



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Flávio Vasconcelos Ordones**

**Avaliação do impacto do Volume do Enxerto na melhora  
da Função Renal em Pacientes Transplantados**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Bases Gerais da Cirurgia

Orientador : Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano

**Botucatu  
2017**

***Flávio Vasconcelos Ordones***

---

***Avaliação do impacto do Volume do Enxerto na melhora da  
Função Renal em Pacientes Transplantados***

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus  
de Botucatu, para obtenção do  
título de Mestre em Bases Gerais  
da Cirurgia

**Orientador : Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano**

**Botucatu  
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Ordonez, Flávio Vasconcelos.

Avaliação do impacto do volume do enxerto na melhora da função renal em pacientes transplantados / Flávio Vasconcelos Ordonez. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paulo Roberto Kawano

Coorientador: Luis Gustavo Modelli de Andrade

Capes: 40102092

1. Transplante de rins. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Urologia. 4. Taxa de filtração glomerular. 5. Rins - Tamanho do Órgão.

Palavras-chave: Captação; Renal; Transplante ; Urologia; Volume .

Comissão Examinadora:

---

**Orientador – Prof. Dr. Paulo Roberto Kawano**  
(Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP)

---

**Prof. Dr. Rodrigo Guerra da Silva**  
(Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP)

---

**Prof. Dr. Victor Augusto Sanguinetti S. Leitão**  
(Doutor em Ciências da Cirurgia pela UNICAMP)

---

**Prof. Dr. Hamilto Akihissa Yamamoto (Suplente)**  
(Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP)

---

**Prof. Dr. Oscar Eduardo Hidetoshi Fugita (Suplente)**  
(Hospital Universitário - USP)

Botucatu 20 de Janeiro de 2017

## Dados do Aluno

### IDENTIFICAÇÃO

**Nome:** Flávio Vasconcelos Ordones

**Endereço:** Faculdade de Medicina / Departamento de Urologia Campus de Rubião Júnior - Botucatu - SP - 18610-220

Profissional  
Urology Department – Royal Adelaide Hospital- North Terrace  
Adelaide – South Australia – 5000  
Australia

Residência (Brasil)  
Rua Miguel Antonio Flangini, 126 Apto 72  
Jardim Avelino – São Paulo – SP  
CEP 03227-080 – Brasil

**Email:** [fvordones@gmail.com](mailto:fvordones@gmail.com)

**Currículo Lattes:** <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4559677H3>

### ATIVIDADE PROFISSIONAL

- Atual Clinical Fellow do Programa de Cirurgia Robótica e EndoUrologia do The Royal Adelaide Hospital – Adelaide – South Australia – Australia.

### FORMAÇÃO ACADÊMICA

- Mestrando pelo Programa de Pós-graduação em Bases Gerais da Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - UNESP (2015 – 2017)
- Atual Clinical Fellow do Programa de Cirurgia Robótica e EndoUrologia do The Royal Adelaide Hospital – Adelaide – South Australia – Australia (2016-2017)
- Clinical Fellow Uro Oncologia pelo Hospital Sírio Libanês de São Paulo e Divisão de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC FMUSP – Orientador – Prof Titular Miguel Srougi. (2015-2016)
- Residência Médica em Urologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP , Botucatu – SP (2012-2015)
- Residência Médica em Cirurgia Geral, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP , Botucatu - SP (2010-2012).
- Segundo Tenente Médico – Exército Brasileiro Base de Administração e Apoio / Quartel General do Ibirapuera – Comando Militar do Sudeste.
- Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho , Botucatu - SP (2003-2008).

## ***Dedicatória***

***Dedico esta obra a todos os pacientes, vivos ou falecidos, com quem pude ter o prazer e o privilégio da convivência, pela confiança em minhas mãos, mesmo sabendo que seu tratamento fazia parte de meu treinamento e por todos os ensinamentos de vida e de humildade que um dia comigo compartilharam.***

***Dedico também aos meus, pais Aldora e Paulo, que há 34 anos me ensinam a cada dia uma nova lição.***

***Ao meu irmão Fernando, que cumpre um papel de melhor amigo e protetor desde seu primeiro contato comigo.***

***A minha namorada Cinthia, que exerce com muito amor o seu papel de amiga e companheira, que me apoia em todas minhas decisões e momentos de fraqueza.***

## **AGRADECIMENTOS**

*Primeiramente a Deus, pelo privilégio desta existência e por me guiar sempre pelo caminho do bem, orientando minhas mãos a cada cirurgia ou texto escrito e por tornar realidade um sonho de criança.*

*Pela minha finada Avó Maria Manuela, que teve coragem suficiente de sair de Portugal em 1939 para proteger sua família e recomeçar sua vida num Brasil distante; exemplo de humildade que foi o pilar de nossa família. Tenho a certeza de que a senhora está sempre ao meu lado orientando-me a cada decisão.*

*Aos meus pais, Paulo e Aldora, que abriram mão de uma vida confortável para investir integralmente nos estudos e desenvolvimento de seus filhos ; por todo o apoio e estímulo ao longo desses 14 anos de minha carreira ; por todo o amor que me foi dado e por construir minhas bases morais , sempre no caminho da correteza do ser e da humildade.*

*Ao meu irmão Fernando, melhor amigo, sempre presente em minha vida, apoiador fiel dos meus sonhos e companheiro desta jornada*

*A minha namorada Cinthia, pessoa trabalhadora, honesta e humilde, por todo seu amor, apoio e cumplicidade em todos os momentos, por tolerar meus defeitos e suportar com firmeza essa enorme distância que nos separa por conta de mais uma etapa de minha formação.*

*Ao meu Orientador e Amigo Prof. Dr .Paulo Roberto Kawano, por todos seus ensinamentos de Urologia e de vida desde meu primeiro contato com a especialidade. Por compreender a importância de meu treinamento no exterior, me apoiar , ajudar e se dedicar integralmente para o desenvolvimento desta tese.*

***Ao meu ‘coorientador’ e Amigo Prof. Dr. Luis Gustavo M. de Andrade, pela brilhante orientação e ajuda no desenvolvimento deste trabalho, por todo o apoio desde o meu primeiro transplante em 2012.Sem ele esse trabalho não teria se concretizado.***

*Ao Prof Titular João Luiz Amaro, mestre, amigo e companheiro, por todos ensinamentos e por todo carinho de nossa convivência, sem contar no incentivo pela pesquisa e pela vida na academia.*

*Ao grande amigo Prof. Dr. Rodrigo Guerra da Silva, que assumiu integralmente o seu papel de orientador na Urologia além de amigo pessoal para toda a vida. Pessoa que abriu meus olhos para a necessidade de uma atualização constante além de abrir meus caminhos para um treinamento internacional.*

*Ao meu grande mentor e amigo Prof Titular Miguel Srougi, pela sua paciência, dedicação, carinho e pelos seus ensinamentos em UroOncologia ;pelo seu apoio e patrocínio ao iniciar meu fellowship na Australia.*

*A todos os medicos do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, todos os amigos e funcionários da Residência de Urologia do Hospital das Clínicas da Unesp .*

*A todos que me ajudaram direta ou indiretamente, a quem espero um dia poder retribuir.*

*“...Não sabendo que era impossível,  
ele foi lá e fez...”*

**Jean Cocteau**



## ÍNDICE

1- Lista de Abreviaturas .....	09
2- Tabelas e figuras.....	10
3- Revisão Bibliográfica	
3.1. Contextualização.....	11
3.2. Panorama da IRC no Brasil.....	12
3.3. História do transplante.....	14
3.4. O transplante renal no Brasil.....	17
3.5. Complicações cirúrgicas do TR .....	20
3.6. Complicações clínicas do TR.....	23
3.7. Fatores que influenciam na evolução do TR.....	25
3.8. Referências (da revisão).....	29
4- Resumo da tese.....	32
5- Tese	
1. Introdução.....	33
2. Objetivos.....	35
3. Materiais e Métodos.....	36
3.1. População em Estudo.....	36
3.2. Estimativa do Volume Renal.....	36
3.3. Imunossupressão.....	38
3.4. Variáveis Clínicas.....	38
3.5. Dados dos doadores.....	39
3.6. Avaliação de eventos em um ano.....	39
3.7. Estimativa da função glomerular.....	39
3.8. Estatística.....	40
4. Resultados.....	42
5. Discussão.....	54
6. Conclusão.....	59
7. Referências.....	60
6- Abstract.....	62
7. Versão em Inglês.....	63

## 1. LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO: Associação brasileira de transplante de órgãos

cc: Centímetros cúbicos

DM: *Diabetes mellitus*

DRC : doença renal crônica

eGFR : estimativa de filtração glomerular

FR: Função renal

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IRC: Insuficiência renal crônica

m<sup>2</sup>:metro quadrado

min:minutos

mL: mililitros

RC: Rejeição crônica

RNM: Ressonância magnética

SUS: sistema único de saúde

TAR: Trombose da artéria renal

TC: Tomografia computadorizada

TFG: Taxa de filtração glomerular

TR: Transplante renal

VR: Volume renal

## 2. TABELAS E FIGURAS

Figura A:Número de transplantes renais realizados no Brasil 2016.....	19
Figura B:Número anual de transplantes renais realizados no Brasil.....	20
FIGURA1: Correlação entre volume renal corrigido pela superfície corpórea (s/c) e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao fim de 1 ano em pacientes transplantados com doadores vivos).....	43
FIGURA 2: Curva ROC entre volume renal corrigido pela superfície corpórea e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao fim de 1 ano em pacientes transplantados a partir de doadores vivos.....	47
FIGURA 3: Distribuição da estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de um ano pós transplante em doadores vivos, em dois diferentes grupos, obtidos a partir da divisão do volume renal da elipsóide pelo valor de corte da curva ROC .....	48
FIGURA 4: Correlação entre volume renal corrigido pela superfície corpórea e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de um ano em pacientes transplantados a partir de doadores falecidos.....	51
FIGURA 5: Curva ROC entre volume renal corrigido pela superfície corpórea e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de 1 ano em pacientes transplantados a partir de doadores falecidos .....	53
FIGURA 6: Distribuição da estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de um ano pós transplante em doadores falecidos, em dois diferentes grupos, obtidos a partir da divisão do volume renal da elipsóide pelo valor de corte da curva ROC .....	54
TABELA 1: Características basais e ao longo de um ano da amostra de transplantes realizados com doadores vivos (n=71).....	44
TABELA 2: Regressão linear uni e multivariada dos fatores associados à estimativa da filtração glomerular ao final de um ano após o transplante realizado com doadores vivo.....	46
TABELA 3:Características basais e ao longo de um ano da amostra de transplantes realizados com doadores falecidos .....	50
TABELA 4 Regressão linear uni e multivariada dos fatores associados à estimativa da filtração glomerular ao fim de um ano em transplantes renais realizados com doadores falecidos. ....	49

### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1. Contextualização**

O transplante renal (TR) consiste no tratamento de escolha para a insuficiência renal crônica (IRC) em estágio terminal, porém trata-se de procedimento cirúrgico complexo, sujeito à diversas complicações de natureza clínica e cirúrgica.

