

## A RELAÇÃO DO TEMPO DE ISQUEMIA FRIA COM O SUCESSO DO TRANSPLANTE RENAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Alisson Willy Rodrigues Evangelista<sup>1</sup>, Clayton Gonçalves de Almeida<sup>2</sup>, Leandro Aparecido de Souza<sup>3</sup>, Márcia Feldreman Nunes Gonzaga<sup>4</sup>

1. Acadêmico da Graduação de Enfermagem – Universidade de Sorocaba – SP
2. Me. Prof. do Curso de Graduação em Enfermagem na Universidade de Sorocaba – SP
3. Me. Prof. do Curso de Graduação em Enfermagem na Universidade de Sorocaba – SP
4. Me. Prof. do Curso de Graduação em Enfermagem na Universidade de Sorocaba – SP

### RESUMO

**Objetivo:** Delimitar um tempo adequado de isquemia fria no processo do transplante renal, visando diminuir a incidência de complicações para o receptor. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, em que foi realizada pesquisa nos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e da PUBMED, a partir dos descritores Transplante de Rim, Doador, Análise de Sobrevida e Isquemia. **Resultados:** Foram encontrados 172 artigos ao total. Após aplicar os filtros dos critérios inclusivos e exclusivos e realizar a leitura na íntegra, foram selecionados 4 estudos para compor a presente revisão. **Conclusão:** Um tempo de isquemia fria (TIF) prolongado aumenta o risco de função retardada do enxerto e pode trazer inúmeras complicações ao paciente receptor. Com os resultados apresentados pelos estudos, se pode concluir que o TIF ainda não possui um ideal a ser instituído. A recomendação, visando melhores resultados e sucesso no transplante renal, é de manter o TIF <24 horas e idealizá-lo a <12 horas. Com isso, haverá uma redução significativa no risco de função retardada do enxerto.

**Descritores:** Transplante de Rim, Doador, Análise de Sobrevida e Isquemia.

### ABSTRACT:

**Objective:** To delimit an adequate period of cold ischemia in the kidney transplantation process, aiming to decrease the incidence of complications for the receiver. **Methodology:** This is an integrative literature review, in which research was carried out in the databases of the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and PUBMED, using the kidney transplant descriptors, Donor, Survival Analysis and Ischemia. **Results:** A total of 172 articles were found. After applying the filters of the inclusive and exclusive criteria and reading them in full, 4 studies were selected to compose the present review. **Conclusion:** Prolonged cold ischemia time (CIT) increases the risk of delayed graft function and can bring numerous complications to the recipient patient. With the results presented by the studies, it can be concluded that the CIT does not yet have an ideal to be instituted. The recommendation, aiming at better results and success in kidney transplantation, is to keep the CIT <24 hours, and idealize it at <12 hours. With this, there will be a significant reduction in the risk of delayed graft function.

**Descriptors:** Kidney Transplantation, Donor, Survival Analysis and Ischemia.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, é notável um aumento significativo nos casos de comprometimento renal na população mundial. Segundo análise comparativa realizada em 10 anos (2009-2018), pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, houve um aumento da prevalência global estimada de pacientes em diálise crônica, o qual passou de 405 pmp (pacientes por milhão da população) em 2009, para 640 pmp em 2018, apresentando um aumento absoluto de 58%, com aumento médio de 6,4% ao ano. Esse dado corresponde a cerca de 133.464 pacientes realizando diálise crônica no Brasil no ano de 2018 <sup>(1)</sup>.

Esse elevado índice de comprometimento renal é resultado do aumento de expectativa de vida e hábitos alimentares inadequados, atrelados a alterações genéticas <sup>(2)</sup>. Sabe-se que os rins são responsáveis pela manutenção da homeostase orgânica, realizando inúmeras funções em nosso organismo, sendo responsável por: eliminar as impurezas e toxinas do nosso corpo, regular a quantidade de água presente no sangue, manter o equilíbrio das substâncias minerais do corpo, liberar hormônios que auxiliam na manutenção da pressão arterial e na regulação da produção de células vermelhas no sangue, além de ativar a vitamina D, que mantém a estrutura dos ossos <sup>(3)</sup>. Com esse saber, não é surpresa constatarmos que uma diminuição progressiva da função renal irá implicar num comprometimento de essencialmente todos os outros órgãos e sistemas <sup>(3,4)</sup>.

