

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

HEITOR RAMOS RUELLAS

**Avaliação das nefrectomias precoces pós-transplante renal
(até 30 dias) na Unidade de Transplante Renal do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -
Universidade de São Paulo**

RIBEIRÃO PRETO

2022

HEITOR RAMOS RUELLAS

**Avaliação das nefrectomias precoces pós-transplante renal
(até 30 dias) na Unidade de Transplante Renal do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -
Universidade de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Fernandes Molina

RIBEIRÃO PRETO

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ruellas, Heitor Ramos

Avaliação das nefrectomias precoces pós-transplante renal (até 30 dias) na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo. / Heitor Ramos Ruellas; orientador Carlos Augusto Fernandes Molina. - Ribeirão Preto, 2022. 58f.: 5il.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado Profissional em Medicina. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2022

1. Procedimentos cirúrgicos urológicos.
2. Transplante renal.
3. Complicações pós-operatórias.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Heitor Ramos Ruellas

Título: Avaliação das nefrectomias precoces pós-transplante renal (até 30 dias) na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional em Medicina.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Fernandes Molina, pela orientação, paciência e competência exemplares, não só no desenvolvimento deste estudo, mas também pelo suporte científico e técnico, além de todo conhecimento compartilhado ao longo dos anos, mostrando-se compreensivo e humano.

Ao Prof. Dr. Silvio Tucci Junior, pelo apoio irrestrito e apoio desde os primeiros passos na Urologia, na graduação na faculdade de medicina, iniciação científica e residências.

A esses meus mestres, obrigado por acreditarem em mim, me estimular, incentivar e ensinar. Serei eternamente grato por tudo que fizeram por mim e me sinto honrado em poder, atualmente, atuar ao vosso lado.

À minha mãe Rita, que me mostrou a determinação e obstinação de cumprir meus deveres. Ao meu pai Márcio e minha madrastra Irian, que me mostraram que pode haver calma, mesmo nos períodos mais difíceis. E aos meus irmãos Túlio e Lorena, pelo amor que transferem a mim. Obrigado por desejarem sempre o melhor para mim e pelo desejo que eu pudesse superar cada obstáculo em meu caminho.

À minha esposa, por todo o companheirismo e amor, além de me proporcionar uma visão de mundo mais ampla e me transformar numa pessoa melhor a cada dia.

Aos meus amigos, colegas de trabalho, outros professores e a todos que contribuíram, direta e indiretamente, para que esta dissertação fosse finalizada.

Apoio Financeiro

*O presente estudo foi realizado com apoio da
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
Superior - Brasil (CAPES)*

Resumo

RUELLAS, H. R. **Avaliação das nefrectomias precoces pós-transplante renal (até 30 dias) na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.** 58f. 2022. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2022.

Introdução: O transplante renal é a melhor terapia substitutiva para doença renal crônica terminal, a mais custo efetiva e com melhor qualidade de vida. A perda do enxerto com necessidade de remoção cirúrgica no primeiro mês do pós-operatório, período de maior ocorrência da trombose vascular, é complicação prevista, temida e decepcionante e pode comprometer o sucesso de futura tentativa, secundário à sensibilização imunológica. **Objetivo:** Identificar a incidência e possíveis fatores de risco associados à transplantectomia no período de 30 dias no pós-operatório. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo observacional com 581 pacientes submetidos a transplante renal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no período de fevereiro de 2010 a abril de 2020. Foram coletadas informações do doador, receptor, órgão transplantado e procedimento cirúrgico. Excluindo menores de 18 anos (36), doadores vivos (33), transplante multi-órgão (36) e registro insuficiente de dados (1), obteve-se amostra com 475 pacientes. **Resultados:** A maioria dos pacientes era do sexo masculino (61,47%). Hemodiálise era a modalidade de tratamento para 93,8% dos indivíduos e 44 (9,63%) já tinham realizado transplante renal previamente. O tempo de isquemia fria (TIF) médio foi de $25,76 \pm 5,60$ horas. A retirada do enxerto nos primeiros 30 dias de pós-operatório do transplante renal ocorreu em 35 pacientes (7,35%), sendo sete (20%) nas primeiras 24 horas, 18 (51,42%) na primeira semana e 17 (48,58%) após a primeira semana. A trombose vascular foi responsável por 29 dos 35 eventos determinantes da nefrectomia, (82,8%), sendo por trombose venosa em 12 (34,3%), arterial em seis (17,14%) e arterial + venosa em 11 (31,43%). A causa das seis transplantectomias remanescentes (17,2%) foi ruptura da anastomose arterial (3), rejeição aguda (1), suspeita de neoplasia maligna (1) e impossibilidade de controle de sangramento pós-biópsia. Foi aplicada heparina em 193 pacientes (40,63%) por indicação da equipe e não vinculada a um protocolo específico, observando-se que entre os 35 pacientes submetidos à transplantectomia, oito utilizaram heparina e 27 não (*Odds Ratio* - OR=0,57; Intervalo de Confiança - IC= 0,20-0,93, p=0,03) com *Number Needed to Treat* (NNT) de 18,53. **Conclusão:** A heparina demonstrou possível efeito protetor sobre a perda precoce do enxerto e necessidade de transplantectomia.

Palavras chaves: Procedimentos cirúrgicos urológicos. Transplante renal. Complicações pós-operatórias.

Abstract

RUELLAS, H. R. **Evaluation of kidney transplantectomy in the first month after transplantation at the Renal Transplant Unit in the Clinical Hospital of the School of Medicine of Ribeirão Preto - University of São Paulo.** 58f. 2022. Dissertation (Master's Degree) - School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo. Ribeirão Preto. 2022.

Introduction: Kidney Transplantation is the optimal therapy for end-stage renal disease. It is cost-effective and improves survival and quality of life. Renal graft loss by transplantectomy occurs through vascular thrombosis and presents the first month after surgery as a critical period. This fearsome situation can impair the success of future transplantation due to immunological sensitization. **Objective:** The purpose of this study is to identify the incidence and risk factors for transplantectomy in the first 30 days after transplantation. **Materials and Methods:** Excluding living donors, pediatric population, multi-organ transplantation and insufficient data, 475 deceased-donors transplants were enrolled and retrospectively analyzed from 2010 to 2020. **Results:** The majority were male (61,4%), hemodialysis was the method for 93,8% of the patients and 44 (9,6%) had previous kidney transplantation. The mean Cold Ischemia Time (CIT) was 25.7 ± 5.6 hours. Thirty-five (7.3%) transplantectomys were performed in the first month after surgery of which 51.4% were done in the first week. Vascular thrombosis was the cause of 29 of 35 graft removals. Twelve (34.3%) were venous thrombosis, 6 (17.1%) arterial thrombosis and 11 (31.4%) of both arterial and venous thrombosis. The other 6 transplantectomys were caused by rupture of arterial anastomosis (3), acute rejection (1), neoplasm suspicion (1) and uncontrolled bleeding after biopsy (1). Of all analyzed elements, we identify only the use of heparin as protective factor for graft transplantectomy (*Odds Ratio* - OR=0.57; Confidence Interval - CI= 0.20-0.93, p=0.03) and *Number Needed to Treat* (NNT) of 18,53. **Conclusions:** Heparin may be a protective factor for early graft loss after kidney transplantation.

Keywords: Urological surgical procedures. Renal transplantation. Postoperative complications.

Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos participantes do estudo.....	35
Figura 2 - Gráfico com a distribuição das transplantectomias ao longo dos primeiros 30 dias pós-transplante	39
Figura 3 - Causas das nefrectomias	40
Figura 4 - <i>Forrest Plot</i> das variáveis contínuas	41
Figura 5 - <i>Forrest Plot</i> das variáveis discretas.....	41

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Índice de Risco de Trombose. <i>Hazard ratio</i> para trombose do enxerto renal com as variáveis que mais se associaram ao evento na regressão logística	25
Tabela 2 - Dados relacionados aos doadores.....	37
Tabela 3 - Dados relacionados aos receptores	38
Tabela 4 - Dados relacionados ao enxerto e procedimento cirúrgico	38
Tabela 5 - Evolução nos primeiros 30 dias pós-transplante	38
Tabela 6 - <i>Odds Ratio</i> e Intervalo de Confiança das variáveis discretas	40

Lista de Siglas e Abreviaturas

AVE-	Acidente vascular encefálico
CET-	Central Estadual de Transplantes
CNCDO-	Central de Notificações, Captação e Distribuição de Órgãos
DGF-	<i>Delayed Graft Function</i>
DM-	Diabetes melito
DRC-	Doença Renal Crônica
EUA-	Estados Unidos da América
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HBPM-	Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF-	Heparina não fracionada
HLA-	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IC-	Intervalo de confiança
IMC-	Índice de massa corporal
KDPI-	<i>Kidney Donor Profile Index</i>
MTOR-	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NNT-	<i>Number Needed to Treat</i>
OKT3-	Muromonabe CD3
OPO-	Organizações de Procura de Órgãos
OR-	<i>Odds ratio</i>
pmp-	Por milhão de população
SD-	Desvio Padrão
SNT-	Sistema Nacional de Transplantes
STROBE-	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>

