53,65 ± 25,14	Mann-Whitney	0,156
Surgery Factors				
CIT > 24h	4 (33,3%)	9 (75%)	Chi-Square	0,022
CIT (minutes)	1160,83 ± 495,07	1283,42 ± 451,42	Mann-Whitney	0,244
Surgeon (A \ B \ C \ D)	3 \ 4 \ 5 \ 2	2 \ 10 \ 6 \ 3	Chi-Square	0,263
Vessel Multiplicity	5 (35,7%)	7 (33,3%)	Chi-Square	0,172
Duration of Surgery (minutes)	221,79 ± 36,82	236,25 ± 40,43	T-Student	0,157
SBP (< 130 mmHg) after Reperfusion	3 (21,4%)	15 (83,3%)	Chi-Square	< 0,001
MAP (< 80 mmHg) after Reperfusion	1 (7,1%)	11 (61,1%)	Chi-Square	< 0,001
SBP after reperfusion (mmHg)	133,07 ± 15,80	114,61 ± 17,65	T-Student	0,002
Mean MAP Post-Reperfusion (mmHg)	91,05 ± 9,45	84,53 ± 11,31	T-Student	0,049
Immunological Factors				
PRA	15 ± 31,57	5 ± 18,50	Mann-Whitney	0,35
MM	3,66 ± 1,23	3,85 ± 1,15	Mann-Whitney	0,776
ATG	1 (6,2%)	7 (33,3%)	Chi-Square	0,036

Still in the univariate approach, the surgery factors that impacts DGF were: the cold ischemia time higher than 24 hours (33,3% in the IGF group versus 75% in the DGF group - $p=0,022$), SBP less than 130 mmHg after reperfusion time (21,4% in the IGF group versus 83,3% in the DGF group - $p<0,001$) and MAP less than 80 mmHg after reperfusion (7,1% in the IGF group versus 61,1% in the DGF group - $p<0,001$). Exploring a little bit more the blood pressure, the quantitative analyses of the SBP after reperfusion (133,07 mmHg ± 15,80 mmHg in the IGF group versus 114,61 mmHg ± 17,65 mmHg in the DGF group – $p=0,002$) and the mean MAP after reperfusion (91,05 mmHg ± 9,45 mmHg in the IGF group versus 84,53 mmHg ± 11,31 mmHg in the DGF group – $p=0,049$) were associated to DGF also.

Among immunological factors, only the patients that received ATG as induction therapy impacted on DGF (6,2% in the IGF group versus 33,3% in the DGF group – $p=0,036$). The PRA and HLA mismatches didn't impact.

Table 3 shows the multivariate multinomial logistic regression analysis. In this scenario we observed that only MAP < 80 mmHg ($p=0,004$) and SBP < 130 mmHg ($p=0,005$) after reperfusion, were independent risk factors for DGF. The ATG group does not sustained significance ($p=0,05$), as well as mean MAP after reperfusion ($p=0,187$), CIT > 24 hours ($p=0,43$) and absence of residual diuresis ($p=0,996$).

Table 3. Multivariate Multinomial Logistic Regression Analysis of Patient-Specific and Procedure Risk Factors for Delayed Graft Function

	Chi-Square	Beta Value	<i>p</i> Value
MAP < 80 mmHg at Reperfusion	8,344	-43,688	0,004
SBP < 130 mmHg at Reperfusion	8,052	-22,468	0,005
ATG	3,833	20,733	0,05
Mean MAP Post-Reperfusion (mmHg)	1,743	-0,218	0,187
CIT > 24h	0,622	-1,753	0,43
Residual Diuresis	0	2,516	0,996

DISCUSSION

The incidence of DGF in our cohort study was 56,8%, and is comparable to the majority of Brazilian centers. In a multicentric Brazilian recent study, the incidence of DGF was 54%, ranging from 29,9% to 87,7%. Many variables are cited as risk-factors for development of DGF, they are: age, male gender, diabetes, time on dialysis, retransplantation, absence of residual diuresis, preformed anti-HLA, donor-specific antibodies (DSA), HLA mismatches, donor age, donor serum creatinine, CIT, warm ischemia time, KDPI, American Society of Anesthesiologist (ASA) score and blood pressure (pre-operative, peri-operative and post-operative).^{6,10,18,19}

Most of these classic factors were analyzed in our study. Dialysis time before transplantation, KDPI and donor age, well-known risk factors for DGF, demonstrates differences between our two groups, but this was not statistically significant. Absence of residual diuresis, hemodialysis, right kidney, higher CIT, lower blood pressure after reperfusion, and induction therapy with ATG has demonstrated association with DGF, but only lower blood pressure after reperfusion was maintained as independent risk factor for DGF. The cut-off point for SBP was 130 mmHg and 80 mmHg for the MAP (p=0,005 e p=0,004 respectively).

Absence of residual diuresis, hemodialysis and use of ATG are certainly factors that impact on the patient's hemodynamic control. Perhaps this is the reason for the significance of such findings. Regarding the right kidney, it is demonstrated in literature poorer results in some living donor transplantation, but not in deceased ones. A recent reported systematic review has shown similarity comparing left e right laparoscopic living donor kidney transplantation in terms of safety, feasibility and DGF rates.²⁰ Another point to be discussed is the fact that all the right kidneys are implanted at the left iliac fossa in our service. Sometimes the left iliac vein is compressed by the right common iliac artery (Cockett Syndrome), which can impact in the perfusion of the kidneys. Kibbe et al, demonstrated 66% of iliac vein compression in 50 consecutive abdominal CT Scan made in the emergency department of a trauma hospital. For this reason, some services opt for implants, always in the right fossa. A controversial point.²¹

Quantitative analysis of blood pressures after reperfusion, as well as mean MAP after reperfusion, until the end of surgery, were also statistically significant in the

univariate analysis. We have seen in the literature that $MAP < 70$ mmHg in the first 24 postoperative hours are strongly associated with DGF and this corroborate to our finding.