A insuficiência renal pode ser apresentada de duas formas: aguda, quando ocorre súbita e rápida perda da função renal; e crônica quando a perda é lenta, progressiva e irreversível. Nos casos crônicos, o organismo irá se adaptar à diminuição progressiva da função renal e, por muitas vezes, não serão manifestados sintomas até que haja um comprometimento grave dos rins.

É importante ressaltar que a função renal é medida e avaliada pela Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e quando há uma diminuição apresentando perda das funções excretórias, endócrinas e regulatórias do rim, por um período igual ou superior a três meses, ou em relação ao nível da TFG, caracteriza-se a doença renal crônica (DRC) <sup>(3,4)</sup>.

A critério de referência,

ao alcançar valores abaixo de 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, há uma perda expressiva de 50% da função renal normal e, quando a TFG se encontra muito abaixo, inferior a 15ml/min/1,73m<sup>2</sup>, os rins passam a estabelecer falência funcional renal, o estágio cinco, último em relação à perda funcional progressiva, observado na doença renal crônica (Lores, 2019, p. 2).

O desenvolvimento da DRC pode estar associado, em grande parte dos casos, a duas doenças de alta incidência na população brasileira, sendo a hipertensão arterial e diabetes. Como supracitado, o rim é

um dos responsáveis pelo funcionamento e manutenção da pressão arterial <sup>(3,5)</sup>. Quando seu funcionamento está comprometido, haverá alterações nos níveis de pressão. Também vale ressaltar que quando ocorre mudanças e elevação constante dessa pressão nos pacientes hipertensos haverá uma sobrecarga dos rins. Com isso, a hipertensão pode ser a causa ou a consequência da disfunção renal.

No caso dos pacientes com diabetes pode ocorrer, como consequência dessa patologia, a danificação dos vasos sanguíneos dos rins, interferindo no funcionamento destes órgãos e prejudicando a correta filtração glomerular. Outras causas importantes que podem estar associadas são: nefrite, cistos hereditários, infecções urinárias frequentes e doenças congênitas.

O paciente que possui a DRC tem duas alternativas de tratamento: para os casos menos graves, são utilizadas as medidas medicamentosas e dietéticas, e para os casos mais severos, é realizada a substituição da função renal, seja por meio de diálise crônica ou da realização de um transplante renal. A realização desses procedimentos visa prolongar a vida do doente renal crônico, em especial, os pacientes que estão em estágio terminal da doença renal. Vale ressaltar que o transplante renal pode ser realizado com enxerto de doador vivo ou falecido <sup>(3)</sup>.

Durante o procedimento de retirada do órgão, há um momento denominado de isquemia fria, no qual o rim é transferido para uma solução de preservação celular gelada e ali mantido a fim de preservar esse órgão no intervalo entre a captação e inserção do enxerto no receptor. O tempo da isquemia fria é um fator que está diretamente ligado ao sucesso do transplante renal. Há uma relação importante e significativa do tempo de isquemia fria com a função tardia do enxerto do doador. Essa função tardia pode resultar em complicações do enxerto ao paciente receptor, eventos infecciosos e até a rejeição do enxerto <sup>(3,6)</sup>.

Ressalta-se que há inúmeros fatores determinantes ao sucesso do transplante renal, assim como os cuidados pós-operatórios, em que se faz necessário o tratamento com drogas imunossupressoras com o objetivo de prevenir a rejeição do enxerto pelo organismo e várias outras terapêuticas necessárias visando a prevenção de outras complicações de natureza imune, infecciosa ou cirúrgica <sup>(3)</sup>. A abordagem desse estudo será voltada para a relação do tempo de isquemia fria *versus* o sucesso do transplante renal.

## **OBJETIVO**

Delimitar um tempo adequado de isquemia fria no processo do transplante renal, visando diminuir a incidência de complicações para o receptor.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a qual tem como objetivo reunir e sintetizar pesquisas sobre um determinado assunto ou questão. Esse tipo de estudo contribui para o aprofundamento do tema abordado, trazendo um olhar mais direcionado, além de apresentar pontos a serem aprofundados e abordados em estudos futuros.