TEP-	Tromboembolismo pulmonar
TFG-	Taxa de filtração glomerular
TIF-	Tempo de isquemia fria
TVP-	Trombose venosa profunda
US-	Ultrassom

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVO	27
3. MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1. Aspectos éticos	30
3.2. Desenho do estudo	30
3.3. Contexto.....	30
3.4. Participantes	30
3.5. Variáveis analisadas.....	31
3.6. Fontes de dados / mensuração	32
3.7. Viés	32
3.8. Características da amostra.....	33
3.9. Variáveis quantitativas.....	33
3.10. Análise estatística	33
4. RESULTADOS.....	34
4.1. Participantes	35
4.2. Dados descritivos.....	36
4.3. Desfecho	37
4.4. Resultados principais.....	37
5. DISCUSSÃO	43
5.1. Resultados principais.....	44
5.2. Limitações do estudo	45
6. CONCLUSÃO	47
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
8. ANEXO.....	55

1- Introdução

A doença renal crônica (DRC) é categorizada conforme a taxa de filtração glomerular (TFG) e dividida em estágios. No estágio 5 da DRC (TFG <15 ml/min/1,73m²) demanda-se alguma modalidade de substituição da função renal, seja ela diálise ou transplante. Múltiplas etiologias são possíveis para a DRC; sendo, globalmente, diabetes e hipertensão as principais (BIKBOV *et al.*, 2020).

A DRC apresenta acometimento no mundo todo e considerando todos os seus estágios, Bikbov *et al.* (2020) estimaram para o ano de 2017 aproximadamente 679 milhões de pessoas, cerca de 9,1% na população global, sendo 0,07% em estágio 5. Nos dados referentes ao Brasil, calcula-se que 16,7 milhões de pessoas tenham algum grau de DRC, dos quais 133.464 estão em diálise. A hemodiálise, em relação à diálise peritoneal, é o método predominante no Brasil, adotado atualmente para 92% da população em diálise (NEVES *et al.*, 2020). Os índices de DRC estágio 5 se mantêm em crescimento progressivo com estimativa de incremento de 11-18% até 2030 nos Estados Unidos da América (EUA) (McCULLOUGH *et al.*, 2019). No cenário brasileiro existem discrepâncias loco-regionais e o número de pacientes em diálise continua a aumentar (THOMÉ *et al.*, 2019).

O transplante renal é a melhor terapia para DRC estágio 5, aumentando a sobrevida global quando comparado à diálise (HARIHARAN; ISRANI; DANOVITCH, 2021; MODI *et al.*, 2019; WOLFE *et al.*, 1999). Apresenta também benefício na melhora da qualidade de vida e custo efetividade, independentemente do tipo de doador e de classificação de riscos do receptor (AXELROD *et al.*, 2018).

O Brasil é o segundo em número absoluto de transplantes renais entre os 35 países que mais realizam este procedimento e no ano de 2019 foram realizados 6.417 transplantes. Porém, em números relativos, ocupa a 30^a posição com 29 transplantes por milhão de população (pmp). Existem grandes disparidades na realização dos transplantes no país. Em 2019, enquanto o estado de São Paulo realizou 2.064 transplantes, o Acre fez apenas quatro (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2019).

No cenário Latino-americano, Brasil e Uruguai apresentam as maiores porcentagens de pacientes em diálise inscritos na fila de transplante (22%). O Brasil é o quarto país que mais realiza transplantes renais em taxa relativa à população, com índice de 28 pmp. As primeiras posições pertencem ao México (68 pmp),

Uruguai (43 pmp) e Argentina 30 (GONZALEZ-BEDAT; ROSA-DIEZ; FERREIRO, 2017).

O Brasil foi um dos países mais afetados pela infecção do novo coronavírus. Por vários motivos, a pandemia atuou de forma negativa nos transplantes de órgãos. Houve redução no número de doadores potenciais e efetivos, além de diminuição do número de procedimentos realizados. Considerando apenas os renais, foram 4.805 no ano de 2020, sendo este o menor valor desde 2008. Os transplantes de doadores vivos foram reduzidos ainda mais com queda de 40,98% em comparação ao ano anterior (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020).

Estima-se que para a população brasileira atual, é necessário realizar aproximadamente 12.000 transplantes renais ao ano. Em 2019, foram 50,22% do número estimado, já em 2020 esse valor caiu para 38%. Enquanto houve queda no número de procedimentos, a fila de transplante renal cresceu progressivamente e em dezembro de 2020, havia 26.862 indivíduos ativos em lista de espera de rim (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020).

O transplante renal no Brasil é realizado sob a gestão do Sistema Único de Saúde (SUS). A Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 regulamenta a disposição gratuita de tecidos, órgãos e partes do corpo humano, em vida ou post mortem, para fins de transplante (BRASIL, 1997) e é regulamentado pelo decreto Nº 9.175 de 18 de outubro de 2017 que institui o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) e subdivide-o em unidades executivas das atividades, as Centrais Estaduais de Transplante (CET), coordenando a doação de órgãos e o transplante nos estados (BRASIL, 2017).

A Resolução SS-128, de 31 de dezembro de 2003, dispõe sobre a estrutura organizacional e operacional do SNT de São Paulo, dividindo o estado em duas áreas de abrangência da Central de Notificações, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO). A CNCDO I encarrega-se da capital paulista, da Grande São Paulo e do litoral e a CNCDO II, das demais cidades do estado. A organização loco-regional cabe às Organizações de Procura de Órgãos (OPO). A CNCDO II tem sede no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e sua correspondente OPO é responsável por 93 cidades (SÃO PAULO, 2003).

A doação de órgãos e o transplante renal no Brasil são regulamentados pela portaria Nº 2.600 de 21 de outubro de 2009. A alocação de órgãos é feita por um sistema de pontuação baseado na compatibilidade ABO e HLA (Human leukocyte antigen). Não existe seleção de órgãos baseados nas características do doador ou na longevidade do paciente. Caso haja oferta de um órgão a decisão de aceitar ou não este órgão será feita de forma compartilhada entre o receptor e a equipe transplantadora, considerando riscos e benefícios de cada caso, devendo constar em termo de consentimento específico (BRASIL, 2009).

O transplante renal é um procedimento cirúrgico e como tal apresenta complicações. Essa taxa é baixa se comparado com outros transplantes de órgãos abdominais, como fígado e pâncreas. A incidência de complicações cirúrgicas tem se reduzido devido ao aprimoramento da técnica operatória, bem como à melhora das drogas de imunossupressão, o que permitiu redução das perdas renais por rejeições de 20% para 1% no primeiro ano pós-transplante renal. As principais complicações cirúrgicas envolvem basicamente uma das três anastomoses ou a cicatrização da ferida operatória. A identificação precoce das complicações é importante para intervenção em tempo hábil a fim de reduzir a morbimortalidade (HUMAR; MATAS, 2005).

Complicações vasculares são eventos raros, porém arrasadores, especialmente as trombozes, que levam à perda do aloenxerto, na maioria das vezes, sendo a principal causa de nefrectomia do rim transplantado (EUFRÁSIO *et al.*, 2011). O período de 30 dias pós-transplante é crítico e concentra a maior quantidade de trombose vascular, correspondendo a 93,5% dos casos (PENNY *et al.*, 1994). Caso haja a transplantectomia, o receptor é exposto aos riscos anestésico-cirúrgicos do procedimento e à imunossupressão, com retorno inevitável à diálise. A sensibilização por exposição a antígenos e HLA reduz a probabilidade e/ou sucesso em transplante futuro (HAMED *et al.*, 2015).

A tríade de Virchow descreve os fatores predisponentes à trombose arterial e venosa e esses fatores podem estar presentes no transplante renal (BAGOT; ARYA, 2008). A trombose arterial tem incidência de 0,2-7,5% e a trombose venosa de 0,1-8,2%. A incidência é mais elevada em crianças e menor em doadores vivos (KELLER; JORGENSEN; JESPERSEN, 2012). A etiologia da trombose vascular é

multifatorial. A maioria, provavelmente decorrente de erros técnicos, mas não somente a eles atribuídos (PILLOT *et al.*, 2012).

Vários fatores podem estar envolvidos na patogênese da trombose do enxerto, como lesão durante o clampeamento do vaso na captação ou durante a cateterização do vaso para perfusão. Anormalidades vasculares do rim doado podem favorecer a trombose. Dodhia *et al.* (1991) observaram 36% de incidência de trombose arterial com múltiplas artérias contra 0,8% de artéria renal única. Já Sanni *et al.* (2007) não encontraram correspondência estatística entre múltiplos vasos e trombose, tampouco as lesões vasculares influenciaram durante a captação, sendo o principal fator de risco, identificado em seu estudo, a presença de aterosomatose.