Classicamente, vários são os fatores que podem influenciar na evolução da função do enxerto no paciente transplantado, dentre eles, merecem destaque aqueles relacionados às características do doador e, particularmente, do enxerto.

Grande parte destes fatores como tempo de isquemia, idade e sexo do doador ea causa do óbito, nos doadores falecidos, já foram bastante explorados [POGGIO et al, 2006]. No entanto, estudos recentes têm demonstrado que outras variáveis, até então pouco valorizadas, como o volume do rim (representando a massa de néfrons transplantada) podem interferir diretamente na função renal em longo prazo dos pacientes submetidos à TR com doadores vivos [DOUVERNY et al, 2007; YANO et al, 2012; SANUSI et al, 2009].

Entretanto, conforme demonstraremos a seguir, apesar de intuitiva, a real interferência da massa de néfrons neste processo permanece controversa nos transplantes inter-vivos e, até o presente momento, foi muito pouco estudada naqueles realizados com órgãos provenientes de doadores falecidos.

### 3.2. Panorama da insuficiência renal crônica no Brasil

De acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a doença renal crônica (DRC) consiste na lesão renal que leva à perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Definida como uma alteração da estrutura e/ou da função renal (FR) que perdura por mais que três meses, resultando em um ritmo de filtração glomerular menor que 60 mL/ min/1.73 m<sup>2</sup> [NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002 ], a DRC é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo.

No Brasil estima-se que a DRC acometa, em seus diversos estágios, cerca de 1,2 a 1,5 milhões de habitantes [ROMÃO Jr et al, 2004]. De acordo com dados do relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica de 2012, estima-se que pode chegar a 15 milhões o número de brasileiros que apresentam algum grau de comprometimento da função renal [SESSO et al, 2014].

Assim como ocorre nos países desenvolvidos, as doenças crônicas degenerativas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o *Diabetes mellitus* (DM) figuram entre as principais causas de IRC no Brasil, respondendo por 35 e 27 % dos casos de falência renal, respectivamente [ROMÃO JR et al, 2004]. O aumento da perspectiva de vida associada ao envelhecimento da população tem contribuído para incrementar a prevalência das doenças crônicas e, conseqüente, do risco de evolução para a DRC em longo prazo [CORREA et al, 2011].

Embora possa estar presente em graus variáveis e ser pouco sintomática no início a DRC em sua fase mais avançada, dita fase terminal,

resulta em elevados índices de morbi-mortalidade e significativo comprometimento da qualidade de vida de seus portadores, uma vez que os rins já não conseguem mais manter a homeostase do organismo [NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002].

Por conta deste panorama, é elevado o número de pacientes com IRC e necessidade de terapia renal substitutiva no Brasil. De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise de 2014, ao final daquele ano, o país tinha cerca de 110 mil pacientes com DRC necessitando de tratamento, dos quais 91,4% estavam em programa de hemodiálise e, 8,6% os restantes, em vigência de diálise peritoneal [SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2014]. O número estimado de casos novos em diálise chegou a 36.548 com 21.281 óbitos de pacientes dialíticos, perfazendo uma taxa de mortalidade anual de 19% para esta população (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2014).

Embora seja uma opção considerada viável, é sabido que a hemodiálise representa um tratamento com elevada morbidade e com importante prejuízo da qualidade de vida dos pacientes que dela dependem [WOLFE et al, 1999]. A diálise, diferentemente do TR, apenas controla os efeitos indesejados da DRC mas não restabelece a função renal do paciente e nem o restitui à sua rotina laboral e social. Tal aspecto assume dimensões econômicas e sociais ainda mais relevantes se considerarmos que cerca de 64% dos pacientes em tratamento dialítico pertencem grupo da população classificado como “economicamente ativa”, com idades entre 19 e 64 anos [SESSO et al, 2014].

### **3.3. História do Transplante Renal**

O TR foi o primeiro, dentre os diferentes procedimentos de transplante, a ser utilizado em larga escala no tratamento da falência terminal de órgãos. Seus princípios cirúrgicos básicos, utilizados até os dias atuais, foram desenvolvidos já no início do século XX por Alexis Carrel. Ganhador do prêmio Nobel da época, este exímio biólogo e cirurgião francês descreveu a técnica para pontos vasculares que permitiram realizar com sucesso a anastomose entre dois vasos, uma etapa preliminar e obrigatória para o transplante de órgãos [CARREL, 1967].

O primeiro transplante de um órgão vital não regenerativo em humanos que se tem notícia foi um transplante renal realizado na cidade de Boston, por David Hume em 1951, utilizando-se um doador cadavérico, na tentativa infrutífera de salvar a vida de seu paciente [SILVA NETO, 2004]. Durante os quatro anos que se seguiram Hume e Murray realizaram mais dez transplantes com doadores falecidos, entretanto, a maioria de seus pacientes evoluiu a óbito logo após a cirurgia. Dentre eles, em 1953, um TR realizado com sucesso sob o ponto de vista técnico, permitiu que o paciente sobrevivesse por seis meses.

O primeiro relato de TR considerado como bem-sucedido, onde o receptor sobreviveu por mais de um ano, ocorreu no ano de 1954, em Boston, Estados Unidos, tendo sido realizado pela equipe do Dr. Joseph Murray, no Hospital Peter Bent Brigham. O transplante ocorreu entre irmãos gêmeos, o que minimizou as consequências relacionadas à compatibilidade imunológica entre o órgão doado e seu receptor (TOLEDO-PEREYRA et al,

2005).

Nos anos que se seguiram, entre 1965 e 1980, a sobrevivência do paciente transplantado melhorou progressivamente. Deste então, diversos fatores foram descobertos e estudados, contribuindo assim para a melhoria nos resultados do TR. Dentre eles, merecem destaque a utilização do *cross match* a partir de 1966, para melhor definir a compatibilidade entre doador e receptor, e a introdução de soluções equilibradas de eletrólitos como a solução de Collins, em 1969 e a solução da Universidade de Wisconsin, em 1980. Mais recentemente, a introdução da máquina de perfusão renal pulsátil para preservação dos órgãos promete reduzir o tempo de retardo da função do enxerto em TR realizados com rins provenientes de doadores falecidos.

Outro ponto que merece destaque especial foi a introdução e a evolução dos esquemas de imunossupressão, com o intuito de inibir a rejeição do receptor ao órgão implantado [da SILVA, 2015]. Na década de 50, o tratamento utilizado era, basicamente, uma combinação de glicocorticóide e azatioprina. Com o passar dos anos foram desenvolvidas novas medicações como os inibidores da calcineurina, inibidores da síntese de nucleotídeos e inibidores da m-tor (*“mammalian target of rapamycin”*) entre outros, oferecendo assim novas opções no tratamento de manutenção [HARDINGER et al 2013].

Analisando-se sua história é possível notar que o TR deixou de ser uma opção de tratamento experimental arriscada e muito limitada, como era há 50 anos, para se tornar uma prática clínica rotineira em mais de 80 países, dentre os quais destacam-se em volume cirúrgico, EUA, China, Brasil e Índia [GRACIA-GARCIA, 2012].



Atualmente, o TR é realizado rotineiramente em serviços especializados a partir de um doador vivo, que altruisticamente doa um de seus rins e passa a viver apenas com o rim remanescente, ou de um doador em morte encefálica, conhecido como doador falecido. Neste último caso, após consentimento da família e, na dependência das condições clínicas do doador, pode-se realizar a captação de múltiplos órgãos como coração, pulmões, pâncreas, fígado, córnea, pele, ossos, etc [da SILVA, 2015]. Vale a pena ressaltar que o TR intervivos está associado à melhores resultados funcionais em longo prazo quando comparado aos TR realizados com órgãos de doadores falecidos [BIANCONE et al, 2015].

Quando comparado ao regime dialítico crônico, o TR apresenta melhores resultados clínicos, tais como sobrevida global e qualidade de vida. Por estas razões, entre outras, o TR é considerado, atualmente, o tratamento de escolha para a DRC em estágio final [OTTEN et al, 2014] podendo ser indicado tanto para pacientes já em tratamento dialítico, assim como também naqueles em situação pré-dialítica (transplante preemptivo).

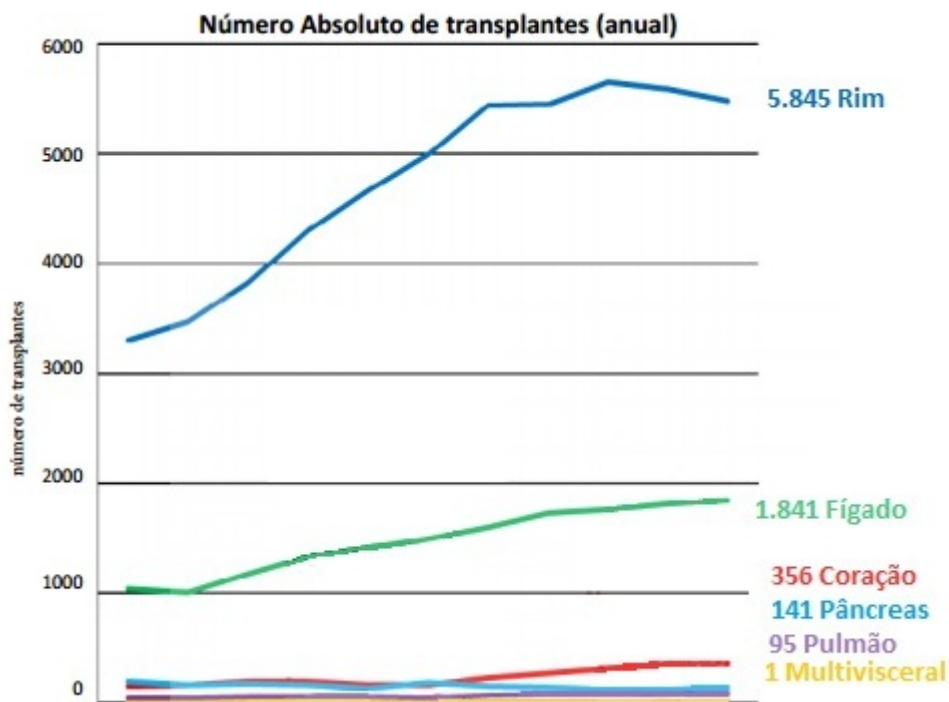
Entretanto, apesar de suas inúmeras vantagens o TR enfrenta dificuldades para se expandir. Dentre os principais obstáculos enfrentados pela imensa maioria dos centros transplantadores, assim como acontece com outros órgãos, a quantidade de rins disponível não é suficiente para atender à crescente demanda, onde o número de transplantes realizados é muito inferior à quantidade de pacientes com DRC terminal aguardando em fila de espera.