Para a primeira etapa do estudo, foi verificado um tema pertinente e de grande relevância no cenário da doação de órgãos. Observou-se que há inúmeros fatores associados ao sucesso do transplante renal. Ao aprofundar o assunto, as literaturas dissertavam a respeito do tempo de isquemia fria que o órgão é submetido no intervalo entre a captação e inserção do enxerto no receptor. Notou-se que ainda há divergências quanto ao tempo ideal de isquemia fria no sentido de gerar o menor impacto ao enxerto e não influenciar negativamente nos níveis de aceitação. Com essa proposta de tema, a indagação que corroborou para o desenvolvimento do presente trabalho foi dada pela questão de: Qual o limite de tempo ideal de isquemia fria nos transplantes renais?

Os critérios de inclusão utilizados para filtrar os artigos que compuseram a presente revisão foram estudos completos, nos idiomas inglês e português, com publicação entre 2016 a 2021. E os critérios de exclusão foram pontuados como artigos anteriores a 2016, duplicatas, com fuga de tema e com demais idiomas, fora os escolhidos.

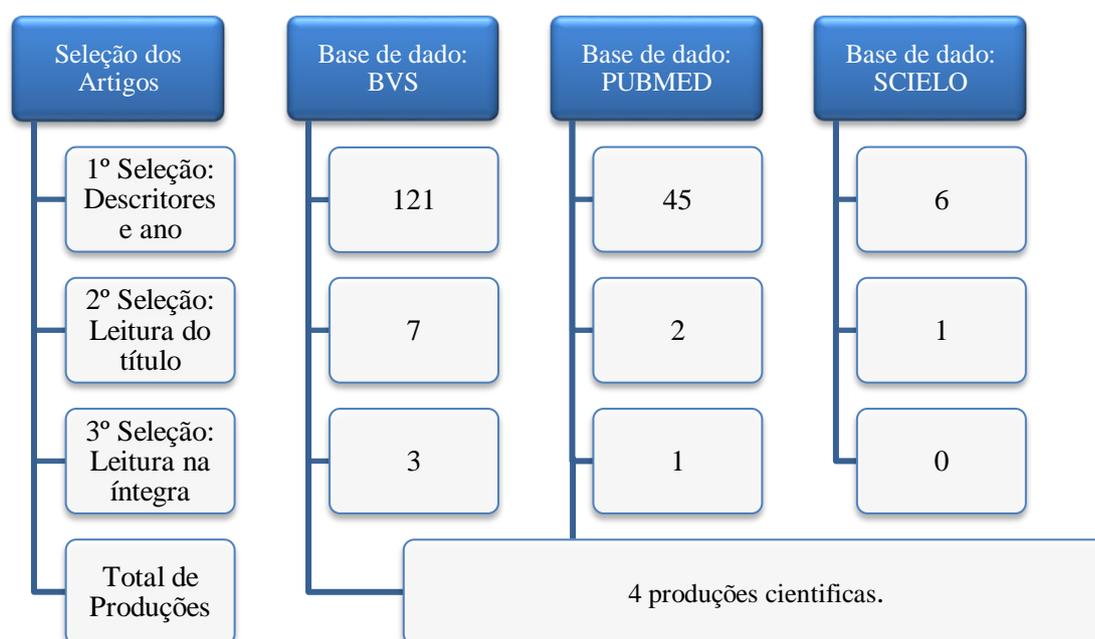
Os descritores utilizados para a seleção dos estudos foram identificados juntamente à plataforma de dados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), selecionando-os segundo o grau de relevância e sua correspondência ao tema abordado, sendo eles: Transplante de Rim, Doador, Análise de Sobrevida e Isquemia. Ao realizar a busca pelos artigos, observou-se uma escassez na quantidade de trabalhos publicados na língua portuguesa, sendo assim, foi realizada uma nova busca com os descritores em inglês a fim de abranger o maior número de estudos e obter melhores resultados, sendo eles: Kidney Transplantation, Donor, Survival Analysis e Ischemia. Essa estratégia de busca se mostrou efetiva e o número de estudos publicados foi superior. Os descritores foram combinados por meio do operador booleano AND.

Após o levantamento dos descritores que iriam compor o presente estudo, utilizou-se dos bancos de dados para rastreamento de artigos: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e PUBMED.