O paciente com DRC apresenta uma fisiologia diferente, principalmente devido à uremia, que o coloca em risco elevado tanto a eventos trombóticos quanto sangramentos. O transplante renal pode restaurar alguns dos desbalanços tromboembólicos, mas não é capaz de restabelecer uma homeostase padrão. (PAVORD; MYERS, 2011). Análises de longo prazo revelaram que os pacientes submetidos ao transplante renal apresentam cronicamente fatores pró-trombóticos e estado inflamatório persistentes, por meio de níveis elevados de fibrinogênio, D-dímeros, Fragmento 1 + 2 de ativação de protrombina e IL-6 (IRISH; GREEN, 1997; PARAJULI *et al.*, 2016).

Algumas patologias apresentam aumento expressivo dos riscos de eventos tromboembólicos, pois há desbalanço em vias específicas da coagulação. Os pacientes que apresentam essas patologias são classificados como possuidores de estado de hipercoagulabilidade. No pós-operatório imediato do transplante renal desses indivíduos associam-se os fatores já conhecidos de hipercoagulabilidade pós-cirúrgicos, que em conjunto com desidratação e hipovolemia, favorecem os eventos trombóticos, incluindo trombose do aloenxerto (FRIEDMAN *et al.*, 2001; IRISH; GREEN, 1997; PONTICELLI; MOIA; MONTAGNINO, 2009).

Em revisão da literatura, Ponticelli, Moia e Montagnino (2009) elencam os principais fatores predisponentes descritos como possivelmente associados à trombose do enxerto renal, são eles: hipovolemia, aterosclerose, erro técnico, uso de OKT3 (Muromonabe CD3), principalmente se associado a doses elevadas de

metilprednisolona, anticorpo antifosfolípide, altas doses de corticoides, tempo de isquemia fria (TIF) longo e *Delayed Graft Function* (DGF).

A etiologia causadora da doença renal crônica, não associada aos estados de hipercoagulabilidade, raramente é atribuída à trombose do enxerto. Apenas Bakir *et al.* (1996) descrevem a nefropatia diabética como etiologia de risco para desenvolver trombose vascular após o transplante.

Entre os sexos, os homens apresentam maior taxa de DRC terminal e são mais submetidos a transplante renal (BIKBOV *et al.*, 2020), porém não existem relatos quanto a diferenças de sexo do receptor para trombose do enxerto renal. Penny *et al.* (1994) relatam maior incidência de trombose quando os rins são de doadores do sexo feminino.

O rim direito tem a veia renal mais curta em comparação com o lado esquerdo. A lateralidade direita do rim doado é descrita desde o desenvolvimento da técnica cirúrgica do transplante como fator de risco para eventos adversos, inclusive trombose precoce. Uma análise da base de dados dos EUA de 58.999 doadores vivos evidenciou maiores taxas de DGF, trombose renal e pior sobrevida do enxerto (KHALIL *et al.*, 2016). Amézquita *et al.* (2008) identificam o rim direito como fator de risco para trombose precoce do enxerto em 80% dos casos.

A lesão renal aguda do rim transplantado no período pós-operatório é frequentemente demonstrada pela DGF e é caracterizada pela necessidade de diálise nos primeiros sete dias pós-transplante (SIEDLECKI; IRISH; BRENNAN, 2011). Múltiplos fatores são associados à DGF, não sendo possível determinar etiologia única. Nesses pacientes existem mecanismos imunes específicos que aumentam o influxo de leucócitos para o enxerto, determinando congestão vascular, ativação de complemento, cascata de coagulação, podendo determinar a formação de micro trombos no enxerto (PARAJULI *et al.*, 2016; SIEDLECKI; IRISH; BRENNAN, 2011). Bakir *et al.* (1996) identificaram DGF como fator de risco para trombose do rim transplantado.

Quanto ao procedimento cirúrgico, o tipo de anastomose e local em que se realiza, ou calibre do fio utilizado não foram caracterizados como fator de risco para trombose do enxerto (LUNA *et al.*, 2010). O uso de rins pediátricos em bloco para adultos é uma técnica que permite expandir o número de rins disponíveis para o

transplante e historicamente os rins em bloco apresentam mais complicações, menor sobrevida e trombose vascular em 10% dos casos (BRESNAHAN *et al.*, 2001; SMYTH *et al.*, 2005).

Acredita-se que as terapias renais substitutivas, peritoneal ou hemodiálise, podem levar a um estado basal de hipofibrinólise, favorecendo trombozes. (OPATRNÝ *et al.*, 2002). Luna *et al.* (2010) identificaram a diálise como fator de risco para trombose do enxerto quando realizada nas 24 horas que antecediam o implante renal, independente de qual tipo havia sido realizada, sendo a diálise realizada fora do hospital com o maior risco. Em duas séries retrospectivas, caracterizou-se a diálise peritoneal como fator de risco independente para trombose renal (MURPHY *et al.*, 1994; TANG; LI; LIU, 2016).

Os receptores mais jovens entre a população adulta apresentam maior risco de transplantectomia. Marinhox *et al.* (2020) referem que conforme a idade do receptor aumenta, reduz-se em 5,7% a probabilidade de remoção do enxerto renal. A idade média da nefrectomia em seu estudo foi de 47,63 anos.

Os extremos de idade do doador são apontados como fator de risco para trombose vascular. Observou-se 1.23 mais risco por década a partir dos 20 anos. Doadores <10 anos apresentam sete vezes mais risco (PENNY *et al.*, 1994). Os rins de doadores mais velhos se apresentam como órgãos de critérios expandidos e demonstram maior risco de trombose em comparação com o doador padrão (*Odds ratio* - OR=4,22; p=0,01). Os doadores, após parada circulatória, também apresentam maior risco de trombose do aloenxerto, porém essa modalidade não é permitida no Brasil (BRASIL, 2009; HAMED *et al.*, 2015).

O uso de soluções frias entre 0°C e 4°C para preservação do enxerto previne a lesão por isquemia e reperfusão. O TIF é o tempo que decorre entre a infusão de solução fria para perfusão dos órgãos do doador até a liberação do fluxo vascular do doador para o rim. O TIF elevado piora a sobrevida do enxerto em longo prazo (PETERS-SENGERS *et al.*, 2019). Em revisão da literatura, Keller, Jorgensen e Jespersen (2012) identificaram o TIF com mais de 24 horas como fator de risco para trombose vascular. Eleva-se o risco de trombose em 1,29 para cada 6 horas de TIF após a primeira hora, com 3,6 vezes mais risco para TIF maior que 24 horas. (PENNY *et al.*, 1994).

Luna *et al.* (2010) avaliaram 577 transplantes renais quanto a múltiplas variáveis para identificarem fatores de risco associados à trombose e após analisarem os riscos envolvidos observaram que pacientes com patologia vascular nos vasos ilíacos, doador com acidente vascular encefálico (AVE) como causa *mortis* e presença de ateroma no enxerto multiplicam o risco de trombose em 16 vezes em comparação com um paciente padrão. A análise desses fatores de risco, bem como seu impacto, podem ser observados no Índice de Risco de Trombose (Tabela 1).

Tabela 1 - Índice de Risco de Trombose. *Hazard ratio* para trombose do enxerto renal com as variáveis que mais se associaram ao evento na regressão logística

Causa <i>mortis</i>	Ateroma na artéria do enxerto	Patologia vascular dos vasos ilíacos do receptor	
		Não (<i>Hazard ratio</i>)	Sim (<i>Hazard ratio</i>)
Trauma	Não	1.00	2.73
	Sim	2.95	7.46
AVE	Não	2.56	6.58
	Sim	7.06	15.50

AVE= Acidente vascular encefálico.

Fonte: Adaptado de Luna *et al.* (2010).

A trombose do enxerto, em geral, leva à perda irreversível, com necessidade de nefrectomia. Terapias de salvamento são frequentemente frustrantes. Existem descrições de sucesso com uso de agentes antifibrinolíticos, tromboaspiração e trombectomia cirúrgica, com melhores resultados quanto mais precoce for feito o diagnóstico e realizada a intervenção (PONTICELLI; MOIA; MONTAGNINO, 2009). A intervenção cirúrgica nos primeiros 10 dias pós-transplante renal para correção de alterações vasculares apresentou redução no risco de transplantectomia (MARINHOX *et al.*, 2020).

Diversas medicações foram utilizadas no contexto do transplante a fim de reduzir a incidência de trombose do enxerto e, conseqüentemente, de transplantectomia, porém com resultados conflitantes e não conclusivos. A sua

utilização apresenta pouca concordância, mesmo entre os especialistas da área (RIPERT *et al.*, 2009). Atualmente, não há recomendação para profilaxia para o transplante renal com objetivo de reduzir trombose do aloenxerto, mesmo em pacientes de alto risco (CITTANOVA-PANSARD *et al.*, 2005; PARAJULI *et al.*, 2016; SURIANARAYANAN *et al.*, 2021).

A remoção do enxerto nos primeiros 30 dias após a realização do transplante renal é de grande preocupação para a equipe transplantadora. Este evento, felizmente pouco frequente, é extremamente decepcionante e ainda não se provou ser possível reverter ou reduzir sua incidência com as estratégias implementadas até então. Assim, a identificação da estatística desses acontecimentos em nosso centro transplantador e de possíveis fatores envolvidos em sua ocorrência pode contribuir para a melhor compreensão do quadro.