15

The blood pressure as a risk-factor for DGF was reported for some authors along the last years. Aulakh et al, in a retrospective study analyzing 100 consecutive renal transplantations, reported good graft function when MAP was higher than 95 mmHg at reperfusion.¹³ Gingell-Littlejohn and colleagues, retrospectively studying 149 renal transplantations, shown association with DGF when MAP was below 70 mmHg in peri-operative time ($p=0,005$).¹⁵

Campos et al, in a large retrospective study, including 1966 patients, reported better outcomes regarding DGF, in cases where MAP was superior than 93 mmHg, in reperfusion time ($p=0,04$). In spite of the large cohort, this study has a 29-year follow-up, and so many significant peri and post-operative management was applied in this time, so, the conclusion must be carefully interpreted.¹⁴ Snoeijis et al, also in a retrospective study with 177 non heart beating donor (NHBD) kidney transplantation, reported intraoperative average systolic blood pressure below 110 mmHg (OR 2.6 - $p = 0.03$) as independent risk-factors associated to DGF, even in NHBD kidney transplantation.²² Toth et al, in a prospective cohort study, shown association between low blood pressure and DGF. It was 121 patients with $MAP 108 \pm 26$ mmHg ($p < 0.01$) 5 minutes before revascularization.

12

Despite our small sample, the study demonstrates the importance of perioperative hemodynamic management and its impact on early graft function. We failed to demonstrate in the multivariate regression some well-known risk factors for DGF (KDPI, donor age, and dialysis time before surgery), and probably once more, the small sample size is the reason.

The standardization in the collection of MAPs through the annotations in our handwritten chart and the peripheral invasive monitoring in all patients, makes the methodology stronger and more reliable, since many times, in common medical records, we would not find the necessary details for the development of this analysis.

Our study is not a randomized clinical trial, and perhaps this type of study has ethical obstacles to be carried out, since many studies support good hemodynamic

parameters as predictors of good results. There are few studies that fail to demonstrate such an association, and when demonstrated, the central venous pressure was the hemodynamic control parameter, but not de MAP. ^{14,23}

The MAP cut-off point in renal reperfusion is still unclear, since studies show large amplitudes in their findings (70-108 mmHg), in this way, more studies about this theme are comported with the objective to set a target-point for the MAP after reperfusion, as well as the time that this target should be carried out. ^{12-15,22}

Another unclear point that we consider relevant, is the way which blood pressure are controlled in the perioperative period. High doses of vasoactive drugs, as well as the use of colloids, albumin and crystalloids > 3000ml, are also associated with DGF. Adjustment should be fine and individualized, considering the patient's cardiac reserve, as well as adequate hemostatic control. Anesthesiologists and surgeons, working together for this purpose, will certainly achieve better results. ^{24,25}

CONCLUSION

In this survey, optimal renal perfusion, avoiding fall in blood pressure in the perioperative period, especially after graft reperfusion, is crucial for the immediate functioning of the kidney. Therefore, therapies aimed on hemodynamic control in properly monitored patients, may prove to be beneficial in reducing the rates of DGF.

ACKNOWLEDGEMENTS

We recognize and appreciate the support of all Urology and Kidney Transplant Department assistants, residents and staff at Cajuru University Hospital – PUCPR.

REFERENCES

1. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient Risk Factors Associated With Delayed Graft Function: A Paired Kidney Analysis. *Transplantation*. 2011;91(6):666-71. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318209f22b>
2. Azevedo LS, Castro MCR, Carvalho DBM, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of Delayed Graft Function in Cadaveric Kidney Transplants in Brazil: A Multicenter Analysis. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2746-7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.05.005>
3. Pérez Valdivia MA, Gentil MA, Toro M, Cabello M, Rodríguez-Benot A, Mazuecos A, et al. Impact of Cold Ischemia Time on Initial Graft Function and Survival Rates in Renal Transplants From Deceased Donors Performed in Andalusia. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2174-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.06.047>
4. Zhang H, Fu Q, Liu J, Li J, Deng R, Wu C, et al. Risk factors and outcomes of prolonged recovery from delayed graft function after deceased kidney transplantation. *Ren Fail*. 2020;42(1):792-8. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1803084>
5. Mogulla MR, Bhattacharjya S, Clayton PA. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation – a retrospective study. *Transplant International*. 2019;32(11):1151-60. <https://doi.org/10.1111/tri.13472>
6. Sandes-Freitas TV, Mazzali M, Manfro RC, Andrade LGM, Vicari AR, Sousa MV, et al. Exploring the causes of the high incidence of delayed graft function after kidney transplantation in Brazil: a multicenter study. *Transpl Int*. 2021;34(6):1093-104. <https://doi.org/10.1111/tri.13865>
7. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A, et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(1):81-7. <https://doi.org/10.1111/tri.12696>
8. Smudla A, Trimmel D, Szabó G, Fazakas J. Systolic Blood Pressure Pattern: The Tick Mark Signal of Delayed Renal Graft Function. *Transplant Proc*. 2019;51(4):1226-30. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.010>