### **3.4. O transplante renal no Brasil**

O programa nacional de transplantes de órgãos brasileiro é, provavelmente, o maior programa público de transplantes do mundo, com uma logística e alocação de órgãos justa, sem privilégios sociais ou culturais [MEDINA-PESTANA et al, 2011]. Anualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza perto de um bilhão de reais para esse programa, que abrange as despesas relacionadas à organização de procura de órgãos, despesas hospitalares com a realização dos procedimentos cirúrgicos, readmissões hospitalares para tratamento de suas complicações, atendimento ambulatorial e fornecimento de medicamentos imunossupressores. Mais de 95% dos transplantes são realizados dentro do sistema único de saúde (SUS), sendo que o acompanhamento de todos estes pacientes, em geral, é vinculado às equipes de transplantes [MEDINA-PESTANA et al, 2011].

No entanto, apesar dos esforços governamentais e institucionais empregados na tentativa de minimizar os impactos econômicos e sociais da DRC, também no Brasil, a quantidade de rins doados disponíveis não é suficiente para atender ao total de pacientes com IRC terminal listados para transplante. Essa desproporção entre oferta e necessidade gera uma enorme lista de espera, que por sua vez, resulta em uma crescente demanda por doadores falecidos [ABTO, 2015].

De acordo com dados da Associação Brasileira de transplante de órgãos (ABTO), foram realizados no Brasil até Setembro de 2016 4.114 TR, sendo 906 intervivos e 3.208 com doadores falecidos (Figura A). Entretanto, neste mesmo ano, 19.279 brasileiros estavam aguardando um TR em lista de espera.

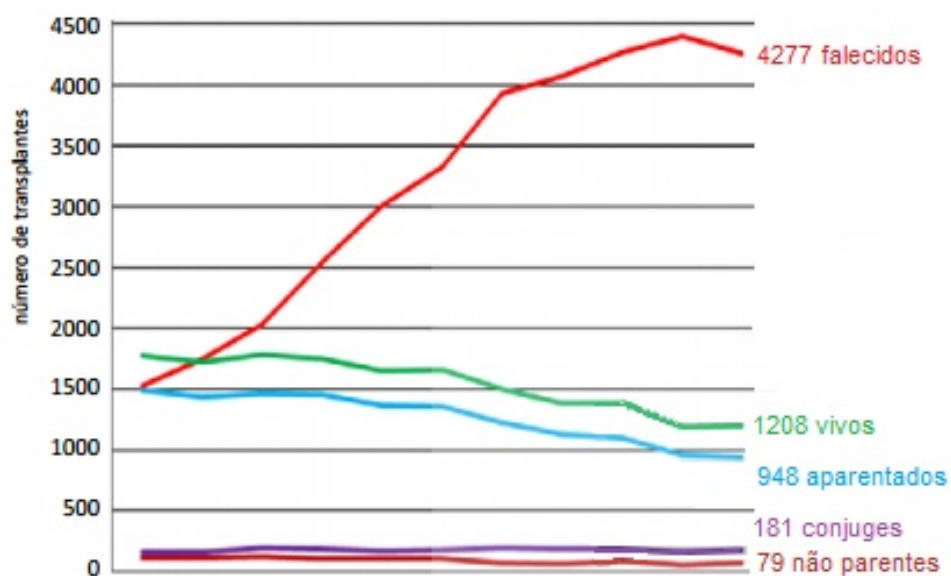


	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016*	Jan 06/Jun
TR	3.300	3.475	3.823	4.297	4.661	4.992	5.433	5.451	5.655	5.586	4.114	50.787

\*2016: Gráfico com projeção anual

**Figura A:** Número de transplantes renais realizados no Brasil de 2006 até Setembro de 2016 [ABTO, 2016].

Como fator agravante é importante enfatizar que, apesar das políticas de incentivo governamentais e do crescimento do número de pacientes em lista de espera, o número de TR com doadores vivos vem apresentando queda expressiva nos últimos anos desde de 2013 [ABTO 2016], conforme demonstrado na figura B.



	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
<b>FALECIDO</b>	1525	1751	2035	2545	3005	3331	3930	4068	4269	4398	3208
<b>VIVO</b>	1775	1724	1788	1752	1656	1661	1503	1383	1386	1188	906
<b>PARENTE</b>	1492	1439	1463	1455	1371	1363	1229	1130	1103	963	711
<b>NP-C</b>	161	165	199	188	175	185	196	186	187	166	136
<b>NP- O</b>	122	120	126	109	110	113	78	67	96	99	59
<b>TOTAL</b>	3300	3475	3823	4297	4661	4992	5433	5451	5655	5586	4114

NP-C: Não parente cônjuge; NP-O: não parente outros

\*2016 gráfico com projeção anual

**Figura B:** Número anual de transplantes renais realizados no Brasil de 2006 até Setembro de 2016, segundo tipo de doador [ABTO, 2016].

### **3.5. Complicações cirúrgicas do transplante renal**

Devido à sua complexidade, o TR é um procedimento propenso à diversas complicações sejam de ordem clínica (principalmente infecções oportunistas), nefrológica (como rejeição aguda ou crônica, retardo de função do enxerto), vascular ou urológica [INCI et al, 2014].

A incidência global de complicações cirúrgicas após o TR é relativamente baixa, especialmente quando comparada a outros com transplantes como fígado ou pâncreas. Muitos centros relatam uma incidência na faixa de 5-10%, no entanto, o diagnóstico precoce e a intervenção adequada são cruciais para minimizar seu impacto no enxerto e, conseqüentemente, no receptor [HUMAR et al, 2005]. Embora as complicações cirúrgicas tenham um impacto substancial na morbidade e na mortalidade do paciente transplantado, elas serão aqui brevemente discutidas, pois não constituem o foco principal de nossa discussão.

As complicações urológicas ocorrem em 4% a 8% dos pacientes [KOCÁK et al, 2004] destacando-se as linfoceles, fístulas urinárias e a obstrução. A linfocele é uma complicação relativamente comum com incidência em torno de 10%, onde a maioria das coleções é pequena e assintomática, resolvendo-se espontaneamente com o tempo. Quando necessário, a linfocele não-infectada é drenada cirurgicamente (marsupialização) por via laparoscópica ou aberta. Nos casos onde coexiste a infecção, deve ser feita a drenagem externa e a aplicação de substâncias esclerosantes, por exemplo, iodopovidona [DUEPREE et al, 2001]. As fistulas urinárias ocorrem em cerca de 5,7% e podem surgir ao nível da

bexiga, ureter ou cálices renais, resultando em acúmulo de urina nas proximidades do enxerto, retroperitônio ou exteriorizar para a pele através da incisão cirúrgica. O seu tratamento irá depender do tipo de fístula urinária e sua localização [COULANGE et al, 1994; SALOMON et al, 1999]. Vale ressaltar que a colocação de cateter duplo jota está indicada sempre que as condições ureterais e/ou vesicais forem consideradas insatisfatórias no intra-operatório [BENOIT et al, 1996]. Acometendo cerca de 8,5% dos pacientes transplantados renais, a obstrução urinária manifesta-se cedo ou tardiamente com perda de função renal associada à diminuição abrupta da diurese ou mesmo anúria. Agudamente, pode ser tratada com nefrostomia por punção, onde a pielografia dará informações mais precisas sobre o nível de obstrução. A reconstrução definitiva da via excretora se faz pela anastomoses pieloureteral utilizando-se o ureter do receptor ou, menos comumente, pelo reimplante ureteral [OOSTERHOF et al, 1992; COULANGE et al, 1994].

As complicações vasculares ocorrem em aproximadamente 1% a 2% e incluem estenose da artéria renal, infarto, fístulas arteriovenosas, pseudo-aneurisma e trombose da veia renal [KOCÁK et al, 2004]. A trombose de artéria renal (TAR), felizmente, é pouco freqüente perfazendo menos que 1% das complicações. Tem como principal causa o erro técnico, seguindo-se das causas imunológicas [LACOMBE et al, 1975], embora o uso de doses elevadas de ciclosporina podem estar associado à uma incidência de até 7% de TAR [KAHAN et al, 2000]. Quando detectada, sua abordagem cirúrgica deve ser imediata pois, em raríssimos casos quando o diagnóstico e a intervenção cirúrgicas são precoces, é possível salvar o enxerto. Em geral, a

remoção do rim é a regra e não deve ser adiada, pois pode ser acompanhada de sepse com elevada mortalidade [LOURIDAS et al, 1987]. Outro diagnóstico emergencial é a trombose venosa, que ocorre entre 0,3% e 6% dos casos [DUCKETT et al, 1991] e pode aparecer tardiamente, por volta de três a nove dias após o TR. Em geral, deve-se a fatores técnicos como torção, dobradura ou estenose da anastomose, compressão por hematoma ou linfocele. O diagnóstico precoce e a intervenção imediata é fundamental, pois o tempo para salvar o enxerto é de 1 hora após o evento trombótico [EMIROGLU et al, 2001]. Outra complicação vascular é a estenose da artéria renal que pode estar presente em 2% a 10% e cursa com hipertensão arterial grave pós-transplante associada à disfunção renal e/ou presença de insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda (NTA) prolongada [BENOIT et al, 1990]. Com um pico de aparecimento aos seis meses, pode manifestar-se tão cedo como dois dias e tão tarde como dois anos após o transplante [LACOMBE et al, 1975]. O tratamento conservador consiste na dilatação intraluminal com balão e colocação de "stent" sendo a cirurgia reservada para as lesões envolvendo a anastomose e nos casos de estenose muito precoce de artéria renal [KAHAN et al, 2000].