2. Objetivo

O objetivo do presente estudo foi identificar a incidência e possíveis fatores associados à perda precoce do enxerto renal por necessidade de remoção cirúrgica nos primeiros 30 dias após o transplante em pacientes da Unidade de Transplante Renal do HCFMRP-USP.

3. Material e Métodos

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, Processo nº 4.657.931 (Anexo). O estudo apresentou riscos mínimos aos pacientes, pois se baseou na análise de prontuários e, dessa forma, foi dispensado o uso de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Desenho do estudo

Foi realizado estudo descritivo, retrospectivo observacional tipo coorte dos pacientes transplantados renais (receptores de doadores falecidos e vivos), no período fevereiro de 2010 a abril de 2020, por meio da análise de seus prontuários.

3.3 Contexto

O HCFMRP-USP atende, para o transplante renal, exclusivamente pacientes do SUS e o procedimento é gratuito. Os pacientes envolvidos na pesquisa não receberam recrutamento ou entrevistas, sendo a coleta de dados realizada do sistema de prontuário eletrônico do hospital. O estudo foi elaborado seguindo a Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (EBRAHIM; CLARKE, 2007; MALTA *et al.*, 2010).

3.4 Participantes

Critérios de elegibilidade: Todos os pacientes submetidos a transplante renal no HCFMRP-USP foram considerados elegíveis para o estudo, cujos dados encontravam-se disponíveis no sistema de prontuários eletrônicos.

Critérios de inclusão: Ter realizado transplante renal no período de fevereiro de 2010 e abril de 2020 no HCFMRP-USP.

Critérios de exclusão: Pacientes abaixo de 18 anos e transplantes multiviscerais, como pâncreas-rim e fígado-rim.

3.5 Variáveis analisadas

As variáveis catalogadas foram uniformizadas, codificadas e colocadas em sistema de medida internacional, quando pertinente, são elas:

Fatores relacionados ao receptor:

- Idade (em anos);
- Sexo (Masculino ou feminino);
- Índice de massa corporal (IMC) do receptor em (kg/m²) e categorização de acordo com a Organização Mundial de Saúde para adultos. Valores de IMC abaixo de 18,5: Baixo peso. Valores de IMC maior ou igual a 18,5 e menor que 25,0: Peso adequado (eutrófico). Valores de IMC maior ou igual a 25,0 e menor que 30,0: Sobrepeso. Valores de IMC maior ou igual a 30,0: Obesidade;
- Realização de transplante renal previamente;
- Tipo de diálise realizada previamente ao transplante.

Fatores do doador:

- Idade (em anos);
- Sexo (Masculino ou feminino).

Fatores relacionados ao rim:

- Lateralidade do rim doado (Esquerdo ou Direito);
- Presença ou não de artérias supranumerárias.

Fatores cirúrgicos:

- Tempo cirúrgico (em minutos);
- TIF (em horas).

Evolução:

- Utilização ou não de heparina no pós-operatório;
- Desfecho do paciente ao final de 30 dias de pós-operatório;
- Necessidade de realizar ou não nefrectomia do rim transplantado;
- Dia da nefrectomia, caso necessária;
- Causa da nefrectomia.

3.6 Fontes de dados / mensuração

Os dados foram coletados individualmente da plataforma digital de prontuário eletrônico do HCFMRP-USP. Cada paciente possui um número de registro que dá acesso a todas as informações necessárias à pesquisa. Não foram utilizadas ferramentas de coletas automáticas ou de equipamentos automatizados. Não houve intervenção ou entrevista com o paciente. Os dados foram armazenados, inicialmente, em nuvem na plataforma *Google Drive*, de acesso pessoal, protegido por senha, seguindo os princípios éticos de pesquisa clínica, acessibilidade e lei geral de proteção de dados. Após a coleta completa dos dados, os mesmos foram analisados estatisticamente.

3.7 Viés

Foram considerados todos os pacientes adultos transplantados no período analisado no HCFMRP-USP, no período descrito e excluídos os transplantes multiviscerais e pediátricos por apresentarem contexto cirúrgico, patológico e imunológico distintos, o que poderia contaminar a amostra. A população estudada apresentou TIF mais elevado do que a maioria dos estudos sobre transplantes renais devido a particularidades do serviço e organização loco-regional da OPO. A utilização de heparina, bem como sua dose não foi realizada de maneira padronizada, sendo determinada por decisão do médico responsável pelo paciente.

3.8 Características da amostra

O estudo foi conduzido em um único centro (HCFMRP-USP), sendo o tamanho da amostra determinado e limitado pela quantidade de pacientes que foram transplantados no período avaliado. Classicamente, os primeiros 30 dias pós-transplante renal são os mais críticos para trombose vascular, em que se concentram 93,5% dos eventos, sendo este período selecionado para avaliação neste estudo.

3.9 Variáveis Quantitativas

As variáveis quantitativas foram: idade do doador, peso, IMC e idade do receptor. Não foram utilizadas categorizações.

3.10 Análise estatística

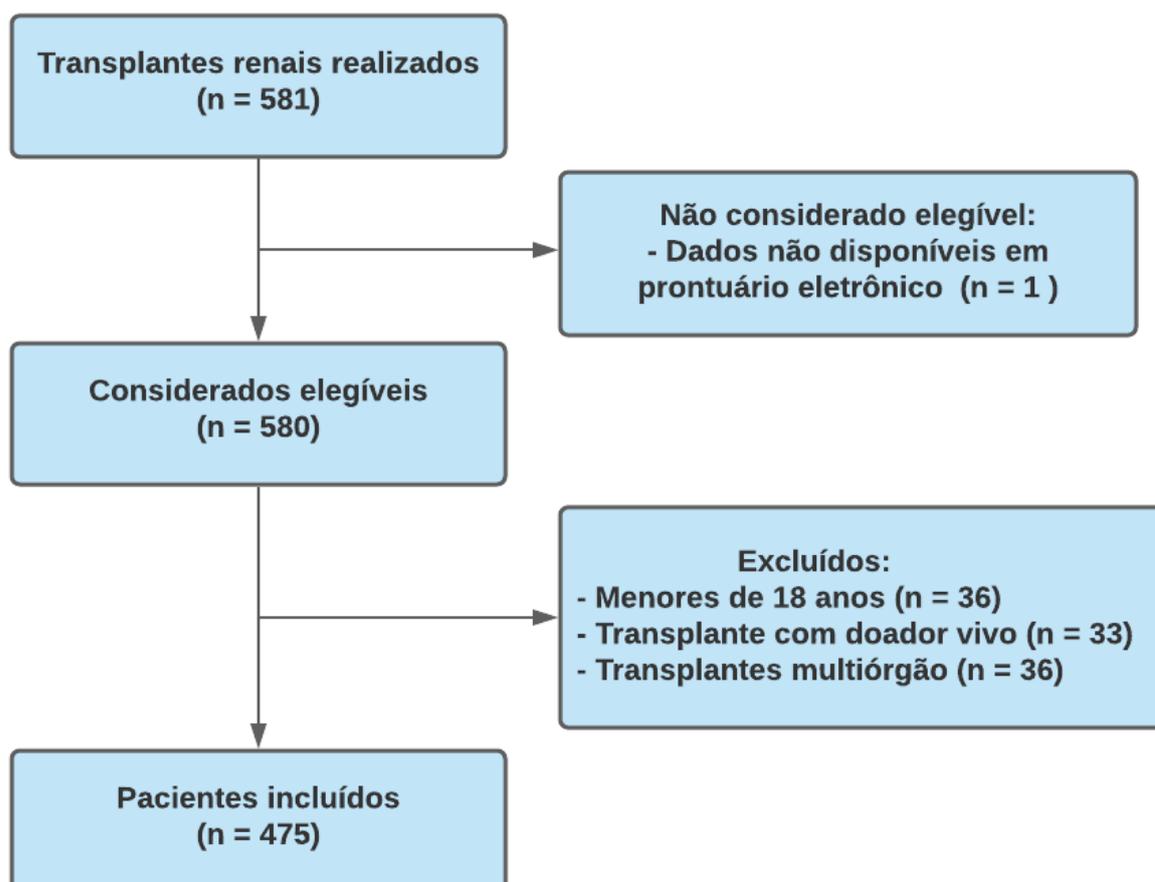
As variáveis foram submetidas à análise estatística uni e multivariada. Não foram determinados subgrupos para a análise.

4. Resultados

4.1 Participantes

Foram realizados 581 transplantes renais no HCFMRP-USP, no período de fevereiro de 2010 a abril de 2020, e considerados candidatos ao estudo. Um paciente não apresentou ficha operatória salva em prontuário eletrônico e não foi considerado elegível. Também foram excluídos os menores de 18 anos (n=36), os transplantes com doador vivo (n=33) e os multiviscerais (n=36), pâncreas-rim e fígado-rim, resultando em 475 pacientes como população disponível para análise.