9. Meira FS, Zemiacki J, Figueiredo AE, Kroth LV, Kochhan DS, d'Avila DO, et al. Factors Associated With Delayed Graft Function and Their Influence on Outcomes of Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2267-71. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.007>
10. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed Graft Function in the Kidney Transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279-96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x>
11. Kaufmann KB, Baar W, Silbach K, Knörlein J, Jänigen B, Kalbhenn J, et al. Modifiable Risk Factors for Delayed Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Prog Transplant.* 2019;29(3):269-74. <https://doi.org/10.1177/1526924819855357>
12. Tóth M, Réti V, Gondos T. Effect of recipients' peri-operative parameters on the outcome of kidney transplantation. *Clin Transplant.* 1998;12(6):511-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850443/>
13. Aulakh NK, Garg K, Bose A, Aulakh BS, Chahal HS, Aulakh GS. Influence of hemodynamics and intra-operative hydration on biochemical outcome of renal transplant recipients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(2):174-9. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.155144>
14. Campos L, Parada B, Furriel F, Castelo D, Moreira P, Mota A. Do Intraoperative Hemodynamic Factors of the Recipient Influence Renal Graft Function? *Transplant Proc.* 2012;44(6):1800-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.05.042>
15. Gingell-Littlejohn M, Koh H, Aitken E, Shiels PG, Geddes C, Kingsmore D et al. Below-Target Postoperative Arterial Blood Pressure but Not Central Venous Pressure Is Associated With Delayed Graft Function. *Transplant Proc.* 2013;45(1):46-50. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.03.058>
16. Calixto Fernandes MH, Schricker T, Magder S, Hatzakorzian R. Perioperative fluid management in kidney transplantation: A black box. *Crit Care.* 2018;22:14. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1928-2>
17. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche CP, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014;12(12):1500-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.014>

18. Othman MM, Ismael AZ, Hammouda GE. The Impact of Timing of Maximal Crystalloid Hydration on Early Graft Function During Kidney Transplantation. *Anesth Analg.* 2010;110(5):1440-6. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181d82ca8>
19. Tugmen C, Sert I, Kebabci E, Dogan SM, Tansirev M, Alparslan C, et al. Delayed graft function in kidney transplantation: Risk factors and impact on early graft function. *Prog Transplant.* 2016;26(2):172-7. <https://doi.org/10.1177/1526924816640978>
20. Broudeur L, Karam G, Chelghaf I, Vergie S, Rigaud J, Verbe MAP, et al. Feasibility and safety of laparoscopic living donor nephrectomy in case of right kidney and multiple-renal artery kidney: a systematic review of the literature. *World J Urol.* 2020;38(4):919-27. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02821-8>
21. Kibbe M, Ujike, M, Bassiounty H. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *Journal of Vascular Surgery.* 2004;39(5):937-943. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.12.032>
22. Snoeijs MGJ, Wiermans B, Christiaans MH, Van Hoof JP, Timmerman BE, Schurink GWH, et al. Recipient Hemodynamics During Non-Heart-Beating Donor Kidney Transplantation Are Major Predictors of Primary Nonfunction. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1158-66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01744.x>
23. Ferris RL, Kittur DS, Wilasrusmee C, Shah G, Krause E, Ratner L. Early Hemodynamic Changes after Renal Transplantation: Determinants of Low Central Venous Pressure in the Recipients and Correlation with Acute Renal Dysfunction. *Med Sci Monit.* 2003;9(2):CR61-6. http://www.MedSciMonit.com/pub/vol_9/no_2/2944.pdf
24. Kim JM, Kim SJ, Joh J-W, Kwon CHD, Song S, Shin M, et al. Is It Safe to Use a Kidney From an Expanded Criteria Donor? *Transplant Proc.* 2011;43(6):2359-62. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.05.040>
25. Choi JM, Jo J-Y, Baik J-W, Kim S, Kim CS, Jeong S-M. Risk factors and outcomes associated with a higher use of inotropes in kidney transplant recipients. *Medicine.* 2017;96(1):e5820. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005820>

4. CONCLUSÃO

Neste estudo, a manutenção da PAM > 80 mmHg e PAS > 130 mmHg após a reperfusão renal mostrou-se crucial para o funcionamento imediato do rim. Terapias que visam o controle hemodinâmico, em pacientes devidamente monitorados, podem se mostrar eficazes na redução da FTE.

5. REFERÊNCIAS

1. Garcia VD, Boin I; Transplante de Rim; <https://site.abto.org.br/transplante-de-rim>. 2023.
2. Harada KM; Mandia-Sampaio E; De Sandes-Freitas T; Felipe C; Park S; Pinheiro-Machado P; Risk Factors Associated With Graft Loss and Patient Survival After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41(9): 3667-3670. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.04.013>
3. de Sandes-Freitas T; Felipe C; Aguiar W; Cristelli M; Tedesco-Silva H; Medina-Pestana J et al. Prolonged delayed graft function is associated with inferior patient and kidney allograft survivals. *PLoS ONE* 2019; 10(12): 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144188>
4. Doshi MD, Garg N, Reese PP, Parikh CR. Recipient Risk Factors Associated With Delayed Graft Function: A Paired Kidney Analysis. *Transplantation.* 2011; 91(6):666-71. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318209f22b>
5. Azevedo LS, Castro MCR, Carvalho DBM, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of Delayed Graft Function in Cadaveric Kidney Transplants in Brazil: A Multicenter Analysis. *Transplant Proc.* 2005; 37(6):2746-7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.05.005>
6. Pérez Valdivia MA, Gentil MA, Toro M, Cabello M, Rodríguez-Benot A, Mazuecos A, et al. Impact of Cold Ischemia Time on Initial Graft Function and Survival Rates in Renal Transplants From Deceased Donors Performed in Andalusia. *Transplant Proc.* 2011; 43(6):2174-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.06.047>
7. Zhang H, Fu Q, Liu J, Li J, Deng R, Wu C, et al. Risk factors and outcomes of prolonged recovery from delayed graft function after deceased kidney transplantation. *Ren Fail.* 2020; 42(1):792-8. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1803084>
8. Mogulla MR, Bhattacharjya S, Clayton PA. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor kidney transplantation – a retrospective study. *Transplant International.* 2019; 32(11):1151-60. <https://doi.org/10.1111/tri.13472>