### **3.6. Complicações clínicas do transplante renal**

A rejeição celular aguda pode ocorrer em 20% a 80% dos receptores renais. A maioria dos casos ocorre precocemente, cerca de uma semana após o transplante e aumenta significativamente o risco de perda do enxerto [ABUL et al, 2005]. A sintomatologia é variável, podendo cursar com febre, hipertensão arterial, dor local, redução do volume urinário e aumento da creatinina sérica. O tratamento, comumente, envolve aumento da dose dos imunossupressores e/ou modificação do esquema utilizado.

Já a rejeição crônica (RC) tende a ocorrer mais tardiamente, em um intervalo que pode variar de duas semanas a vários anos após a cirurgia, sendo esta a principal causa de perda de enxerto. Suas principais manifestações clínicas incluem o aumento gradativo de creatinina, acompanhada de hipertensão arterial e proteiúria, que podem ocorrer de forma isolada ou concomitantemente. Caracterizada pela presença de anormalidades vasculares e fibrose, a RC relaciona-se a fatores imunológicos e não imunológicos que podem levar à perda da função do órgão em longo prazo [ABUL et al, 2005].

Dentre as complicações clínicas não nefrológicas, as infecções ocupam papel de destaque. Sendo assim, nos primeiros meses após o transplante renal pode haver predominância das infecções hospitalares principalmente na incisão da cirurgia, no trato urinário e vias aéreas [PESTANA et al, 2005]. Do primeiro ao sexto mês as infecções virais prevalecem sobre as bacterianas, destacando-se o citomegalovírus, vírus epstein-barr, herpes vírus, vírus da hepatite B e C. Após o sexto mês, no receptor que está estabilizado, ocorrem as infecções resultantes da



população em geral que não é transplantada, principalmente do sistema respiratório [PESTANA et al, 2005].

Uma vez vencido o período inicial pós transplante, as complicações clínicas (rejeições, infecções bacterianas, virais e fúngicas), as metabólicas (dislipidemias e o *diabetes mellitus*), as cardiovasculares (hipertensão arterial) e as ósseas assumem maior importância [MANFRO et al, 2003]. Neste contexto, os imunossupressores são essenciais para o seu efetivo tratamento.

### **3.7. Fatores que influenciam na evolução do paciente submetido ao transplante renal**

O seguimento clínico do paciente transplantado mostra que alguns indivíduos evoluem com sucesso enquanto outros manifestam complicações, sejam elas de natureza clínica ou cirúrgica [CORREA APA, 2011].

Conforme dito anteriormente, a rejeição crônica do transplante é a principal causa de perda do enxerto após o primeiro ano [PASCUAL et al, 2002; PAUL, 1999] e, embora existam vários fatores de risco associados ao seu aparecimento, o papel exato de cada um deles ainda não está completamente esclarecido. Entretanto, parece consensual que a qualidade do órgão doado (representada pelas características relacionadas à idade do doador, causa de morte encefálica, condição hemodinâmica, tempo de isquemia fria e comorbidades presentes) é um fator bem estabelecido que influencia diretamente na função do enxerto em longo prazo, particularmente após o transplante renal com doador falecido [BARRY et al, 2010; WOLFE et al, 1999]. Apesar disso, a crescente tendência de utilizar órgãos provenientes de doadores “limítrofes”, com o objetivo de aumentar a oferta de órgãos para transplante, deve aumentar ainda mais o risco de rejeição crônica.

Na tentativa de selecionar melhor os rins destinados ao transplante, com intuito de minimizar complicações e assegurar a manutenção da função renal em longo prazo, outros fatores têm sido relacionados ao sucesso dos resultados tardios do TR. Dentre eles o tempo de isquemia fria e a função renal basal do doador, seja ele doador vivo ou falecido, passaram a ser cada vez mais valorizados.

Curiosamente, estudos recentes sugerem que o volume renal (VR) e a massa de néfrons parecem interferir diretamente na função renal final de pacientes submetidos a transplantes com doadores vivos. Na opinião destes autores, o volume renal deveria ser utilizado inclusive, como um fator de auxiliar na escolha do doador vivo ideal. Medina e colaboradores, utilizando uma balança para aferir o peso renal durante a cirurgia de banco, sugerem que o peso do rim seria um bom parâmetro para se estimar a massa de néfrons. Estes autores encontraram uma correlação positiva entre a massa do rim doado e o *clearance* de creatinina dos pacientes ao final de um ano após o transplante. Uma crítica a esse estudo baseia-se no fato de que não se pode estimar o peso real do rim do doador vivo no pré operatório. Além disso, o estudo não avaliou rins provenientes de doadores falecidos [DOUVERNY et al, 2007]..

Outros estudos tentaram correlacionar o volume do rim, muitos deles utilizando-se de tecnologias presentes cotidiano como tomografia computadorizada (TC) ou mesmo ressonância nuclear magnética (RNM). Yano e colaboradores, em um estudo retrospectivo com 111 doadores correlacionaram o tamanho renal em angiogramas tomográficos com a função renal no receptor aos 6, 12, 24 e 36 meses após o transplante. Eles concluíram que o comprimento e os volumes renais correlacionaram-se com a função renal do receptor até 36 meses após o transplante. Outro dado observado foi que uma baixa relação entre o volume cortical e o peso do receptor esteve associada à diminuição da função renal aos 36 meses após o transplante [YANO et al, 2012].

Da mesma forma, Poggio e colaboradores avaliaram o volume renal de

119 doadores vivos na tomografia computadorizada helicoidal 3D por varredura e correlacionaram esses valores com a função do enxerto e a incidência de rejeição aguda aos dois anos pós-transplante. Os autores concluíram que volume renal maior que 120 cc / 1,73 m<sup>2</sup> foi fator independente associado à melhor taxa de filtração glomerular em dois anos quando comparado a rins de menor volume [POGGIO et al, 2006].

Sanusi e colaboradores, teorizando que o volume renal deveria refletir a capacidade funcional dos rins, isto é, a taxa de filtração glomerular (TFG), correlacionaram o volume renal (VR) calculado ultrassonograficamente com a função renal de quarenta pacientes portadores de DRC. Os resultados encontrados mostraram uma correlação fraca, porém positiva entre VR e vários índices de TFG. Na opinião dos autores, este recurso poderia ser utilizado para estimar TFG, particularmente em serviços com poucos recursos [SANUSI et al, 2009].

Autores da Universidade de Porto propuseram estimar o volume renal em 82 transplantes utilizando a fórmula da elipse baseando-se na contagem do número de *voxels* à tomografia estabelecendo, desta forma, uma correlação do VR com o *clearance* de creatinina doze meses após o transplante. Assim como nos estudos anteriores, eles concluíram que rins com maiores volumes apresentaram uma correlação positiva com a TFG ao final de um ano. Da mesma forma que no estudo conduzido no Brasil, também este protocolo envolveu apenas doadores vivos [DIAS et al, 2015].

Apesar dos diferentes estudos sugerirem correlações aparentemente convergentes, a maioria deles baseia-se na estimativa do VR a partir de exames como tomografia, ressonância ou ultrassonografia. A utilização de

exames de imagem como fonte de obtenção de dados tem como vantagem sua praticidade e baixa invasividade, porém esbarra na abstração e necessidade de modelos baseados em complexas fórmulas matemáticas para estimar o VR. Aliado a isto, se considerarmos que em países em desenvolvimento como o Brasil tais exames raramente estão disponíveis para doadores falecidos, este tipo de análise torna-se quase que inviável na prática clínica diária. Conforme proposto por Medina e colaboradores a estimativa da massa de néfrons, tomando por base as medidas obtidas diretamente no órgão a ser transplantado, nos parece mais atraente devido à sua praticidade, rapidez e baixo custo. Entretanto, estudos aplicando esta metodologia são escassos e, quando presentes, restringem-se a avaliar transplantes realizados apenas com doadores vivos.

Na constante busca pela terapia renal substitutiva ideal, o transplante já se consagrou como a alternativa mais viável no tratamento da DRC terminal. Entretanto, a melhora dos seus resultados esbarra na necessidade do aprimoramento e na evolução das técnicas de imunossupressão, bem como no melhor entendimento dos diversos fatores relacionados à manutenção da FR em longo prazo, uma vez que pouco se conseguirá avançar com relação à técnica cirúrgica.

Até o presente momento, mesmo a escassa literatura existente não é capaz de avaliar de forma satisfatória se o volume do enxerto, seja ele proveniente de um doador vivo ou falecido, seria de fato um fator preditor de sucesso isolado em pacientes submetidos a este tipo de procedimento, tornando evidente a necessidade de novos estudos prospectivos e bem delineados que auxiliem na busca desta resposta.