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos participantes do estudo



4.2 Dados descritivos

Os pacientes que realizam transplante renal no HCFMRP-USP são previamente avaliados ambulatorialmente pela equipe de nefrologia, cardiologia e urologia obrigatoriamente, podendo haver avaliações complementares de outras especialidades, se necessário. Realizam exames pertinentes e após decisão compartilhada, são incluídos na fila para transplante renal de doador falecido. O serviço de Urologia deste hospital é certificado pela Sociedade Brasileira de Urologia e possui serviço de residência médica com médicos em formação, inclusive para o transplante renal. A cirurgia é sempre realizada por, pelo menos, um médico assistente ou um docente experiente em transplante renal em conjunto com residentes de urologia.

As anastomoses vasculares foram realizadas, em sua maioria, nos vasos ilíacos do receptor utilizando fio não absorvível de polipropileno 5.0 ou 6.0 e a técnica utilizada foi determinada pela quantidade de vasos renais, presença ou não de *patch* vascular e presença ou não de lesões decorrentes da captação. Ajustes foram realizados em cirurgia de banco, quando necessários, para melhor adequação dos vasos para o implante. A utilização de outros vasos para anastomose, como aorta e veia cava ou vasos renais foram condutas de exceção.

A ureteroneocistostomia foi realizada à *Lich-Gregoir* modificada ou uretero-uretero anastomose quando não foi possível realizar implante da bexiga. O uso de duplo jota não é rotineiro no HCFMRP-USP e sua utilização, quando necessária, foi determinada por fatores intraoperatórios avaliados.

Não há onus para o paciente em nenhuma etapa de avaliação, procedimento ou seguimento, pois são realizados via SUS.

4.3 Desfecho

O estudo determinou como desfecho a nefrectomia do enxerto renal transplantado nos pacientes avaliados. Este evento ocorreu em 35 pacientes (7,36%).

4.4 Resultados principais

Os dados dos doadores e receptores e as características do rim doado e do procedimento cirúrgico estão descritos nas Tabelas 2 a 5.

Tabela 2 - Dados relacionados aos doadores

Variável	Valores
Idade média (anos) \pm SD	41,35 \pm 15,07
Homem, n (%)	256 (53,9%)
Mulher, n (%)	219 (46,1%)
Causa <i>Mortis</i>	
Doença cerebrovascular, n (%)	286 (60,21%)
Trauma, n (%)	167 (35,15%)
Outros, n (%)	22 (4,63%)

SD= Desvio Padrão.

Tabela 3 - Dados relacionados aos receptores

Variável	Valores
Idade média (anos) \pm SD	49,6 \pm 12,57
Homem, n (%)	292 (61,47%)
Mulher, n (%)	183 (38,53%)
IMC médio (kg/m ² \pm SD)	25,67 \pm 4,40
IMC <25 kg/m ² , n (%)	194 (40,84%)
Sobrepeso, n (%)	146 (30,73%)
Obesidade, n (%)	75 (15,74%)
Diabetes Melito, n (%)	124 (26,10%)
Tipo de diálise: Peritoneal/ Hemodiálise, n (%)	17 (3,5%) / 446 (93,8%)
Sem informação sobre tipo de diálise, n (%)	12 (2,52%)
Transplante prévio, n (%)	44 (9,63%)

SD= Desvio Padrão; **IMC=** Índice de Massa Corporal.

Tabela 4 - Dados relacionados ao enxerto e procedimento cirúrgico

Variável	Valores
Rim direito, n (%)	240 (50,52%)
Múltiplas artérias renais, n (%)	108 (22,73%)
TIF médio \pm SD	25,76 \pm 5,60
Tempo cirúrgico médio (horas) \pm SD	306,40 \pm 74,45
Uso de heparina, n (%)	193 (40,63%)

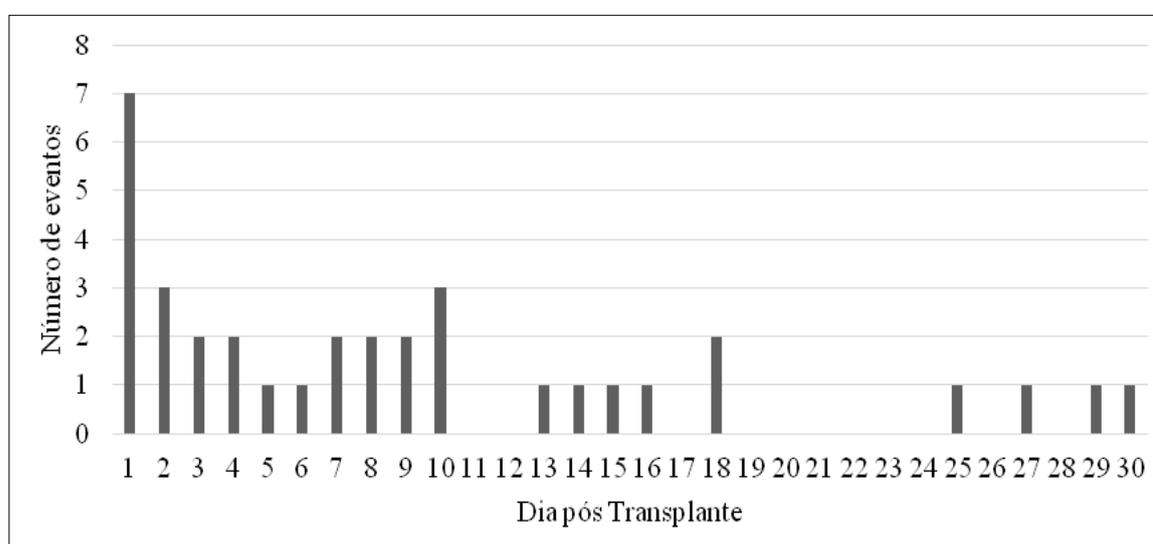
SD= Desvio Padrão; **TIF=** Tempo de Isquemia Fria.

Tabela 5 - Evolução nos primeiros 30 dias pós-transplante

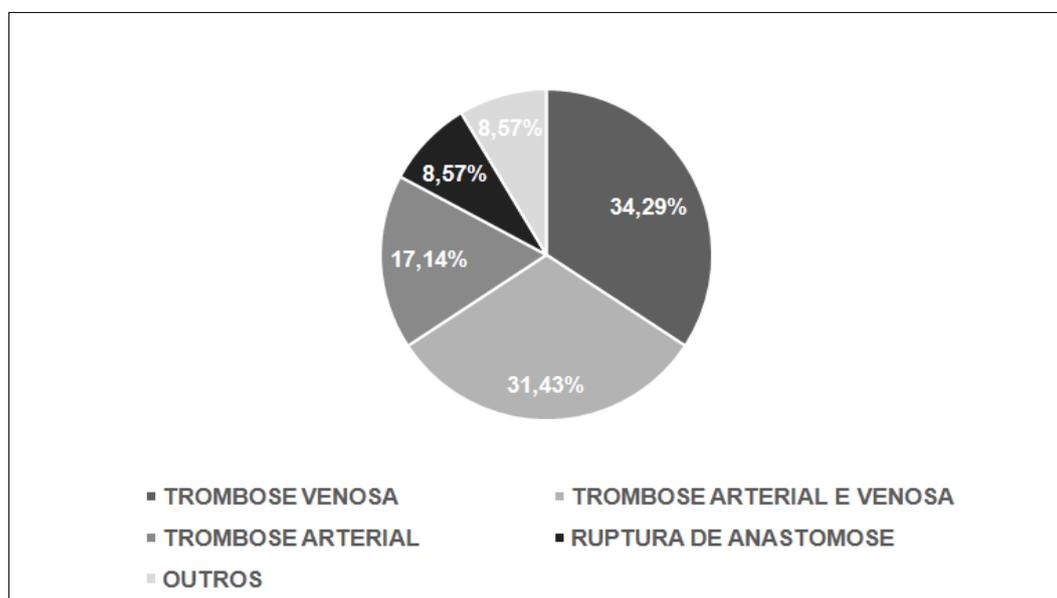
Variável	Valores
Transplantectomia, n (%)	35 (7,36%)
Óbito, n (%)	16 (3,36%)
Não faleceu e não retirou enxerto	424 (89,26%)

Das 35 nefrectomias do enxerto renal, sete (20%) ocorreram nas primeiras 24 horas pós-transplante, 18 (51,42%) na primeira semana e as outras 10 nas três semanas seguintes. A distribuição das transplantectomias ao longo dos primeiros 30 dias está demonstrada na Figura 2.

Figura 2 - Gráfico com a distribuição das transplantectomias ao longo dos primeiros 30 dias pós-transplante



A trombose vascular foi responsável por 29 dos 35 eventos determinantes de nefrectomia, correspondendo a 82,8% e apresentaram-se como: trombose venosa 12 (34,3%), trombose arterial, seis (17,14%) e trombose arterial e venosa 11 (31,43%), em que ambas as alterações estavam presentes na avaliação anatomopatológica. A ruptura da anastomose arterial determinando sangramento foi a causa de três (8,57%) transplantectomias. Um rim transplantado foi removido devido rejeição aguda, um por suspeita de neoplasia e um por sangramento incontrolável em topografia de biópsia renal; correspondendo, individualmente, a 2,86% dos eventos. As causas das nefrectomias estão sintetizadas na Figura 3.