## RESULTADOS

Ao realizar a busca, foram encontrados 172 artigos ao total e, aplicando os filtros dos critérios inclusivos e exclusivos e realizando a leitura do título, o número de artigos decaiu para 9. O passo seguinte foi realizar a leitura na íntegra, e observou-se que 5 não contemplavam o tema e objetivo em sua totalidade. Nesta revisão a amostra final totalizou em quatro estudos selecionados, como mostra o Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Processo de busca e seleção dos estudos nas bases de dados:



Fonte: Autoria própria.

Todos os estudos selecionados estão publicados em inglês e foram elencados no Quadro 1.

Quadro 1. Caracterização da produção científica analisada segundo título do estudo, autoria, ano de publicação, periódico e resultados.

Nº	Título do estudo	Autores / Ano	Periódico	Resultados
A01	Associação do tempo de isquemia fria com rejeição aguda do transplante renal <sup>(7)</sup>	Postalcioglu M, Kaze AD, Byun, BC, Siedlecki A, Tullius SG, Milford EL, Paik JM, Abdi R 2018	Transplantation MEDLINE - BVS	O tempo de isquemia fria (TIF) mais longo foi associado a um risco aumentado de rejeição aguda do transplante renal. Após ajuste multivariável, em comparação com receptores com TIF <12 horas, o risco relativo de rejeição aguda do transplante renal foi 1,13 (intervalo de confiança de 95%, 1,04-1,23) em receptores com TIF ≥ 24 horas.
A02	O tempo de isquemia fria de até 16 horas tem pouco impacto sobre os resultados do transplante de rim de doador vivo na era da doação pareada de rim <sup>(8)</sup>	Gill J, Rose C, Joffres Y, Kadatz M, Gill J; 2017	Kidney Int MEDLINE - BVS	A incidência de função retardada do enxerto foi baixa, mas significativamente maior entre os pacientes com tempos de isquemia fria mais longa <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-2,0 horas: 3,3%;</li> <li>• 2,1- 4,0 horas: 3,9%;</li> <li>• 4,1-8,0 horas: 4,3%;</li> <li>• 8,1-16,0 horas: 5,5%).</li> </ul> Em análises multivariadas, apenas aqueles com isquemia fria de 8,1-16,0 horas tiveram maior probabilidade de função retardada do enxerto (razão de chances 1,47; intervalo de confiança de 95% 1,05-2,05) em comparação com pacientes com tempos de 0-2,0 horas. Em análises multivariadas de tempo para evento, isquemia fria de 16 horas ou menos não foram associados com perda de alusão de qualquer causa, incluindo morte ou perda de enxerto censurado pela morte com razões de risco para isquemia fria entre 8,0-16,0 horas de 0,97 (intervalo de confiança de 95% 0,74-1,26) e 1,09 (0,81-1,48) em comparação com pacientes com tempos de 0-2,0 horas). Assim, um tempo de isquemia fria de até 16 horas tem impacto limitado nos resultados de doadores vivos. Estes achados podem ajudar a expandir o transplante de doadores vivos por meio de doação pareada de rim.

A03	Impacto do tempo de isquemia fria nos resultados de rins com Índice de Perfil de Doador de Rim $\geq 85\%$ : análise do rim companheiro - um estudo retrospectivo <sup>(9)</sup>	Sampaio MS, Chopra B, Tang A, Sureshkumar KK, 2018	Wiley Online Library PUBMED	Encontramos uma redução significativa no risco de desenvolver função retardada do enxerto quando o TIF foi mantido para $<12h$ em comparação com um TIF $\geq 24h$ . Além disso, havia uma tendência de menor risco de função retardada do enxerto para rins com TIF $\geq 12$ a $<24h$ vs. $\geq 24h$ e com TIF $<12$ h vs. $\geq 12$ h $<24$ h. Ao tentar melhorar a utilização de rins de alto índice de perfil de doador por ofertas regionais, a cada doação deve-se tentar manter o TIF em $<24h$ e idealizado a $<12h$ , a fim de reduzir o risco de função retardada do enxerto nesses rins marginais.
A04	Impacto do tempo de isquemia fria no transplante renal: Uma Análise de Rim Mate <sup>(10)</sup>	Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Fernandes-Charpiot IMM, Ferreira-Baptista MAS, Gauch CR, Abbud-Filho M; 2020	Transplant Proc MEDLINE - BVS	Nesse estudo, foi evidenciado que um TIF $>20$ horas foi um fator de risco para função retardada do enxerto, mas não rejeição aguda, função do enxerto e sobrevida do enxerto em 1 ano pós transplante. Este resultado sugere que o TIF deve ser o mais curto possível, mas não há razão para descartar.