9. de Sandes-Freitas, TV; Costa, SD; de Andrade, LG; Girão, CM; Fernandes, PF; Costa de Oliveira, CM. The impact of hypothermic pulsatile machine perfusion versus static cold storage: A donor-matched paired analysis in a scenario of high incidence of delayed kidney graft function. *Ann of Transplant*, 2020; 25:1-7. <https://doi.org/10.12659/AOT.927010>.
10. Shoskes, DA; Halloran, PF. Review Article Delayed Graft Function in Renal Transplantation: Etiology, Management and Long-Term Significance. *Journ of Urol* 1996; 155, 1831-1840. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66023-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66023-3)
11. Siedlecki A, Irish W, Brennan D. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*, 2011; 11(11): 2279-2296. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x>
12. Decruyenaere, P; Decruyenaere, A; Peeters, P; Vermassen, S. A Single-Center Comparison of 22 Competing Definitions of Delayed Graft Function After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*, 2016; 15(21): 152-159. <https://doi.org/10.12659/AOT.896117>
13. Mallon, DH; Summers, DM; Bradley, JA; Pettigrew, GJ. Defining Delayed Graft Function After Renal Transplantation: Simplest is Best. *Transplantation*. 2013; 96(10):885-889. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182a19348>
14. Azevedo LS, Castro MCR, Carvalho DBM, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of Delayed Graft Function in Cadaveric Kidney Transplants in Brazil: A Multicenter Analysis. *Transplant Proc*. 2005; 37(6):2746-7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.05.005>
15. de Sandes-Freitas TV, Mazzali M, Manfro RC, Andrade LGM, Vicari AR, Sousa MV, et al. Exploring the causes of the high incidence of delayed graft function after kidney transplantation in Brazil: a multicenter study. *Transpl Int*. 2021; 34(6):1093- 104. <https://doi.org/10.1111/tri.13865>
16. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A, et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016; 29(1):81-7. <https://doi.org/10.1111/tri.12696>
17. Smudla A, Trimmel D, Szabó G, Fazakas J. Systolic Blood Pressure Pattern: The Tick Mark Signal of Delayed Renal Graft Function. *Transplant Proc*. 2019; 51(4):1226-30. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.010>
18. Meira FS, Zemiacki J, Figueiredo AE, Kroth LV, Kochhan DS, d'Avila DO, et al. Factors Associated With Delayed Graft Function and Their Influence on

- Outcomes of Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48(7):2267-71. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.007>
19. Kaufmann KB, Baar W, Silbach K, Knörlein J, Jänigen B, Kalbhenn J, et al. Modifiable Risk Factors for Delayed Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Prog Transplant.* 2019; 29(3):269-74. <https://doi.org/10.1177/1526924819855357>
 20. Boom H; Mallat M; De Fijter, J; Zwinderman, A; Paul, L. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney International*, 2000; 58:859-866. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00235.x>
 21. Tóth M, Réti V, Gondos T. Effect of recipients' peri-operative parameters on the outcome of kidney transplantation. *Clin Transplant.* 1998; 12(6):511-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850443/>
 22. Aulakh NK, Garg K, Bose A, Aulakh BS, Chahal HS, Aulakh GS. Influence of hemodynamics and intra-operative hydration on biochemical outcome of renal transplant recipients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015; 31(2):174-9. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.155144>
 23. Campos L, Parada B, Furriel F, Castelo D, Moreira P, Mota A. Do Intraoperative Hemodynamic Factors of the Recipient Influence Renal Graft Function? *Transplant Proc.* 2012; 44(6):1800-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.05.042>
 24. Gingell-Littlejohn M, Koh H, Aitken E, Shiels PG, Geddes C, Kingsmore D et al. Below-Target Postoperative Arterial Blood Pressure but Not Central Venous Pressure Is Associated With Delayed Graft Function. *Transplant Proc.* 2013; 45(1):46-50. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.03.058>
 25. Calixto Fernandes MH, Schricker T, Magder S, Hatzakorzian R. Perioperative fluid management in kidney transplantation: A black box. *Crit Care.* 2018; 22:14. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1928-2>
 26. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche CP, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014; 12(12):1500-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.014>

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar como voluntário da pesquisa: Análise do Status Hemodinâmico Transoperatório e Retardo da Função do Enxerto em Pacientes Submetidos à Transplante Renal, que será realizada no Hospital Universitário Cajuru, sob a responsabilidade do pesquisador Bruno de Figueiredo Pimpão. O objetivo primário desta pesquisa será avaliar se a pressão arterial durante a cirurgia tem influência no desenvolvimento de retardo da função do transplante renal. E ainda como objetivos secundários, identificar outros fatores analisados como variáveis contribuintes no desenvolvimento de função retardada. Acreditamos que esta pesquisa seja importante porque teremos a oportunidade, em transplantes subsequentes, de ter uma compreensão melhor dos processos envolvidos no desenvolvimento de retardo da função do transplante renal, assim podendo elaborar estratégias para evitar que isso aconteça.

Participação no Estudo: Participando do estudo você autorizará a análise dos seus dados, que constam disponíveis no banco de dados do serviço de transplante renal do Hospital Universitário Cajuru. Todos os pacientes submetidos a transplante renal no nosso hospital, entre maio de 2021 e maio de 2022 serão convidados a participar do estudo. Os dados avaliados serão: idade, gênero, raça, doença de base, tipo de diálise, tempo de diálise e função renal residual. Dados do seu doador: idade, creatinina, causa da morte, raça, lateralidade do rim doado, solução de perfusão utilizada para “limpeza” do rim e o KDPI (Kidney Donor Profile Index), que é uma escala que mede a qualidade do rim recebido. Dados da sua cirurgia: tempo de isquemia (tempo em que o rim fica fora do corpo, antes do transplante), multiplicidade vascular (Quantidade de vasos sanguíneos no rim), cirurgia que lhe operou, tempo cirúrgico e a análise das pressões arteriais durante a cirurgia. Por fim, dados imunológicos: PRA (Painel de Reatividade de Anticorpos) e necessidade de utilização de timoglobulina, uma medicação eventualmente utilizada. Após essa coleta de dados, faremos uma análise estatística para ver quais destes dados impactam no desenvolvimento de retardo da função do rim transplantado.