Figura 3 - Causas das nefrectomias

As variáveis foram submetidas à análise uni e multivariada para avaliação da relação com a ocorrência de transplante no primeiro mês. Na Tabela 6 estão elencadas as variáveis discretas, *Odds Ratio* e o Intervalo de Confiança (IC). Nas Figuras 4 e 5 estão demonstrados os *Forrest Plot* das variáveis contínuas e discretas, respectivamente.

Tabela 6 - *Odds Ratio* e Intervalo de Confiança das variáveis discretas

Variável	OR	IC
Artéria Supranumerária	1,4605	0,6608 - 3,2277
Comorbidade de DM no receptor	0,5628	0,2243 - 1,4125
Heparina no pós-operatório	0,4151	0,1786 - 0,9647
Sexo doador igual ao sexo do receptor	1,3012	0,5846 - 2,8963
Sexo do doador	1,0253	0,4581 - 2,2948
Sexo do receptor	0,5222	0,2346 - 1,1625
Tempo de Isquemia Fria	0,9966	0,9226 - 1,0766
Tipo de diálise	1,3026	0,1596 - 10,6325
Tempo cirúrgico	1,0002	0,9953 - 1,0051
Realização de Transplante prévio	1,3278	0,4325 - 4,0767

OR= Odds Ratio; IC= Intervalo de confiança; DM= Diabetes melito.

Figura 4 - Forrest Plot das variáveis contínuas

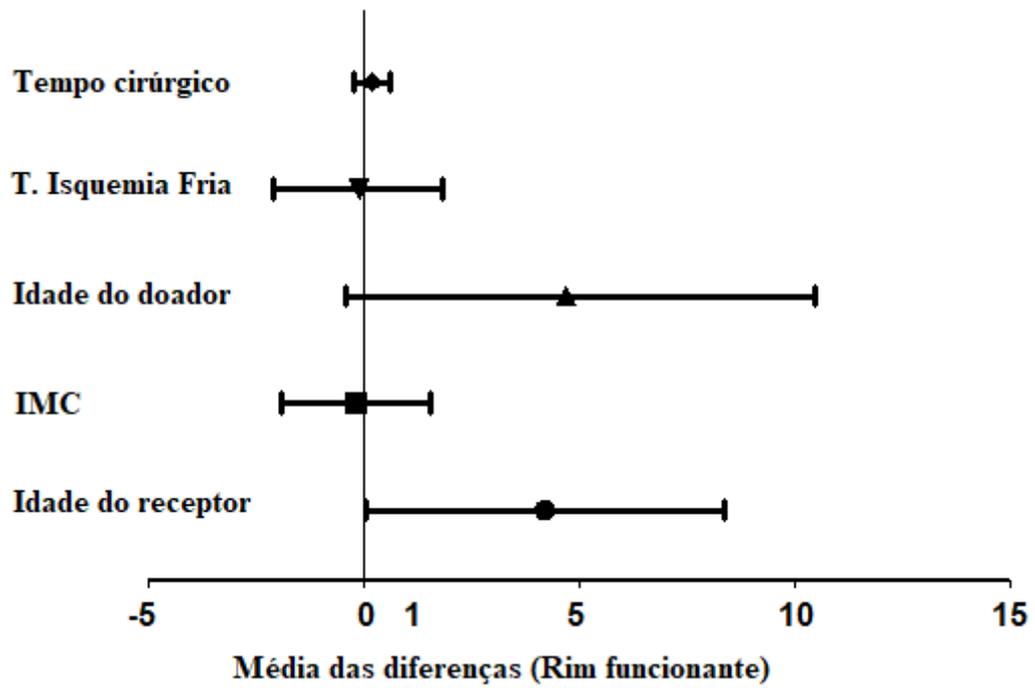
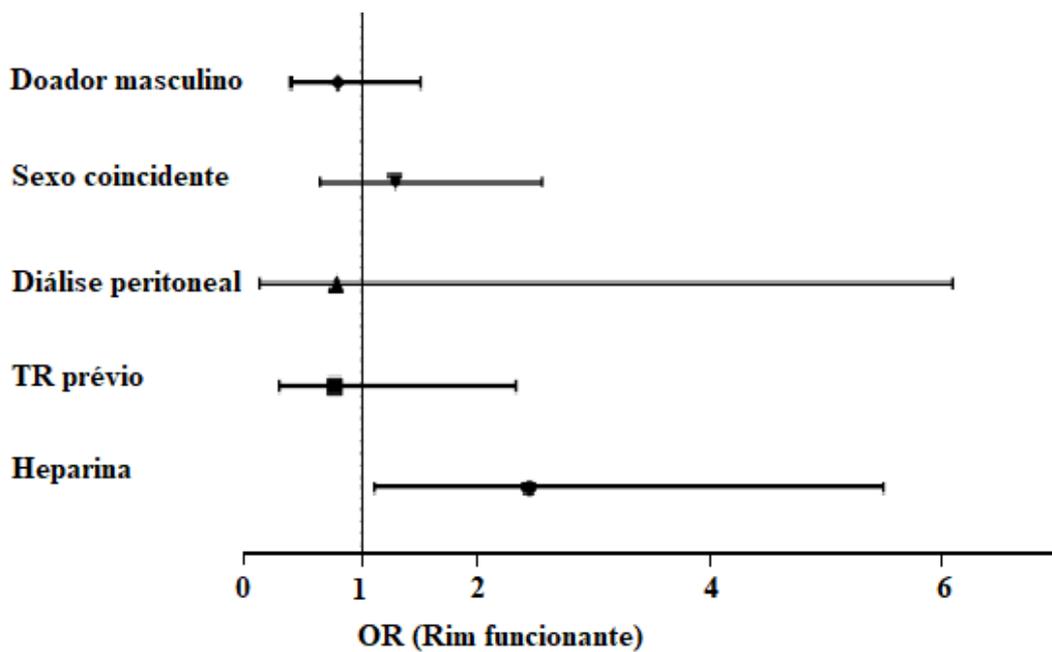


Figura 5 - Forrest Plot das variáveis discretas



Dentre todas as variáveis, a heparina de baixo peso molecular (HBPM), utilizada no pós-operatório em doses profiláticas, foi a única a apresentar relevância estatística na presente análise. A medicação foi utilizada em 193 pacientes (40,63%). Dos 35 pacientes submetidos à nefrectomia, oito haviam utilizado heparina no pós-operatório, enquanto 27 não utilizaram, de modo que a heparina foi o único fator identificado como protetor contra a retirada do enxerto (OR=0,57; IC=0,20 - 0,93, p=0,03) e *Number Needed to Treat* (NNT) de 18,41 pacientes.

5. Discussão

5.1 Resultados principais

A heparina não fracionada (HNF) e a HBPM são medicações anticoagulantes com amplo uso na medicina (GRAY, 2012). Horvath *et al.* (1975) realizaram um ensaio duplo cego com 18 pacientes em cada braço, aplicando HBPM ou placebo. Houve duas nefrectomias por trombose do aloenxerto no grupo placebo, enquanto que no grupo da heparina, uma nefrectomia foi realizada, sem evidência estatística favorecendo um grupo ou outro. Foram descritas complicações hemorrágicas graves naqueles que usaram heparina e os autores sugeriram não utilizar.

Ubhi *et al.* (1989), avaliando um grupo específico de pacientes pós-transplante renal utilizando Ciclosporina A como imunossupressor, randomizaram 70 pacientes para receber ou não HBPM no pós-operatório. Houve cinco trombozes do enxerto renal em até 30 dias pós-transplante, todas foram no grupo que não recebeu heparina e não apresentou complicações hemorrágicas graves.

Em avaliação retrospectiva e não controlada, Lundin *et al.* (2002) observaram redução de perdas renais por trombose em pacientes que receberam doses em formulações variadas de heparina. Este grupo, porém, apresentou maior taxa de linfocele. Bakkaloglu *et al.* (2012) não relataram benefício em utilizar heparina, pois não houve eventos tromboembólicos em nenhum dos grupos estudados.

Osman *et al.* (2007) desenvolveram estudo prospectivo em que 75 pacientes de baixo risco para eventos trombóticos foram submetidos a transplante renal com doador vivo e distribuídos aleatoriamente em três grupos com 25 indivíduos cada. O Grupo 1 não recebeu heparina, o Grupo 2 recebeu dose profilática de HBPM e o Grupo 3, HNF por uma semana no pós-operatório. Não houve trombose do enxerto em nenhum grupo, bem como trombose venosa profunda (TVP) e Tromboembolismo pulmonar (TEP), sugerindo que não há necessidade de se utilizar rotineiramente a heparina no pós-operatório de pacientes de baixo risco para doador vivo.