### 3.8. REFERÊNCIAS

1. Abul K, Abbas AH. *Imunologia Celular e Molecular*. Editora Saunders. 2005.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). *Registro Brasileiro de Transplantes*. 2015;21(2):21.
3. Barry JM, Conlin MJ. *Renal Transplantation*. In: Alan J. Wein, Louis Kavoussi, editors. *CAMPBELL-WALSH*, 10th Ed. Philadelphia ; Elsevier 2010. p.1226-53.
4. Benoit G, Moukarzel M, Hiesse C, Verdelli G, Charpentier B, Fries D. Transplant renal artery stenosis: experience and comparative results between surgery and angioplasty. *Transplant Int*. 1990; 3:137-40.
5. Biancone L, Cozzi E, López-Fraga M, Nanni-Costa a. Long-term outcome of living kidney donation Position paper of the European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO), Council of Europe. *Transplant International*. 2015:n/an/a.
6. Carrel A. *Physiology or Medicine 1901–1921. Nobel Lectures*. Amsterdam : Elsevier Publishing Company; 1967.
7. Corrêa APA, Brahm MMT, Teixeira CT, Ferreira SAL, Manfro RC, Lucena AF, et al. Complications during the hospitalization of kidney transplant recipients. *Rev Gaúcha Enferm*. 2013; 34(3):46-54.
8. Coulange C. Surgical treatment of urinary collections and obstructions in renal transplantation. *J Radiol*. 1994;75:45-7. 32.
9. da Silva, RG: Agentes anticoagulantes e antiplaquetários evitam a trombose aguda do enxerto, no transplante renal? Disponível em: <http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/140264/00866836.pdf?sequence=1>; acessado em 20 de Dezembro de 2016.
10. Dias J, Malheiro J, Almeida M, Dias L, Silva-Ramos M, Martins LS et al: CT-based renal volume and graft function after living-donor kidney transplantation: Is there a volume threshold to avoid? *Int Urol Nephrol*. 2015; 47:851–59.
11. Douverny, J.B., Baptista-Silva, J.C., Medina, J.O., Sesso, R – Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:3646-51.
12. Duckett T, Bretan PN Jr, Cochran ST, Rajfer J, Rosenthal JT. Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *J Urol*. 1991;146:403-6.
13. Emiroglu R, Karakayali H, Sevmis S, Arslan G, Haberal M. Vascular complications in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33:2685-6.
14. [Garcia-Garcia](#) G, [Harden](#) P, [Chapman](#) J: The global role of kidney transplantation. *Indian J Nephrol*. 2012; 22(2): 77–82.
15. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2013; 26(7):662-72.
16. Humar, A. and Matas, A. J.: Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Seminars in Dialysis*. 2005; 18:505–510.

17. Inci MF, Ozkan F, See TC, Tatli S. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. [Can Assoc Radiol J](#). 2014; 65(3):242-52.
18. Kahan BD, Ponticelli C. Surgical complications. In: Dunitz M, editor.. Principles and practice of renal transplantation. London: Blackwell; 2000. p.219-50.
19. Kocak T , Nane I, Ander H, Ziylan O, Oktar T, Ozsoy C. Urological and surgical complications in 362 consecutive living related donor kidney transplantations. *Urol Int*. 2004; 72: 252–256.
20. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann Surg*. 1975; 181:283-8.
21. Louridas G, Botha JR, Meyers AM, Myburgh JA. Vascular complication of renal transplantation: the Johannesburg experience. *Clin Transplant*. 1987; 1:240-5.
22. Manfro RC, Carvalhal GF. Simpósio sobre Transplantes: Transplante renal. Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2003.
23. Manoel Lemes da Silva Neto: História dos transplantes. Disponível em [http://www.pucgoias.edu.br/ucg/institutos/nepss/monografia/monografia\\_02.pdf](http://www.pucgoias.edu.br/ucg/institutos/nepss/monografia/monografia_02.pdf), acessado em 20/12/2016.
24. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol*. 2011; 33:472-84.
25. NKF. Definition and Classification of Stages of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002; 39:S46-S75.
26. Oosterhof GO, Hoitsma AJ, Witjes JA, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of urological complications in kidney transplantation. *Urol Int*. 1992; 49:99-103.
27. Otten HG, Joosten I, Allebes Wa, van der Meer a, Hilbrands LB, Baas M, et al. The PROCARE Consortium: Towards an Improved Allocation Strategy for Kidney Allografts. *Transpl Immunol*. 2014; 1–7.
28. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, TolkoffRubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580-90.
29. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999; 56:783-93.
30. Pestana JOM, Filho APS, Melaragno CS. Transplante renal. Ajzen, H, Schor N. *Nefrologia-Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar*. Barueri: Editora Manole, 2005.
31. Poggio, E. D., Hila, S., Stephany, B., Fatica, R., Krishnamurthi, V., Del Bosque, C., et al: Donor Kidney Volume and Outcomes Following Live Donor Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 616–24.
32. Romão Junior J.E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2004; 26(1):1-3.
33. Salomon L, Saporta F, Amsellem D, Hozneck A, Colombel M, Patard JJ, et al. Results of pyeloureterostomy after ureterovesical anastomosis complications in renal transplantation. *Urology*. 1999; 53:908-12.
34. [Sanusi AA](#), [Arogundade FA](#), [Famurewa OC](#), [Akintomide AO](#), [Soyinka FO](#), [Ojo OE](#), et al:Relationship of ultrasonographically determined kidney volume with measured

- GFR, calculated creatinine clearance and other parameters in chronic kidney disease (CKD). [Nephrol Dial Transplant](#). 2009; 24(5):1690-4.
35. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR, et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. *J. Bras. Nefrol.* 2014; 36(1):48-53.
  36. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo Brasileiro de Diálise 2014. Disponível em: <http://sbn.org.br/categoria/censo-2014/>; acessado em 10 de Janeiro de /2017.
  37. Toledo-Pereyra LH, Toledo AH. 1954. *Journal of Investigative Surgery*. 2005; 18:285-90.
  38. Wolfe RA, Ashby VB, Millford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients in dialysis, patients in dialysis awaiting transplantation, and recipient of first cadaveric transplant. *N Eng J Med*. 1999; 341(23):1725-30.
  39. [Yano M](#), [Lin MF](#), [Hoffman KA](#), [Vijayan A](#), [Pilgram TK](#), [Narra VR](#): Renal measurements on CT angiograms: correlation with graft function at living donor renal transplantation. [Radiology](#). 2012; 265(1):151-7.



## Resumo

**Introdução e Objetivos:** A insuficiência renal crônica (IRC) é considerada um problema de saúde pública, cujas incidências e prevalências estão aumentando. Atualmente, o transplante renal (TR) se constituiu no melhor tratamento para pacientes portadores de IRC estágio terminal. Embora o aperfeiçoamento dos regimes de imunossupressão tenha resultado em melhoras significativas na função renal precoce, a sobrevida do enxerto em longo prazo permanece subótima. Vários fatores podem interferir nesta evolução e a qualidade do órgão doado é um deles. Considerando-se características do rim transplantado, parece intuitivo supor que rins de maior volume apresentarão melhores taxas de filtração glomerular (TFG). De acordo com alguns autores, o volume e/ou a massa do enxerto parecem se correlacionar com uma melhor função renal no transplante com doador vivo, no entanto, pouco se sabe sobre doador falecido. Este estudo tem como objetivo primário correlacionar a estimativa do volume renal do rim do doador, obtida a partir da fórmula da elipsóide, com a função renal ao final de um ano de transplante, tanto em doadores vivos quanto em doadores falecidos.

**Materiais e Métodos:** Trata-se de estudo prospectivo realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, envolvendo 256 transplantes realizados entre 2011 e 2015. Os rins foram medidos durante a cirurgia de banco e seu volume estimado através da fórmula da elipsóide, corrigida a posterior pela superfície corpórea. Os dados de volume renal e TFG, foram correlacionados, utilizando-se do Teste de Spearman. Uma análise multivariada foi realizada.

**Resultados:** Dos 256 transplantes, 71 foram realizados com doadores vivos e 185 com doadores falecidos. E a média de idade dos receptores foi de  $37 \pm 11$  no grupo que recebeu rins oriundos de doadores vivos e  $50 \pm 13$  anos no de doadores falecidos. A taxa de rejeição e infecção por Citomegalovírus (CMV) no primeiro grupo foi de 26,8% e 18,6%, com volume renal médio ajustado de  $151,69 \pm 41,66$  ( $\text{cm}^3/1,73\text{m}^2$ ), tendo ao final de um ano uma média de TGF de  $64,8 \pm 23,9$  ml/min. Houve correlação positiva entre volume renal corrigido e TFG ao final de um ano ( $p=0,008$  e  $r=0,311$ ). Entre o grupo de doadores falecidos, taxas de rejeição e infecção por CMV foram 12,6% e 38,1%, com volume renal médio de  $167,7 \pm 55,1$   $\text{cm}^3$  e TGF de  $53,97 \pm 26,5$  ml/min ao final de um ano. Também houve correlação positiva entre as duas variáveis ( $r=0,08$  e  $p=0,279$ ). Regressão linear mostrou Volume renal como fator independente associado a melhor função renal ao final de um ano.

**Conclusão:** A medida do volume renal elipsóide, realizada durante a cirurgia de banco, tanto para rins oriundos de doadores vivos ou falecidos, correlaciona-se positivamente com a TGF ao final de um ano tanto para doadores vivos e marginalmente para doadores falecidos. No grupo de doadores vivos, rejeição e volume renal impactaram TGF ao final de um ano, enquanto que no grupo de doadores falecidos, a TGF foi influenciada por idade do doador, rejeição e volume renal. Um volume renal corrigido pela superfície corpórea menor que  $140\text{cm}^3$  associou-se a pior função renal.

## 1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é considerada um problema de saúde pública, cujas incidências e prevalências vêm aumentando significativamente no mundo todo [1][2]. Atualmente, parece consenso que o transplante renal (TR) se constituiu na melhor indicação terapêutica para pacientes portadores de IRC, oferecendo maior sobrevida e melhor qualidade de vida, quando comparado aos diferentes métodos dialíticos [3].

Embora o aperfeiçoamento dos regimes de imunossupressão ao longo das últimas décadas tenha resultado em melhoras significativas na função renal precoce [4], a sobrevida do enxerto em longo prazo permanece subótima. Sabe-se que vários são os fatores que podem interferir nesta evolução, onde a qualidade do órgão doado é um ponto bem estabelecido, particularmente em transplantes realizados com doador falecido (5,6).

Considerando-se as características do órgão transplantado, parece intuitivo supor que rins de maior volume apresentarão maiores taxas de filtração glomerular (TFG), o que irá corresponder, em última instância, a uma melhor função renal em comparação a rins de menor volume. É sabido que a redução da massa renal pode levar a hiperfiltração causando albuminúria e glomerulosclerose, sugerindo que o número de nefrons ou “a dose de nefrons” do enxerto poderia configurar um importante fator a ser considerado no momento do TR [7,8,9].

De acordo com alguns autores, o volume e/ou a massa do enxerto parecem se correlacionar com uma melhor função renal no transplante com doador vivo[10-17], porém os resultados no doador falecido ainda permanecem controversos[18-21]. O impacto do volume renal (VR) tem sido

mais facilmente demonstrado no transplante realizado com doador vivo, uma vez que a população doadora é mais homogênea e apresenta menores fatores de confusão. Apesar desta medida já ter se mostrado relevante, sua aplicação prática ainda não foi implementada, talvez em parte pelas dificuldades na sua execução. Na maioria destes estudos a medida do VR foi realizada por análise de imagem de tomografia [10-14], ressonância ou ultrassom [18]. Em todos estes casos, a estimativa do VR necessitaria de fórmulas complexas para avaliar as medidas obtidas a partir de exames, os quais nem sempre estão disponíveis, tornando pouco atraentes sua adoção na prática clínica diária [22].