Riscos e Benefícios: Por ser um estudo realizado através de análise de banco de dados, o participante não será submetido a questionários, intervenções cirúrgicas, medicamentosas ou exames de qualquer ordem, sendo assim, riscos diretos aos participantes não são previstos. Todavia, como os dados de cada participante serão analisados criteriosamente e serão expostos em tabelas na conclusão do estudo, o risco de vazamento de dados é possível. Participando da pesquisa, você contribuirá de forma substancial com a comunidade científica, com a instituição Hospital Universitário Cajuru e principalmente com a sociedade como um todo ajudando pacientes num futuro próximo. O estudo trará informações importantes sobre o comportamento dos pacientes após o transplante renal, sendo assim, a possibilidade de adoção de medidas simples durante a cirurgia, podem ser cogitadas.

Sigilo e Privacidade: Nós pesquisadores garantiremos a você que sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de

RUBRICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

qualquer forma, lhe identificar, será mantido em sigilo. Nós pesquisadores nos responsabilizaremos pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição de informação em qualquer formato que possa indicar sua identidade.

Autonomia: Nós lhe asseguramos assistência durante toda pesquisa, bem como garantiremos seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois de sua participação. Também informamos que você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

Ressarcimento e Indenização: No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação nesta pesquisa, tais como transporte, alimentação entre outros, bem como de seu acompanhante, haverá ressarcimento dos valores gastos mediante a depósito em conta corrente. Caso ocorra algum dano decorrente de sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Contato: Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são: Bruno de Figueiredo Pimpão, endereço: Avenida Presidente Affonso Camargo, 1399, sala 922, nono andar, telefone: 99506-4433, e-mail: bruno.figueiredo@hospitalcajuru.com.br e Tiago Ormelez Ruani, endereço: Agamenon Magalhães, 239, 701B, telefone: 42-99919-3199, e-mail: Tiago.Ruani@hotmail.com. Com eles, você poderá manter contato pelos seus respectivos telefones e e-mails. O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2103 entre segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30 ou pelo e-mail nep@pucpr.br.

RUBRICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

Declaração: Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e eu estou satisfeito com as respostas.** Entendo que, caso queira, poderei solicitar uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada pelo pesquisador responsável do estudo.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Dados do responsável pelo participante da pesquisa	
Nome:	
Telefone:	
e-mail:	

Local, ____ de _____ de ____.

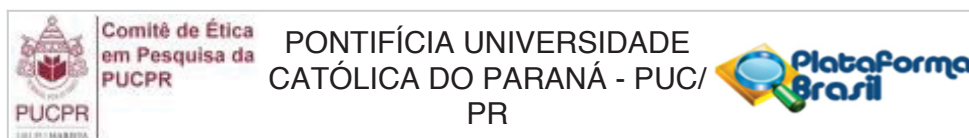
Assinatura do responsável pelo
participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador

RUBRICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do Status Hemodinâmico Transoperatório e Retardo da Função do Enxerto em Pacientes Submetidos à Transplante Renal

Pesquisador: BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59691722.4.0000.0020

Instituição Proponente: ASSOCIACAO PARANAENSE DE CULTURA - APC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.577.570

Apresentação do Projeto:

Pelos pesquisadores:

"O transplante renal é reconhecido como tratamento de escolha para pacientes com falência renal. É associado a melhora da qualidade e expectativa de vida, além de um custo global mais baixo quando comparado à outras modalidades de terapia substitutiva. O retardo da função do enxerto (DGF) é a principal complicação precoce deste procedimento, e está associado a aumento do tempo de internamento e diminuição da sobrevida global do enxerto (Calixto Fernandes et al., 2018). Muitos são os fatores discutidos na literatura associados ao desenvolvimento de DGF: gênero masculino, diabetes, obesidade, qualidade do rim do doador e tempo de isquemia. (Gingell-Littlejohn et al., 2013). Ainda temos evidências conflitantes sobre a influência de fatores hemodinâmicos no desenvolvimento de DGF. A pressão arterial é o fator mais importante para perfusão do órgão, e por isso, essa variável tem ganhado mais atenção na última década. Valores de pressão arterial média (PAM) na reperfusão renal entre 70 mmHg e 100 mmHg são descritos como ideais e estão associados a menores taxas de DGF. (Srivastava et al., 2015) (Othman et al., 2010) (Aulakh et al., 2015).

Metodologia Proposta:

Serão incluídos no estudo, todos os pacientes submetidos a transplante renal no Hospital Universitário Cajuru entre maio de 2021 e maio de 2022. As informações, serão levantadas,

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br

Continuação do Parecer: 5.577.570

através de banco de dados do serviço de transplante renal do Hospital. O retardo da função será caracterizado pela necessidade de diálise ou ausência de queda de no mínimo 50% da creatinina na primeira semana após o transplante renal. O cálculo do tamanho da amostra não foi aplicado devido ao caráter retrospectivo do estudo.

Critério de Exclusão:

Transplantes de doador vivo, necessidade de enxerectomia ou óbito na primeira semana após o procedimento."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a correlação do status hemodinâmico transoperatório e o desenvolvimento de DGF em pacientes submetidos à transplante renal.