Em levantamento para revisão sistemática da *Cochrane* para estratégias para prevenção da trombose de enxertos de órgãos sólidos, apenas os estudos de Horvath *et al.* (1975), Osman *et al.* (2007) e Ubhi *et al.* (1989) foram considerados para avaliação em relação ao uso de heparina. Não foi possível fazer comparações diretas entre os estudos, devido à diferença de época em que ocorreram, ao acesso

à tecnologia, drogas de imunossupressão e às características distintas das populações estudadas, uma vez que Osman *et al.* (2007) selecionaram apenas pacientes de baixo risco, além de todos os estudos apresentarem número amostral pequeno. Assim, não foi possível sugerir ou contraindicar o uso dessa medicação no período pós-transplante renal (SURIANARAYANAN *et al.*, 2021).

Em outra revisão sistemática, Kohli *et al.* (2020), considerando riscos para trombose do enxerto, TVP e sangramento, avaliaram estudos que utilizaram heparina em diversos esquemas e cenários, além de outros fármacos, como Ácido Acetilsalicílico, Fondaparinux e Inibidores da Vitamina K. Também não foi possível realizar orientações quanto à tromboprevenção devido à falta de estudos de qualidade e a heterogeneidade entre eles

No presente estudo, a dose de heparina utilizada não foi padronizada, pois não existe um protocolo institucional sobre tromboprevenção para o transplante. A decisão da aplicação ou não de heparina e sua dose foi determinada pelo médico responsável por aquele paciente. Apesar disso, o emprego de uma medicação com propriedades anticoagulantes foi capaz de reduzir um desfecho trombótico.

Nos levantamentos sobre eventos trombóticos do enxerto renal pós-transplante, observou-se que a trombose arterial apresentou incidência de 0,2-7,5% e trombose venosa de 0,1-8,2%. Os achados de incidência desses eventos no presente estudo corroboram os resultados descritos na literatura (KELLER; JORGENSEN; JESPERSEN, 2012).

O levantamento desses dados no contexto de Mestrado Profissional em Medicina apresentou uma estatística local/regional até então desconhecida para a equipe do Transplante Renal do HCFMRP-USP. A dificuldade de encontrar alguns dados e a normatização da descrição de outros, principalmente em fichas de descrições cirúrgicas, fez com que alguns detalhes fossem revisados e corrigidos a fim de aprimorar o serviço e preparar para estudos futuros.

5.2 Limitações do estudo

No presente estudo não foi possível avaliar variáveis hemodinâmicas perioperatórias, como por exemplo, pressão venosa central, fluidos utilizados

(manitol, cristaloides e coloides), uso e dosagem de noradrenalina, considerados como parâmetros intraoperatórios relevantes. Também não foi possível avaliar a influência da aterosclerose, em virtude de esta informação não ter sido descrita em ficha cirúrgica de maneira padronizada e, muitas vezes, não era citada. Poderia-se inferir que se não estava descrita é porque não se fazia presente, porém devido ao elevado risco de viés de informação, optou-se por não considerar esta variável.

Como não há consenso sobre a trombopprofilaxia no pós-operatório de transplantes renais, não há no protocolo institucional do HCFMRP-USP esta recomendação, assim não foi possível avaliar os critérios que levaram ao uso de heparina no pós-operatório e nem sob qual regime ela foi prescrita.

6. Conclusão

Após análise dos resultados, concluiu-se que os eventos trombóticos são influenciados pela tríade de Virchow, descrita em 1850. No transplante renal há três elementos presentes: hipercoagulação induzida por múltiplas causas e potencializada pelo estresse cirúrgico; lesão endotelial inerente à confecção de anastomose vascular, mas cujas alterações começam desde a captação do órgão; e alteração do fluxo sanguíneo pela nova dinâmica vascular. A heparina age reduzindo a ação dos fatores de hipercoagulação, o que poderia justificar o efeito protetor encontrado. A necessidade de conduzir estudos prospectivos, randomizados e controlados é indiscutível, porém ressalta-se a dificuldade no controle de todas as variáveis na miríade de influências existentes no contexto do transplante renal.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 4ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2020.

AMÉZQUITA, Y. *et al.* Risk factors for early renal graft thrombosis: A case-controlled study in grafts from the same donor. **Transplantation Proceedings**, v. 40, n. 9, p. 2891-2893, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/março - 2019. **RBT. Registro Brasileiro de Transplantes**, Ano XXV, n. 1, p. 1-24, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho - 2020. **RBT. Registro Brasileiro de Transplantes**, Ano XXVI, n. 2, p. 1-22, 2020.

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

BAGOT, C. N.; ARYA, R. Virchow and his triad: A question of attribution. **British Journal of Haematology**, v. 143, n. 2, p. 180-190, 2008.

BAKIR, N. *et al.* Primary renal graft thrombosis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 11, n. 1, p. 140-147, 1996.

BAKKALOGLU, H. *et al.* Is heparinization necessary in the early postoperative period of renal transplantation from cadaveric donors? **Transplantation Proceedings**, v. 44, n. 6, p. 1690-1693, 2012.

BIKBOV, B. *et al.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709-733, 2020.

BRASIL. Ministério da Justiça e Ministério da Saúde. **Lei Nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997.** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19434.htm. Acesso em: 21 jun 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria No- 2.600, de 21 de outubro de 2009 - Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.** 2009. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html#:~:text=Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.&text=1º Aprovar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html#:~:text=Aprova%20o%20Regulamento%20T%C3%A9cnico%20do%20Sistema%20Nacional%20de%20Transplantes.&text=1%C2%BAprovar%20o%20Regulamento%20T%C3%A9cnico%20do%20Sistema%20Nacional%20de%20Transplantes). Acesso em: 21 jun 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Decreto Nº 9.175 de 18 de outubro de 2017.** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2015-2018/2017/decreto/d9175.htm. Acesso em: 21 jun 2022.

BRESNAHAN, B. A. *et al.* Risk factors for renal allograft survival from pediatric

cadaver donors: An analysis of united network for organ sharing data. **Transplantation**, v. 72, n. 2, p. 256-261, 2001.

CITTANOVA-PANSARD, M. L. *et al.* Prophylaxis of thromboembolic events during urologic surgery. **Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation**, v. 24, n. 8, p. 902-910, 2005.

DODHIA, N. *et al.* Renal transplant arterial thrombosis: Association with cyclosporine. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 17, n. 5, p. 532-536, 1991.

EBRAHIM, S.; CLARKE, M. STROBE: New standards for reporting observational epidemiology, a chance to improve. **International Journal of Epidemiology**, v. 36, n. 5, p. 946-948, 2007.

EUFRÁSIO, P. *et al.* Surgical complications in 2000 renal transplants. **Transplantation Proceedings**, v. 43, n. 1, p. 142-144, 2011.

FRIEDMAN, G. S. *et al.* Hypercoagulable states in renal transplant candidates: Impact of anticoagulation upon incidence of renal allograft thrombosis. **Transplantation**, v. 72, n. 6, p. 1073-1078, 2001.

GRAY, E. Standardisation of unfractionated and low-molecular-weight heparin. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 207, p. 65-76, 2012.

GONZALEZ-BEDAT, M. C.; ROSA-DIEZ, G.; FERREIRO, A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. **Nefrología Latinoamericana**. v. 14, n. 1, p. 12-21, 2017.

HAMED, M. O. *et al.* Early graft loss after kidney transplantation: Risk factors and consequences. **American Journal of Transplantation**, v. 15, n. 6, p. 1632-1643, 2015.

HARIHARAN, S.; ISRANI, A. K.; DANOVIATCH, G. Long-term survival after kidney transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 8, p. 729-743, 2021.

HORVATH, J. S. *et al.* Low dose heparin and early kidney transplant function. **Australian and New Zealand Journal of Medicine**, v. 5, n. 6, p. 537-539, 1975.

HUMAR, A.; MATAS, A. J. Surgical complications after kidney transplantation. **Seminars in Dialysis**, v. 18, n. 6, p. 505-510, 2005.

IRISH, A.; GREEN, F. Environmental and genetic determinants of the hypercoagulable state and cardiovascular disease in renal transplant recipients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 12, n. 1, p. 167-173, 1997.

KELLER, A. K.; JORGENSEN, T. M.; JESPERSEN, B. Identification of risk factors for vascular thrombosis may reduce early renal graft loss: A review of recent literature.

Journal of Transplantation, v. 2012, p. 1-9, 2012.

KHALIL, A. *et al.* Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: An analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes - should we be doing more right-sided nephrectomies? **Clinical Transplantation**, v. 30, n. 2, p. 145-153, 2016.

KOHLI, R. *et al.* Efficacy and safety of chemical thromboprophylaxis in renal transplantation - A systematic review. **Thrombosis Research**, v. 192, n. May, p. 88-95, 2020.

LUNA, E. *et al.* Vascular thrombosis after kidney transplantation: Predisposing factors and risk index. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 8, p. 2928-2930, 2010.

LUNDIN, C. *et al.* Low molecular weight heparin prophylaxis increases the incidence of lymphocele after kidney transplantation. **Uppsala Journal of Medical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 9-15, 2002.