De acordo com nossa concepção, o VR pode ser facilmente estimado utilizando-se três as medidas do órgão: largura, comprimento e espessura [23]; facilmente obtidas pelo cirurgião no momento da captação ou previamente ao implante do órgão. Tais medidas são rápidas e de fácil execução, além de não implicarem no uso de recursos sofisticados.

Não há na literatura, pelo menos até o presente momento, estudos bem delineados correlacionando o real impacto do VR, obtido segundo a metodologia proposta neste trabalho, com a função renal em longo prazo em transplantes renais realizados com doadores vivos e falecidos.

## **2. OBJETIVOS**

Este estudo tem como objetivo primário correlacionar a estimativa do volume renal, obtida a partir da fórmula da elipsóide, com a função renal ao final de um ano de transplante, tanto em doadores vivos quanto em doadores falecidos.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo prospectivo de coorte, unicêntrico, desenvolvido na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Botucatu. Todos os transplantes renais foram realizados pela mesma equipe cirúrgica e o seguimento clínico coordenado por um único nefrologista.

#### **3.1. População em estudo**

Foram avaliados prospectivamente todos os pacientes submetidos a transplante renal com doador vivo ou falecido no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2015. Foram excluídos os pacientes com menos do que um ano de seguimento por perda do enxerto ou óbito, os pacientes que, por alguma razão, não tiveram as medidas de renais aferidas e os pacientes menores que 18 anos. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com o Parecer Consubstanciado número 986.459.

#### **3.2. Estimativa do volume renal**

Previamente ao implante no receptor, durante a cirurgia de banco, os rins provenientes de doadores vivos ou falecidos foram devidamente perfundidos, dissecados e preparados para o procedimento. O excesso de gordura foi removido a fim de permitir adequada inspeção do órgão e a

precisa identificação dos limites renais. Com auxílio de uma régua graduada em milímetros, foram realizadas três medidas principais, expressas em centímetros (cm): o diâmetro crânio-caudal (comprimento), látero-lateral (largura) e ântero-posterior (espessura), tomando-se o cuidado de excluir a gordura peri-renal desta medida, segundo descrito por Kang et al [24].

As medidas foram realizadas sempre pelo membro titular da equipe cirúrgica, onde cada cirurgião apresenta um número homogêneo de transplantes. A partir das três medidas obtidas o volume final do enxerto foi calculado pela fórmula da elipse e o resultado final expresso em centímetros cúbicos (cm<sup>3</sup>), conforme a fórmula matemática que se segue:

$$\text{Volume elipse (cm}^3\text{)} = 4/3\pi \cdot \text{comprimento(cm)} \cdot \text{largura (cm)} \cdot \text{espessura(cm)}$$

Em seguida, realizou-se a correção da estimativa do volume renal pela superfície corporea (ajustado para 1,73 m<sup>2</sup>) dividindo-se o volume renal obtido pela superfície corporea do receptor, segundo proposto por Poggio et al[10]:

$$\text{Volume renal corrigido cm}^3/1,73\text{m}^2 = \frac{\text{Volume renal da elipse} \times 1,73}{\text{Superfície corporea receptor m}^2}$$

A superfície corporea foi calculada pela fórmula de DuBois, onde: X é o peso em kilograma e Y a altura em centímetros:

$$\text{Superfície Corporea (m}^2\text{)} = 0,007184 \times X^{0,425} \times Y^{0,725}$$

### **3.3. Imunossupressão**

Para os transplantes realizados com doadores vivos foi utilizada a combinação de tacrolimo com micofenolato e prednisona objetivando níveis séricos de tacrolimo de 8-10ng/ml no primeiro mês e após 4-8ng/ml. A indução foi realizada em todos os casos de doador vivo distinto com basiliximab ou timoglobulina na dose de 3mg/kg. Para os doadores haploidênticos e painel zero foi dispensada indução, porém ela foi realizada em todos os casos a partir de 2014 com basiliximab ou timoglobulina na dose de 3mg/kg. Para os doadores vivos idênticos não foi feita terapia de indução e mantidos com a combinação de micofenolato com prednisona.

Nos transplantes realizados com doadores falecidos foi utilizada a combinação de tacrolimo com micofenolato e prednisona objetivando níveis séricos de tacrolimo de 8-10ng/ml no primeiro mês e após 4-8ng/ml. Para os receptores com idade maior que 60 anos foram utilizadas a combinação de tacrolimo com azatioprina e prednisona até 2013 e, após esta data, a combinação de tacrolimo com sirolimo e prednisona. A terapia de indução foi realizada em todos os casos com basiliximab ou timoglobulina na dose de 3mg/kg. Para pacientes com painel superior a 50% foi utilizada dose de timoglobulina de 6mg/kg.

Nenhum caso foi transplantado com anticorpo antidoador com MFI superior a 1500 ou crossmatch positivo por citotoxicidade.

### **3.4. Variáveis clínicas**

No momento do transplante foram coletados dados demográficos

como idade, peso, altura, índice de massa corporea, superfície corporea, gênero e raça. Outras variáveis consideradas foram a doença de base, o tempo e o tipo de diálise pré-transplante, a terapia de indução utilizada e o esquema de imunossupressão. Para avaliação do risco imunológico foram analisados o painel de reatividade contra anticorpos (Painel), o número de incompatibilidades HLA (mismatches) e o número de casos de re-transplante.

### **3.5. Dados dos doadores**

Para os transplantes realizados com doadores vivos foram considerados a idade e o gênero do doador. Entre os doadores falecidos foram analisados ainda a presença de co-morbidades como hipertensão arterial e diabetes, a causa do óbito, creatinina no momento da captação e o tempo total de isquemia fria.

### **3.6. Avaliação de eventos no decorrer de um ano**

No decorrer de um ano foram cuidadosamente averiguados a eventual existência e o número de episódios de rejeição aguda (comprovadas por biópsia) bem como o número de episódios de infecção por citomegalovírus.

### **3.7. Estimativa da filtração glomerular**

A estimativa da filtração glomerular (eGFR) foi calculada a partir da creatinina obtida ao final de um ano pós transplante, empregando-se a a



fórmula 4 do MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) segundo Levey [25]:

$$eGFR = 175 \times Creatinina^{-1,154} \times Idade^{-0,203} \times 1,212 \text{ (se negro)} \times 0,742 \text{ (se mulher)}$$

### 3.8. Estatística

Para a definição do padrão de distribuição das variáveis contínuas em paramétricas e não paramétricas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS). As variáveis contínuas paramétricas foram expressas em média e desvio padrão e as não paramétricas, em mediana e percentis 25 e 75%. Para as correlações entre a filtração glomerular ao fim de um ano e o volume renal corrigido para superfície corpórea foi utilizada a correlação de Pearson entre os doadores vivos e a correlação de Spearman para os doadores falecidos. As análises para os doadores vivos e falecidos foram realizadas em separado. Construiu-se um modelo de regressão linear para possíveis variáveis de confusão associadas à eGFR ao fim de um ano para doadores vivos e falecidos. Para a análise de regressão linear multivariada foi utilizado o modelo “Stepwise” com critério de entrada de variáveis com  $p=0,15$  e remoção de  $p=0,20$ . Foram construídas as equações preditoras da estimativa da eGFR baseadas na análise de regressão linear multivariada. Também foi construída uma curva ROC tendo como referência a estimativa da eGFR ao fim de 1 ano maior que 60ml/min e o volume renal corrigido como variável teste. O melhor valor de corte para o volume renal foi obtido a partir da maior

soma entre sensibilidade e especificidade. Por fim, o volume renal foi dividido em dois grupos, baseado no valor obtido a partir da curva ROC, afim de comparar a eGFR ao fim de ano utilizando-se a análise de ANOVA na comparação entre os grupos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Transplantes realizados com doadores vivos

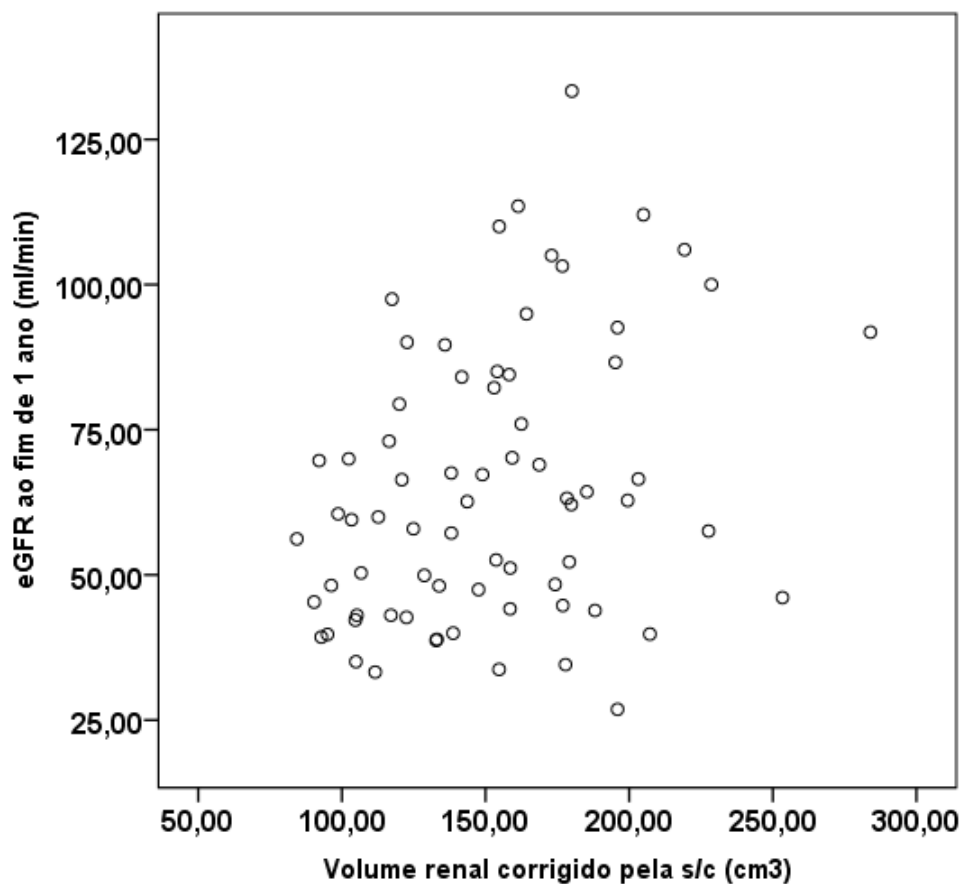
Dos 256 transplantes incluídos na análise, 71 foram realizados com doadores vivos. A média de idade para este grupo foi de  $37 \pm 11$  anos, sendo os receptores predominantemente masculinos e da raça branca. A doença de base mais prevalente foi a glomerulopatia seguida pela insuficiência renal de causa indeterminada. Os pacientes tinham baixo risco imunológico com painel mediano de zero. A terapia de indução foi realizada, na maioria dos casos, com basiliximab ou timoglolubina na dose de 3mg/kg. O esquema de imunossupressão predominante foi a combinação de tacrolimo, micofenolato e prednisona. A percentagem de rejeição no período de um ano foi de 26,8% e a taxa de infecção por citomegalovírus de 18,6%. O volume renal médio ajustado pela superfície corpórea foi de  $151,69 \pm 41,66$  ( $\text{cm}^3/1,73\text{m}^2$ ). A taxa média filtração glomerular ao término de em um ano foi de  $64,8 \pm 23,9$  ml/min (Tabela 1)