Fonte: Dados da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Todos os estudos analisados convergem no fato de que um tempo de isquemia fria prolongado irá impactar negativamente no processo do transplante renal. Foram realizadas pesquisas e análises multivariadas, as quais indicam um aumento progressivo do risco de função retardada do enxerto associado aos maiores intervalos.

No estudo conduzido por Gill et al (2017), é apresentado dados de pesquisa com intervalos de tempo inferiores e a respectiva porcentagem de função retardada do enxerto. É apontado que até os tempos de isquemia curtos, como o de 0-2,0 horas, possuem uma probabilidade de apresentar essa complicação, visto que ela é significativamente comum nos transplantes renais <sup>(8)</sup>. No entanto, apesar de ser uma complicação com uma certa incidência de ser evidenciada, cabe aos profissionais envolvidos no processo do transplante renal minimizar a chance de ocorrerem.

Realizando a convergência dos dados apresentados, nota-se, que ainda não é possível delimitar precisamente qual seria o padrão ouro de tempo de isquemia fria para os transplantes renais. Segundo Postalcioglu et al. (2018), que utilizou para seu estudo rins de doadores falecidos, quando é realizada uma

comparação de TIF <12 horas *versus* TIF  $\geq$ 24 horas, há um significativo aumento no risco de ser apresentada a rejeição aguda do enxerto, sendo de 1,13 <sup>(7)</sup>.

Gill et al (2018) faz um estudo com o mesmo direcionamento, mas se utiliza de intervalos de tempo diferentes e analisa somente resultados de doadores vivos. Em seu estudo, constata-se que um TIF de até 16 horas não foi associado com perda de enxerto ou morte, embora a incidência de função retardada do enxerto seja aumentada <sup>(8)</sup>. Gorayeb-Polacchini et al (2020) tem o mesmo direcionamento de pesquisa, mas cita que um TIF maior de 20 horas, apesar de ter um risco aumentado para função retardada do enxerto, não apresenta alarmantes riscos para rejeição aguda, perda de função do enxerto e sobrevida do enxerto em 1 ano pós transplante de doadores vivos <sup>(10)</sup>.

Nota-se que todos os estudos, de doares vivos ou falecidos, convergem ao fato de que o risco de função retardada do enxerto irá aumentar, proporcionalmente, com o aumento do tempo de isquemia fria ( $\uparrow$ TIF =  $\uparrow$  risco de função retardada do enxerto).

## CONCLUSÃO

O TIF prolongado aumenta o risco de função retardada do enxerto e pode trazer inúmeras complicações ao paciente receptor. Devido a esse fato, é necessário que o TIF seja o menor possível e sejam traçadas medidas a fim de reduzir esse tempo.

Com os resultados apresentados pelos estudos, pôde-se concluir que o TIF ainda não possui um ideal a ser instituído. Atenta-se, que apesar do risco de função retardada e até rejeição aguda do enxerto ser aumentado, principalmente nos casos de doadores falecidos, não há razões sólidas para realizar o descarte do órgão nos casos de isquemia fria superiores a 24 horas.

A recomendação, visando melhores resultados e sucesso no transplante renal, é de manter o TIF <24 horas, e idealizá-lo a <12 horas. Com isso, haverá uma redução significativa no risco de função retardada do enxerto.

## REFERÊNCIAS

1. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. Braz. J. Nephrol. 2020 [acesso em 23 maio 2021]; 42(2):191-200. Disponível em: Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade - Brazilian Journal of Nephrology (BJN) (bjnephrology.org). DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234
2. Santos FGT, Laqui VS, Sanches RCN, Rêgo AS, Salci MA, Radovanovic CAT. Tecnologia educacional para pessoas com doença renal crônica: construção e validação de conteúdo. Rev. Cuidado é fundamental

2021 jan/dez [acesso em 23 maio 2020]; 13:517-523. Disponível em: Tecnologia educacional para pessoas com doença renal crônica: construção e validação de conteúdo | Rev. Pesqui. (Univ. Fed. Estado Rio J., Online);13: 517-523, jan.-dez. 2021. tab, ilus | LILACS | BDENF (bvsalud.org). DOI: <http://dx.doi.org/0.9789/2175-5361.rpcfo.v13.9263>.