Objetivo Secundário:

Serão analisados dados relacionados ao receptor, doador, parâmetros cirúrgicos e imunológicos.

Relacionados ao receptor: idade, gênero, raça, doença de base, tipo de diálise, tempo de diálise e função renal residual. Relacionados ao doador: idade, creatinina, causa da morte, raça, lateralidade, solução de perfusão e KDPI (Kidney Donor Profile Index). Parâmetros cirúrgicos: tempo de isquemia, multiplicidade vascular, cirurgião e tempo cirúrgico. E Parâmetros imunológicos: PRA (Painel de Reatividade de Anticorpos), número de mismatches e necessidade de terapia de indução com timoglobulina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Divulgação de dados confidenciais.

Benefícios:

Possibilidade de reflexão sobre otimização de manejo transoperatório do paciente submetido a transplante renal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, com baixo risco ao participante. Estudo retrospectivo que analisará o prontuário de 42 pacientes submetidos a transplante renal coletando dados sobre a cirurgia e relacionando com o tempo até a queda da creatinina em 50%.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br

Continuação do Parecer: 5.577.570

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem óbices éticos para a realização da pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

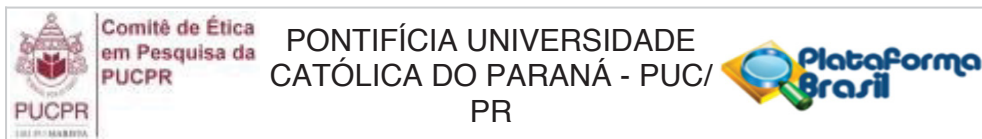
Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 466/12, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê.

Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1959548.pdf	25/07/2022 09:44:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/07/2022 09:43:38	BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
Outros	TCUD.pdf	25/06/2022 18:03:12	BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
Outros	anuencia.pdf	02/06/2022 18:59:38	BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	02/06/2022 18:39:51	BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	02/06/2022 18:38:40	BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
Outros	Autoriza.pdf	01/06/2022 22:52:53	BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
Outros	Autorizacao.pdf	01/06/2022 22:51:41	BRUNO DE FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
Outros	Deferimento.pdf	01/06/2022	BRUNO DE	Aceito

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155 Bairro: Prado Velho UF: PR Telefone: (41)3271-2103	Município: CURITIBA Fax: (41)3271-2103	CEP: 80.215-901 E-mail: nep@pucpr.br
--	---	---



Continuação do Parecer: 5.577.570

Outros	Deferimento.pdf	22:49:32	FIGUEIREDO PIMPAO	Aceito
--------	-----------------	----------	----------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 11 de Agosto de 2022

**Assinado por:
Ana Carla Efig
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br

APÊNDICE 1 - AUTORIZAÇÃO COMITÊ CIENTÍFICO



AUTORIZAÇÃO COMITÊ CIENTÍFICO – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU

Eu, Cristina Pellegrino Baena, abaixo assinada, responsável pelo Comitê Científico do Hospital Universitário Cajuru, autorizo a realização do estudo **“Análise do status hemodinâmico transoperatório e retardo da função do enxerto em pacientes submetidos à transplante renal”** a ser conduzido pelo Pesquisador abaixo relacionado. Fui informada pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da Pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na Instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como Instituição participante do presente projeto de Pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de Pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Curitiba, 01 de junho de 2022.



Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação / Comitê Científico

LISTA NOMINAL DE PESQUISADORES:
Bruno de Figueiredo Pimpão
Tiago Ruani

APÊNDICE 2 - AUTORIZAÇÃO HOSPITALAR PARA PESQUISA CIENTÍFICA



AUTORIZAÇÃO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU

Eu, Jose Augusto Ribas Fortes, abaixo assinado, responsável pelo Hospital Universitário Cajuru, autorizo a realização do estudo **“Análise do status hemodinâmico transoperatório e retardo da função do enxerto em pacientes submetidos à transplante renal”** a ser conduzido pelos Pesquisadores abaixo relacionados. Fui informado pelo responsável do estudo sobre as características e objetivos da Pesquisa, bem como das atividades que serão realizadas na Instituição a qual represento.

Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como Instituição participante do presente projeto de Pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de Pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Declaro ainda ter ciência de que a Pesquisa só poderá ser iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição proponente, além de conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12.

Curitiba, 01 de junho de 2022.

Jose Augusto Ribas Fortes
Gerente Médico / Diretor Técnico Hospital Universitário Cajuru

LISTA NOMINAL DE PESQUISADORES:

Bruno de Figueiredo Pimpão
Tiago Ruani

APÊNDICE 3 - PARECER INSTITUCIONAL



PARECER Nº 32/2022

PARECER EMITIDO EM 01/06/2022

1. TÍTULO DO PROJETO:
“Análise do status hemodinâmico transoperatório e retardo da função do enxerto em pacientes submetidos à transplante renal”
2. PESQUISADOR(ES) PROPONENTE(S):
Bruno de Figueiredo Pimpão Tiago Ruani
3. PARECER:
Após apreciação do Comitê Científico em 01/06/2022, foi deferida a execução do Estudo “Análise do status hemodinâmico transoperatório e retardo da função do enxerto em pacientes submetidos à transplante renal” a ser realizado no Hospital Universitário Cajuru. A execução deste Estudo fica condicionada a aprovação prévia do Comitê de Ética da PUCPR.

APÊNDICE 4 - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE



TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

De um lado, Associação Paranaense de Cultura - APC empresa sediada à Rua Imaculada Conceição, 1155, Prado Velho, Curitiba - PR inscrita no CNPJ sob nº 76.659.820/0001-51 neste ato representada na forma de seus atos constitutivos, doravante denominada simplesmente Hospital Universitário Cajuru.