**Tabela 1.** Características basais e ao longo de um ano da amostra de transplantes realizados com doadores vivos (n=71).

		<b>Total (n=71)</b>
Idade (anos)		37±11
Gênero Masculino receptor n(%)		43 (60,6%)
IMC (kgm <sup>2</sup> )		24,8 ±4,8
s/c (kg/m <sup>2</sup> )		1,77 ± 0,19
Cor	Branco n(%)	44 (62%)
	Pardo n(%)	20 (28,2%)
	Negro n(%)	6 (8,5%)
	Amarelo n(%)	1 (1,4%)
Doença de Base	HAS n(%)	7 (9,9%)
	Diabetes n(%)	4 (5,6%)
	GNC n(%)	24 (33,8%)
	Indeterminada n(%)	26 (36,6%)
	Urológica n(%)	5 (7%)
	Outras n(%)	5 (7%)
Tipo de Diálise	Conservador n(%)	10 (14,1%)
	Hemodiálise n(%)	50 (70,4%)
	Peritoneal n(%)	11 (15,5%)
Tempo de diálise (meses)		14 [9 – 21]
Re-transplante		1 (1,4%)
Painel (%)		0 [0 -0]
“Mismatches” (n)		3 [3-6]
Idade do doador (anos)		42 ± 10
Gênero masculino do doador n(%)		39 (54,9%)
Terapia de Indução	Sem Indução n(%)	32 (45,1%)
	Basiliximab n(%)	11 (15,5%)
	Timoglobulina n(%)	28 (39,4%)
Imunossupressão	Tacro+MMF+PDN	62 (87,3%)
	MMF+PDN	9 (12,7%)
Rejeição		19 (26,8%)
CMV		13 (18,6%)
Volume renal (cm <sup>3</sup> )		153,67±38,02
Volume renal corrigido s/c (cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> )		151,69±41,66
Creatinina ao fim de 1 ano (mg/dl)		1,24±0,33
eGFR ao fim de 1 ano (ml/min)		64,85±23,89

Dados expressos em media ± desvio padrão ou mediana e [percentil 25 e 75%]. IMC: índice de massa corpórea; s/c: superfície corpórea; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; GNC: glomerulonefrite; CMV: citomegalovírus; eGFR: estimativa da filtração glomerular; Tacro: tacrolimo; MMF: micofenolato; PDN: prednisona

As análises de correlação demonstram uma correlação positiva entre o volume renal corrigido e a eGFR ao final de um ano após o transplante, com  $r=0,311$  e  $p=0,008$  (Figura 01).



**Figura 01.** Correlação entre volume renal corrigido pela superfície corpórea (s/c) e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao fim de 1 ano em pacientes transplantados com doadores vivos ( $r=0,311$ ,  $p=0,008$ ).

Da mesma forma, o estudo da regressão linear mostra como fatores associados à melhor função renal ao final de um ano após o transplante o maior volume renal corrigido e a menor incidência de rejeição, além de uma tendência de correlação com a menor idade do receptor. A análise

multivariada aponta a menor incidência de rejeição e o maior volume renal corrigido como fatores independentes para melhor função renal após o período de um ano (Tabela 2).

**Tabela 2.** Regressão linear uni e multivariada dos fatores associados à estimativa da filtração glomerular ao final de um ano após o transplante realizado com doadores vivos.

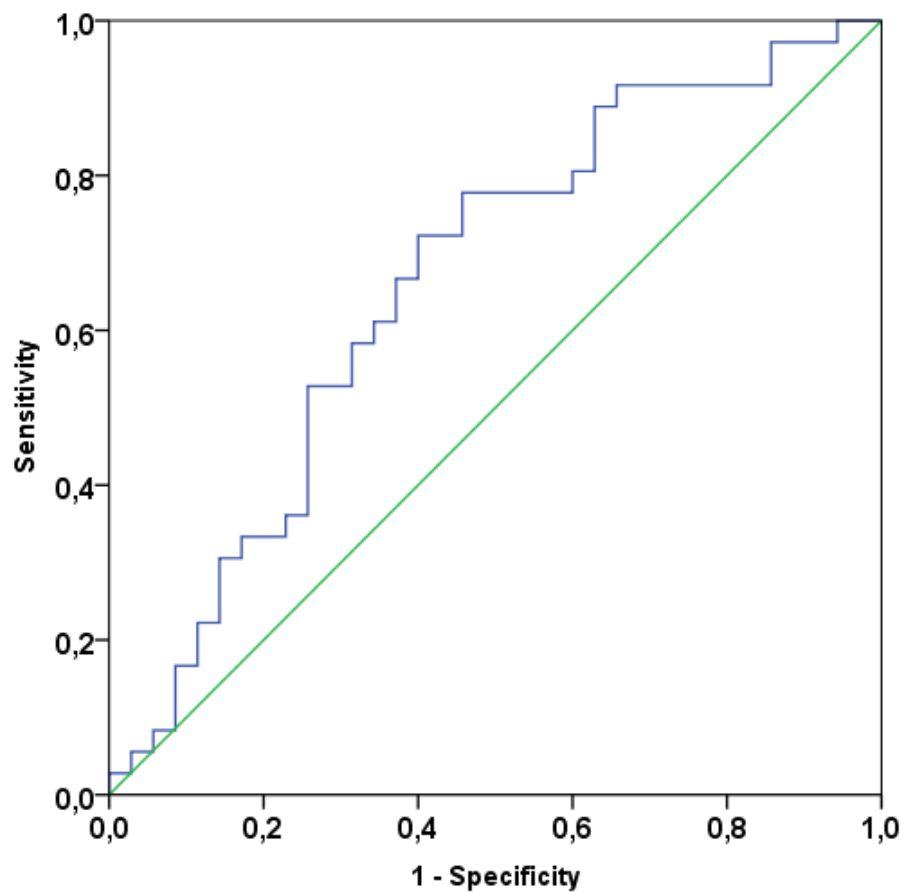
Univariada	Coefficients <sup>a</sup>				
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Idade do Receptor	-,553	,281	-,264	-1,972	,055
IMC receptor (kg/m <sup>2</sup> )	1,106	,724	,218	1,528	,133
VRC	,170	,082	,269	2,071	,044*
Painel	-,003	,146	-,003	-,022	,982
Tipo de Diálise	,220	,235	,127	,934	,355
Idade do doador	-,173	,338	-,066	-,511	,612
Gênero do Doador	-9,533	6,390	-,191	-1,492	,143
Doença de Base	-2,704	2,651	-,141	-1,020	,313
Terapia de Indução	,918	3,636	,034	,252	,802
Imunossupressão	-8,973	9,929	-,118	-,904	,371
Rejeição	-19,446	7,777	-,336	-2,500	,016*
CMV	-1,274	7,863	-,021	-,162	,872
<b>Multivariada</b>					
Rejeição	-16,849	6,591	-,297	-2,556	,013*
Volume Renal Corrigido	,176	,072	,285	2,452	,017*

a. Variável Dependente: eGFR. VRC: Volume renal corrigido; IMC: índice de massa corpórea; CMV: citomegalovírus.

A equação que prediz o eGFR ao fim de um ano é:

$$\text{eGFR} = 41,67 - (16,85 \times \text{rejeição}) + (0,176 \times \text{volume renal})$$