MALTA, M. *et al.* Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 559-565, 2010.

MARINHOX, A. *et al.* Transplantectomy in the first 3 months after renal transplantation: Experience of a reference center. **Transplantation Proceedings**, v. 52, n. 1, p. 196-203, 2020.

McCULLOUGH, K. P. *et al.* Projecting ESRD incidence and prevalence in the United States through 2030. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 30, n. 1, p. 127-135, 2019.

MODI, Z. J. *et al.* Risk of cardiovascular disease and mortality in young adults with end-stage renal disease: An analysis of the US renal data system. **JAMA Cardiology**, v. 4, n. 4, p. 353-362, 2019.

MURPHY, B. G. *et al.* Increased renal allograft thrombosis in CAPD patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 9, n. 8, p. 1166-1169, 1994.

NEVES, P. D. M. DE M. *et al.* Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 42, n. 2, p. 191-200, 2020.

OPATRNÝ, K. *et al.* Fibrinolysis in chronic renal failure, dialysis and renal transplantation. **Annals of transplantation**, v. 7, n. 1, p. 34-43, 2002.

OSMAN, Y. *et al.* Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: Results of a prospective randomized trial. **Urology**, v. 69, n. 4, p. 647-651, 2007.

PARAJULI, S. *et al.* Hypercoagulability in kidney transplant recipients.

Transplantation, v. 100, n. 4, p. 719-726, 2016.

PAVORD, S.; MYERS, B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. **Blood Reviews**, v. 25, n. 6, p. 271-278, 2011.

PENNY, M. J. *et al.* Renal graft thrombosis: A survey of 134 consecutive cases. **Transplantation**, v. 58, n. 5, p. 565-569, 1994.

PETERS-SENGERS, H. *et al.* Impact of cold ischemia time on outcomes of deceased donor kidney transplantation: An analysis of a national registry. **Transplantation Direct**, v. 5, n. 5, p. 1-11, 2019.

PILLOT, P. *et al.* Risk factors for surgical complications after renal transplantation and impact on patient and graft survival. **Transplantation Proceedings**, v. 44, n. 9, p. 2803-2808, 2012.

PONTICELLI, C.; MOIA, M.; MONTAGNINO, G. Renal allograft thrombosis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 5, p. 1388-1393, 2009.

RIPERT, T. *et al.* Quelle thromboprophylaxie après transplantation rénale ? Enquête sur la prévention des thromboses du greffon en France. **Progres en Urologie**, v. 19, n. 3, p. 186-191, 2009.

SANNI, A. *et al.* Donor risk factors for renal graft thrombosis. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 1, p. 138-139, 2007.

SÃO PAULO (ESTADO). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. **Resolução SS nº 128, de 31 de dezembro de 2003**. Disponível em: <https://ses.sp.bvs.br/leisref/resource/?id=leisref.act.1138>. Acesso em: 21 jun 2022.

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

SMYTH, G. P. *et al.* Long-term outcome of cadaveric pediatric en bloc transplantation - A 15-year experience. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 10, p. 4228-4229, 2005.

SURIANARAYANAN, V. *et al.* Interventions for preventing thrombosis in solid organ transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 3, p. CD011557, 2021.

TANG, M.; LI, T.; LIU, H. A Comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients: A meta-analysis. **Blood Purification**, v. 42, n. 2, p. 170-176, 2016.

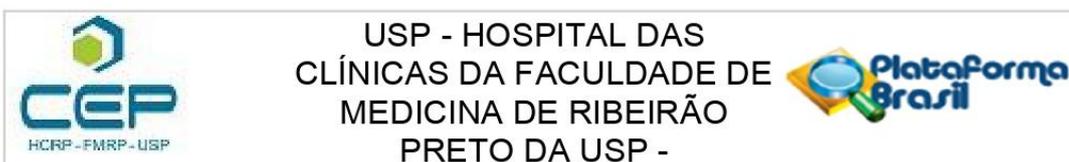
THOMÉ, F. S. *et al.* Brazilian chronic dialysis survey 2017. **Jornal brasileiro de Nefrologia**, v. 41, n. 2, p. 208-214, 2019.

UBHI, C. S. *et al.* Subcutaneous heparin therapy for cyclosporine-immunosuppressed renal allograft recipients. **Transplantation**, v. 48, n. 5, p. 886-887, 1989.

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

8. Anexo

ANEXO A - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE RETROSPECTIVA DAS CAUSAS DE NEFRECTOMIAS PRECOSES PÓS-TRANSPLANTE RENAL (ATÉ 30 DIAS) NA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL DO HCFMRP-USP

Pesquisador: Heitor Ramos Ruellas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45434021.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

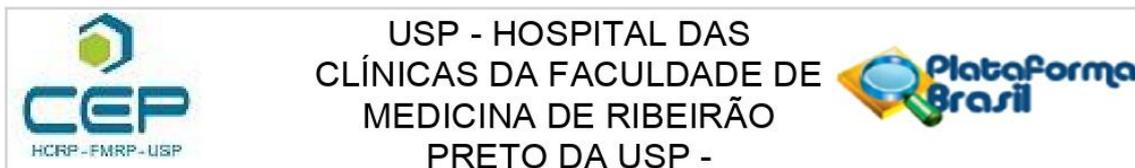
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.657.931

Apresentação do Projeto:

O transplante renal figura como a melhor terapêutica para a doença renal crônica terminal. Consiste de um procedimento cirúrgico que, por vezes, denota complicações também cirúrgicas, o que, combinado com fatores de rejeição e infecção, podem levar a reabordagem e em última análise retirada do enxerto renal. As drogas imunossupressoras têm papel fundamental na sobrevida do enxerto e por vezes a rejeição leva a deterioração da função do rim implantado. A disfunção do enxerto é definida como a necessidade de diálise pós transplante. Vários fatores de risco para sobrevida do enxerto têm sido identificados e podem ser classificados como: a) pré renal (hipotensão, depleção de volume e vasodilatação pós anestesia); trombose da artéria renal, a qual pode ter origem técnica, ou por um estado de hipercoagulabilidade ou por rejeição aguda precoce. b) pós renal: disfunção vesical, obstrução infra-vesical ou obstrução ureteral (eg. devido a necrose do ureter ou estenose da anastomose ureterovesical); c) Doença intrínseca renal (necrose tubular aguda ou lesão de reperfusão), rejeição aguda mediada por anticorpos e trombose vascular. As causas de trombose podem ser resultado de problemas técnicos, incluindo dissecação da íntima ou angulações dos vasos renais do enxerto. Êmbolos ateromatosos são raros e podem ter origem nas artérias do doador ou do receptor.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.657.931

forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1694843.pdf	12/04/2021 09:18:06		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_corrigido2.pdf	12/04/2021 09:17:40	Heitor Ramos Ruellas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RESUMO_corrigido.pdf	09/04/2021 15:23:42	Heitor Ramos Ruellas	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostocorreta_assinada.pdf	31/03/2021 10:14:11	Heitor Ramos Ruellas	Aceito
Outros	Solicitacao_da_UPC.pdf	31/03/2021 09:53:46	Heitor Ramos Ruellas	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	30/03/2021 09:00:21	Heitor Ramos Ruellas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.pdf	30/03/2021 08:59:11	Heitor Ramos Ruellas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

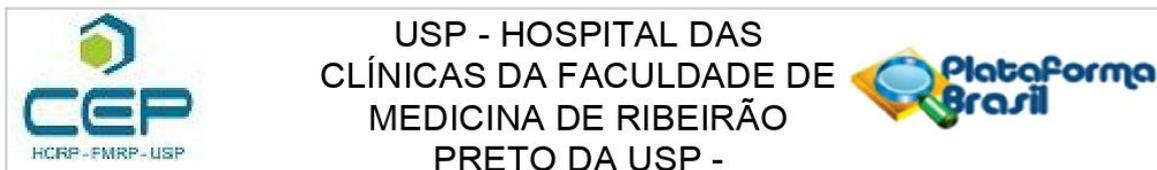
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 19 de Abril de 2021

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.657.931

Objetivo da Pesquisa:

Identificar as prováveis causas de perda precoce do enxerto renal (nos primeiros 30 dias pós transplante) nos pacientes transplantados na Unidade de Transplante Renal do HCFMRP-USP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa apresenta risco mínimos, será baseada em análise de prontuários.

Benefícios: Avaliar possíveis fatores de risco associados a perda precoce do enxerto renal pós transplante

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este é um estudo retrospectivo observacional tipo coorte dos pacientes transplantados renais (receptores de doadores falecidos e vivos) do período fevereiro de 2010 e abril de 2020 por meio da análise de seus prontuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Trata-se de um projeto retrospectivo de análise de prontuários dos pacientes submetidos a transplante renal no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo no período de fevereiro de 2010 e abril de 2020. O projeto tem ênfase naqueles que tiveram que ser submetidos a nefrectomia do enxerto renal num período precoce (de até 30 dias) pós transplante. O pesquisador declara ainda que muitos desses pacientes já faleceram ou não se encontram mais em seguimento neste hospital

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br