E, de outro, **Bruno de Figueiredo Pimpão**, (médico, assistente do Hospital Universitário Cajuru), residente e domiciliado à Hermenegildo Luca nº 101, casa 82, São Braz, Curitiba, inscrito (a) no CPF sob nº 034.373.869-48, Pesquisador envolvido no Projeto de título **Análise do Status Hemodinâmico Transoperatório e Retardo da Função do Enxerto em Pacientes Submetidos a Transplante Renal**, com fim estabelecer a confidencialidade sobre os dados, inclusive dados pessoais e dados pessoais sensíveis, que serão objeto de tratamento nos arquivos do Hospital Universitário Cajuru, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os documentos internacionais e a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, a Lei Geral de Proteção de dados (LGPD), doravante denominado(s) simplesmente PESQUISADOR.

OBJETO: Dados pessoais sensíveis a serem tratados em razão do Projeto (**Análise do Status Hemodinâmico Transoperatório e Retardo da Função do Enxerto em Pacientes Submetidos a Transplante Renal**) para fins de pesquisa envolvendo Transplante Renal ocorridos entre as datas de 01/05/2021 e 31/05/2022

Considerando que:

- 1) As PARTES acima qualificadas poderão trocar documentos e/ou informações diversas, escritas ou não, por meio de seus representantes constituídos do HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU.
- 2) É do interesse comum entre as PARTES que as informações trocadas permaneçam sigilosas, resolvem estabelecer entre si o presente Termo de Confidencialidade, que se regerá pelas seguintes cláusulas aqui estabelecidas.

1 – DEFINIÇÕES E ORIENTAÇÕES GERAIS:

1.1 – O Termo “**informação confidencial**” significa toda e qualquer informação revelada, por qualquer meio, tangível ou intangível, forma ou processo marcadas ou não como confidenciais, relacionada ao objeto do presente termo, inclui, mas não se limita escritas ou não, revelados entre as PARTES durante as trocas de informações, materiais, acessos, conteúdos, sejam elas provisórias ou definitivas, bem como toda e qualquer conclusão a respeito do objeto.

1.2 – Será, ainda, considerada “**informação confidencial**”, toda e qualquer informação, inclusive dado pessoal e dado pessoal sensível que, embora não identificada e/ou tratada como “confidencial”, “sigilosa” ou por outro termo semelhante, seja confidencial ou de propriedade do HOSPITAL MARCELINO CHAMPAGNAT ou de suas controladas diretas e/ou indiretas e coligadas, devido às circunstâncias da revelação ou, por sua própria natureza, reveladas pela necessidade da ocasião.

1.3 - As informações confidenciais, definidas nos termos das cláusulas anteriores, compreendem todas as informações trocadas pelas partes relativas ao OBJETO, seja na fase anterior ou posterior a data de assinatura deste termo.

1.4 - As restrições previstas neste Termo para proteção da informação confidencial não se aplicam às informações que:

- a. Devam ser divulgadas por força de lei ou de decisão judicial, ressalvado o aviso imediato e por escrito da contraparte, de maneira que esta possa tomar as devidas providências para proteção adequada das respectivas informações;
- b. Já sejam de conhecimento geral ou estejam disponíveis ao público, conforme evidenciado por publicações idôneas, desde que sua divulgação não tenha sido realizada ou publicada pela Parte contrária.
- c. Se tornem disponíveis ao público sem atribuição de culpa das PARTES, ou de seus sócios, representantes, analistas, consultores, ou quaisquer terceiros que participem das análises, elaboração de projeções, estudos, reuniões sobre o OBJETO;

1.5 - Se, por qualquer motivo, qualquer das Partes vier a encerrar suas atividades, todos os documentos, notas, memorandos, estudos, análises, e quaisquer outros documentos preparados com base nas informações confidenciais deverão, assim como as próprias informações confidenciais, continuarem sendo mantidos confidenciais consoante os termos do presente acordo.

2 - OBRIGAÇÕES DE CONFIDENCIALIDADE

2.1 - O PESQUISADOR, compromete-se a envolver nas discussões sobre o OBJETO somente os que necessariamente precisam ter conhecimento das informações confidenciais para o desenvolvimento das atividades inerentes a pesquisa relacionada.

2.2 - Cada Parte, individualmente, se responsabiliza pelo tratamento de quaisquer informações confidenciais, dentro dos limites estabelecidos neste Termo. Para garantia e segurança das operações, cada Parte deverá informar aos envolvidos na pesquisa a natureza sigilosa das informações confidenciais relacionadas ao PROJETO, bem como obter de cada pessoa Termo de Adesão concordando com os termos e condições previstas neste instrumento.

2.3 - As Partes mutuamente se obrigam a:

- a. Manter todas as informações confidenciais sob sigilo absoluto, bem como salvaguardá-las empregando o mesmo nível de cuidado e cautela que é empregado em relação às suas próprias informações exclusivas e confidenciais de importância similar;
- b. Evitar esforços razoáveis no sentido de impedir a divulgação das informações confidenciais a terceiros não autorizados e notificar a Parte infratora e/ou divulgadora sempre que tiver notícia de qualquer divulgação não autorizada das informações confidenciais pertencentes à Parte contrária;
- c. Não utilizar fora do escopo do OBJETO, divulgar a terceiros, disseminar, copiar, no todo ou em parte, para qualquer finalidade, sem que haja autorização específica e por escrito da contraparte quaisquer informações confidenciais e/ou sigilosas decorrentes do desenvolvimento e realização do OBJETO pretendido.
- d. Não se apropriar para si ou para outrem do material confidencial e/ou sigiloso que venha a ser disponibilizado para desenvolvimento/conhecimento do OBJETO;
- e. Utilizar as informações confidenciais a que tiverem acesso exclusivamente para desenvolvimento OBJETO e dentro dos limites aqui estabelecidos;