3. Lores JC, Ecker R, Lavarda SCP. Transplante renal: relacionando tipo de enxerto e tempo de isquemia. Rev. enferm. UFPE on line 2019 [acesso em 28 abr 2021]; 13(5): 1405-1411. Disponível em: Transplante renal: relacionando tipo de enxerto e tempo de isquemia | Rev. enferm. UFPE on line;13(5): 1405-1411, maio 2019. ilus, graf, tab | BDENF (bvsalud.org). DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v13i05a237905p1405-1411-2019>

4. Aguiar LK, Ladeira RM, Machado IE; Bernal RTI; Moura L, Malta DC. Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. Rev. bras. de epidemiologia 2020 [acesso em 22 maio 2020]; v. 23. Disponível em: SciELO - Brasil - Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. DOI: <http://doi.org/10.1590/1980-549720200101>

5. Oliveira JGR, da Silva Júnior GB, Vasconcelos Filho JE. Doença renal crônica: Explorando novas estratégias de comunicação para promoção da saúde. Rev. bras. promoç. Saúde 2018 [acesso em 23 maio 2020]; 31(4): 1-8. Disponível em: Doença renal crônica: explorando novas estratégias de comunicação para promoção da saúde | Rev. bras. promoç. saúde (Impr.);31(4): 1-8, 21/12/2018. | LILACS (bvsalud.org). DOI: 10.5020/18061230.2018.8753

6. Helfer MS, Pompeo JC, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC. Efeitos de longo prazo da duração da função tardia do enxerto sobre a função e sobrevida de transplantes renais com doadores falecidos. J. Bras. Nefrol 2019 [acesso em 28 abr 2021]; 41 (2). Disponível em: SciELO - Brasil - Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0065>.

7. Postalcioglu M, Kaze AD, Byun, BC, Siedlecki A, Tullius SG, Milford EL, Paik JM, Abdi R. Association of Cold Ischemia Time With Acute Renal Transplant Rejection. Transplantation journal 2018 [acesso em 28 abr 2020]; 102(7): 1188-1194. Disponível em: Association of Cold Ischemia Time With Acute Renal Transplant Rejection. | Transplantation; 102(7): 1188-1194, 2018 07. | MEDLINE (bvsalud.org). DOI: 10.1097/TP.0000000000002106

8. Gill J, Rose C, Joffres Y, Kadatz M, Gill J. Cold ischemia time up to 16 hours has little impact on living donor kidney transplant outcomes in the era of kidney paired donation. Kidney Int 2017 [acesso em 28 abr 2021]; 92(2): 490-496. Disponível em: Cold ischemia time up to 16 hours has little impact on living donor kidney transplant outcomes in the era of kidney paired donation. | Kidney Int; 92(2): 490-496, 2017 08. | MEDLINE (bvsalud.org) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.032>.

9. Sampaio MS, Chopra B, Tang A, Sureshkumar KK. Impact of cold ischemia time on the outcomes of kidneys with Kidney Donor Profile Index  $\geq 85\%$ : mate kidney analysis - a retrospective study. Wiley

Online Library 2018 [acesso em 28 abr 2020]; 31(7):729-738. Disponível em: Impact of cold ischemia time on the outcomes of kidneys with Kidney Donor Profile Index  $\geq 85\%$ : mate kidney analysis - a retrospective study - PubMed (nih.gov). DOI: <https://doi.org/10.1111/tri.13121>.

10. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Fernandes-Charpiot IMM, Ferreira-Baptista MAS, Gauch CR, Abbud-Filho M. Impact of Cold Ischemia Time on Kidney Transplant: A Mate Kidney Analysis. Transplant Proc 2020 [acesso em 28 abr 2020]; 52(5): 1269-1271. Disponível em: Impact of Cold Ischemia Time on Kidney Transplant: A Mate Kidney Analysis. | Transplant Proc;52(5): 1269-1271, 2020 Jun. | MEDLINE (bvsalud.org). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.052>.