- f. Limitar a divulgação das informações confidenciais recebidas nos termos aqui estabelecidos somente às pessoas envolvidas no desenvolvimento do OBJETO que tenham efetiva necessidade de conhecê-las, bem como instruir devidamente respectivas pessoas no que tange ao tratamento, manutenção e proteção das informações confidenciais obtidas;
- g. Manter as informações intactas, na forma que forem recebidas, não removendo qualquer aviso sobre confidencialidade e/ou sigilo, seja sobre o material relativo ao OBJETO.
- h. Devolver ao HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU ao término das atividades a serem desenvolvidas, ou a exclusivo critério desse, destruir todas as Informações Confidenciais que eventualmente estejam em seu poder.
- i. Executar os tratamentos de dados pessoais e dados pessoais sensíveis dentro do órgão de pesquisa.

3 - PROPRIEDADE DAS INFORMAÇÕES CONFIDENCIAIS

Todas as informações confidenciais transmitidas entre as PARTES, nos termos do presente instrumento, são e continuarão na esfera de propriedade do HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU.

4 - PENALIDADES

4.1 – O inadimplemento de qualquer cláusula do presente Termo, expõe ao risco e poderá causar danos irreversíveis à contraparte, de modo que o descumprimento de quaisquer das obrigações e/ou compromissos ora assumidos sujeitará a parte descumpridora a integrar o polo passivo em ação de execução específica, nos termos do art. 784, III, 815 e 822, todos do Código de Processo Civil.

4.2 – Além da responsabilidade prevista no item anterior, a parte infratora responderá perante a parte prejudicada civil e criminalmente, na hipótese de eventual quebra de sigilo das informações confidenciais a que tenha acesso ou ciência, direta ou indiretamente, violando as disposições contidas neste Termo.

4.3 – Quaisquer das Partes e/ou seus representantes, que descumprirem as condições do presente Termo assumirá a responsabilidade pelo pagamento direto ou ressarcimento à contraparte, de todas as perdas e/ou danos decorrentes do descumprimento, incluindo-se nesta, todos os custos de defesa administrativa e/ou judicial necessários à proteção dos interesses da parte prejudicada.

5 - PRAZO E VIGÊNCIA

O presente Termo é celebrado em caráter irrevogável e irretratável, obrigando-se as PARTES e seus sucessores a qualquer título, e vigorará desde a sua assinatura até o transcurso de 03 (três) anos contados do término das relações obrigacionais mantidas entre as Partes.

6 - DISPOSIÇÕES FINAIS

6.1 – As obrigações estabelecidas neste Termo e as decorrentes do OBJETO vincularão e sujeitarão os herdeiros, sucessores, cessionários e coligados das Partes.

6.2 – O presente Termo limita-se às cláusulas e disposições que regem a troca e o uso das informações confidenciais nos termos aqui estabelecidos e não estabelece entre as PARTES qualquer relacionamento ou responsabilidade comercial, sendo cada qual responsável pelas próprias obrigações, principalmente as de ordem tributária, cível, trabalhista, ou comercial ou previdenciária, se aplicável.



6.3 – As Partes não poderão ceder ou transferir os direitos, benefícios e obrigações deste Termo a terceiros, no todo ou em parte, sem prévia anuência por escrito da contraparte.

6.4 – Este Termo somente poderá ser alterado mediante documento escrito e subscrito pelas PARTES.

6.5 – Todas e quaisquer notificações deverão ser efetuadas por escrito e entregues no endereço comercial da contraparte mencionado neste instrumento ou, eventualmente, em qualquer outro endereço que venha a ser fornecido, por escrito, à parte contrária.

6.6 – As PARTES permanecerão obrigadas ao cumprimento, durante toda sua vigência, do dever de sigilo e confidencialidade aqui estabelecida em relação a todas e quaisquer informações confidenciais recebidas para desenvolvimento e realização do OBJETO.

6.7 – Eventualmente, a invalidação de qualquer dispositivo deste Termo em nada afetará os demais, que permanecerão válidos e eficazes.

7 - FORO

As partes estabelecem o Foro da Comarca de Curitiba - PR, para dirimir quaisquer dúvidas e questões eventualmente decorrentes do presente Termo, com renúncia de qualquer outro, ainda que privilegiado.

E por estarem assim ajustadas e para que produza seus regulares efeitos, as Partes firmam o presente Termo de Confidencialidade em duas vias de igual teor e forma, na presença de duas testemunhas, se comprometendo a cumpri-lo, na melhor forma de direito, dando tudo por bom, firme e valioso.

LOCAL E DATA

Grupo Marista/Mantenedora


..... Pesquisador.....

Testemunhas:

1) _____
Nome
CPF

2) _____
Nome
CPF

APÊNDICE 5 - TERMO DE COMPROMISSO NO USO DE DADOS




TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS - TCUD

Nós, **Bruno de Figueiredo Pimpão** e **Tiago Ormelez Ruani**, abaixo assinado(s), Pesquisador(es) envolvido(s) no Projeto de título **Análise do Status Hemodinâmico Transoperatório e Retardo da Função do Exerto em Pacientes Submetidos à Transplante Renal**, nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos do Hospital Universitário Cajuru, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Informo que os dados a serem coletados dizem respeito à **análise dos pacientes submetidos a transplante renal entre maio de 2021 e maio de 2022**, com o objetivo de correlacionar o status hemodinâmico transoperatório, com o desenvolvimento de retardo da função do exerto.

Curitiba, 01 de junho de 2022.

Envolvidos na manipulação e coleta dos dados:

Nome completo	CPF	Assinatura
Bruno de Figueiredo Pimpão	034.373.869-48	
Tiago Ormelez Ruani	082.979.509-05	