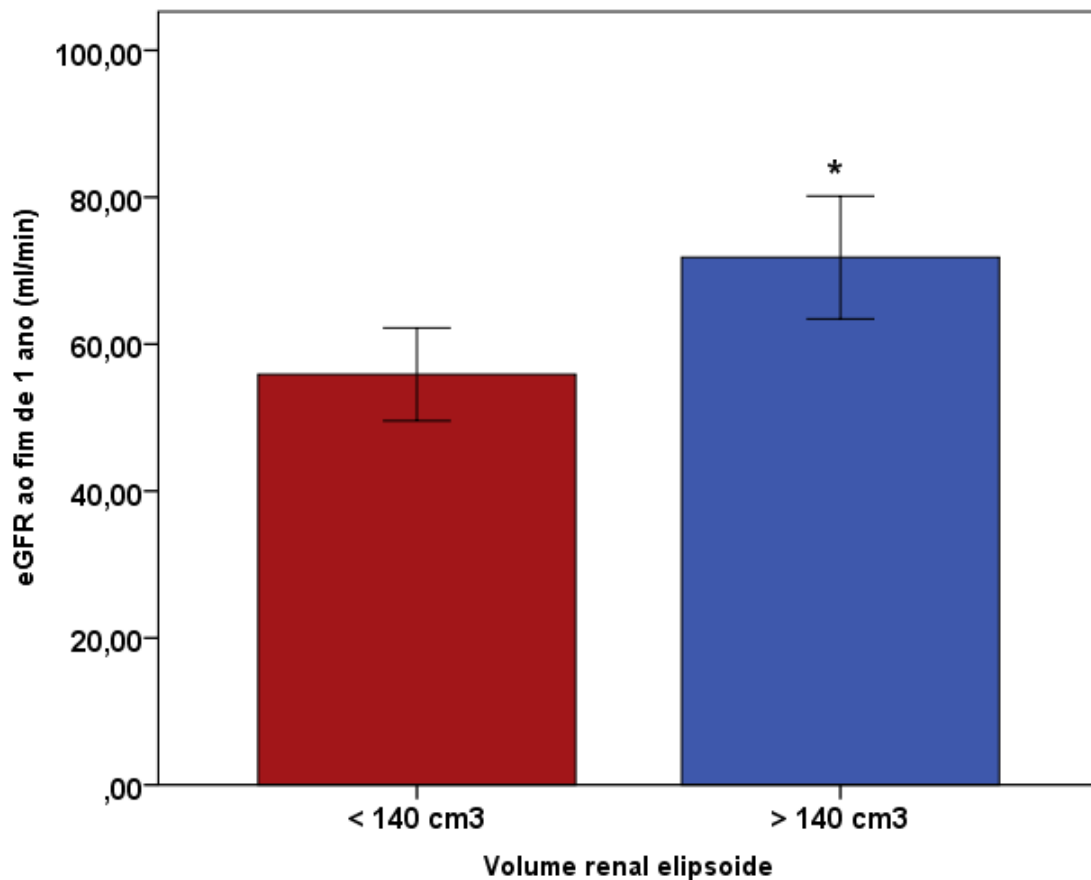
A curva ROC, tendo como referência uma estimativa da filtração glomerular maior que 60ml/min e testando os valores de volume renal corrigido, obteve uma área sobre a curva de 0,662 com  $p=0,019$ . O melhor valor de corte obtido foi  $140,2 \text{ cm}^3$  com uma sensibilidade de 72,2% e especificidade de 60% (Figura 2).



**Figura 02.** Curva ROC entre volume renal corrigido pela superfície corpórea e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao fim de 1 ano em pacientes transplantados a partir de doadores vivos (área sobre a curva=0,662,  $p=0,019$ ).

Dividindo-se o volume renal pelo valor de corte da curva ROC ( $140 \text{ cm}^3$ ) obteve-se o seguinte resultado correlacionado com a função renal ao final de um ano respectivamente:  $55,8 \pm 17,2$  e  $71,8 \pm 26,1$ ,  $p=0,005$  (Figura

3).



**Figura 03.** Distribuição da estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de um ano pós transplante em doadores vivos, em dois diferentes grupos, obtidos a partir da divisão do volume renal da elipsóide pelo valor de corte da curva ROC (maior ou menor que 140cm<sup>3</sup>; \* p=0,005).

#### **4.2. Transplantes realizados com doadores falecidos**

Dentre os 185 transplantes realizados com doadores falecidos, a média de idade foi dos receptores foi de  $50 \pm 13$  anos, os quais eram predominantemente do gênero masculino e da raça branca. As doenças de base mais prevalentes foram a hipertensão arterial e o diabetes. Os pacientes tinham baixo risco imunológico com painel mediano de zero e a



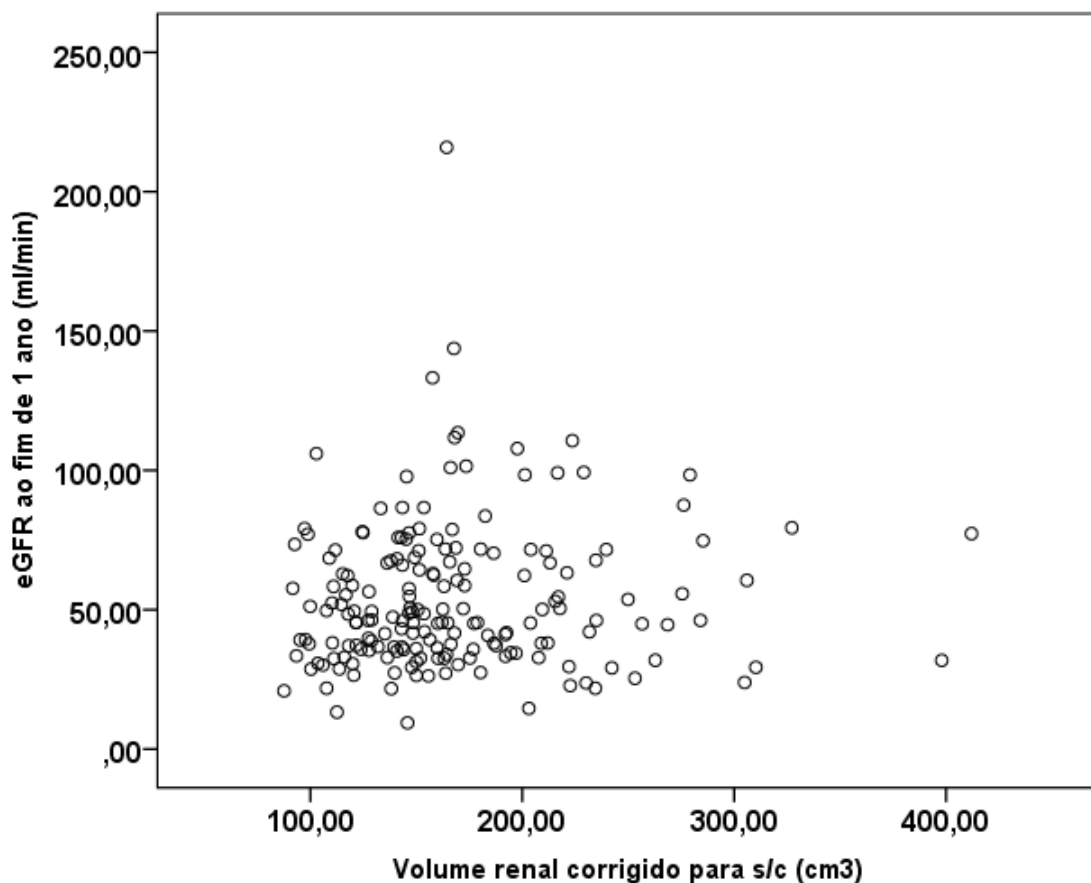
terapia de indução foi realizada, na maioria dos casos, com basiliximab. O esquema de imunossupressão predominante foi a combinação de Tacrolimo, micofenolato e prednisona. A percentagem de rejeição ao final de um ano após o transplante foi de 12,6% e a taxa de infecção por citomegalovírus de 38,1%. O volume renal médio ajustado pela superfície corpórea foi de  $167,7 \pm 55,1 \text{ cm}^3$ , com uma taxa média filtração glomerular ao final de um ano de  $53,97 \pm 26,5 \text{ ml/min}$  (Tabela 3).

As análises de correlação mostraram uma correlação positiva entre volume renal corrigido e a eGFR ao fim de um ano sem diferença estatística,  $r=0,08$ ,  $p=0,279$  (Figura 4).

**Tabela 3.** Características basais e ao longo de um ano da amostra de transplantes realizados com doadores falecidos (n=185).

		<b>Total (n=185)</b>
Idade (anos)		50±13
Gênero masculino receptor n(%)		117 (63,2%)
IMC (kgm <sup>2</sup> )		25,7 ± 5
s/c (kg/m <sup>2</sup> )		1,77 ± 0,2
Cor	Branco n(%)	123 (66,5%)
	Pardo n(%)	44 (23,8%)
	Negro n(%)	18 (9,7%)
	Amarelo n(%)	0 (0%)
Doença de Base	HAS n(%)	51 (27,8%)
	Diabetes n(%)	45 (24,3%)
	GNC n(%)	24 (13%)
	Indeterminada n(%)	39 (21%)
	Urológica n(%)	5 (2,7%)
	Outras n(%)	21 (11,4%)
Tipo de Diálise	Conservador n(%)	2 (1,1%)
	Hemodialise n(%)	168 (90,8%)
	Peritoneal n(%)	15 (8,1%)
Tempo de diálise (meses)		31 [18 – 48]
Re-transplante		3 (1,6%)
Painel (%)		0 [0 -0]
“Mismatches” (n)		3 [2-3]
Tempo de Isquemia Fria (horas)		21,8 [19,3 – 23,4]
Causa Morte do doador	TCE n(%)	80 (43,2%)
	CerebroVascular n(%)	79 (42,7%)
	Outras n(%)	26 (14,1%)
Hipertensão no Doador n(%)		63 (34,1%)
Diabetes no Doador n(%)		4 (2,2%)
Idade do doador (anos)		41 ±13
Creatinina final doador (mg/dl)		1,34±0,76
Terapia de Indução	Sem Indução n(%)	0 (0%)
	Basiliximab n(%)	148 (80%)
	Timoglobulina n(%)	37 (20%)
	Tacro+AZA+PDN	14 (7,6%)
Imunossupressão	Tacro+MMF+PDN	162 (87,6%)
	Tacro+SRL+PDN	9 (4,9%)
Rejeição		23(12,6%)
CMV		69 (38,1%)
Volume renal (cm <sup>3</sup> )		169,9±52,9
Volume renal corrigido s/c (cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> )		167,7±55,1
Creatinina ao fim de 1 ano (mg/dl)		1,43±0,56
eGFR ao fim de 1 ano (ml/min)		53,97±26,5

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana e [percentil 25 e 75%]. GNC: glomerulonefrite; CMV: citomegalovírus; IMC: índice de massa corpórea; s/c: superfície corpórea; eGFR: estimativa da filtração glomerular; Tacro: tacrolimo; MMF: micofenolato; PDN: prednisona; SRL: sirolimo; TCE: traumatismo crânio encefálico



**Figura 04.** Correlação entre volume renal corrigido pela superfície corpórea e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de um ano em pacientes transplantados a partir de doadores falecidos ( $r=0,08$ ,  $p=0,279$ ).

A análise de regressão linear mostra como fatores independentes associados à melhor função renal ao final de ano o maior volume renal corrigido, menor painel, a ausência de rejeição, a menor idade do doador (Tabela 4). A análise multivariada aponta como fatores independentes para melhor função renal ao fim de um ano a menor idade do receptor, a ausência de rejeição e uma clara tendência para o maior volume renal corrigido.

A equação que prediz o eGFR ao fim de um ano é:

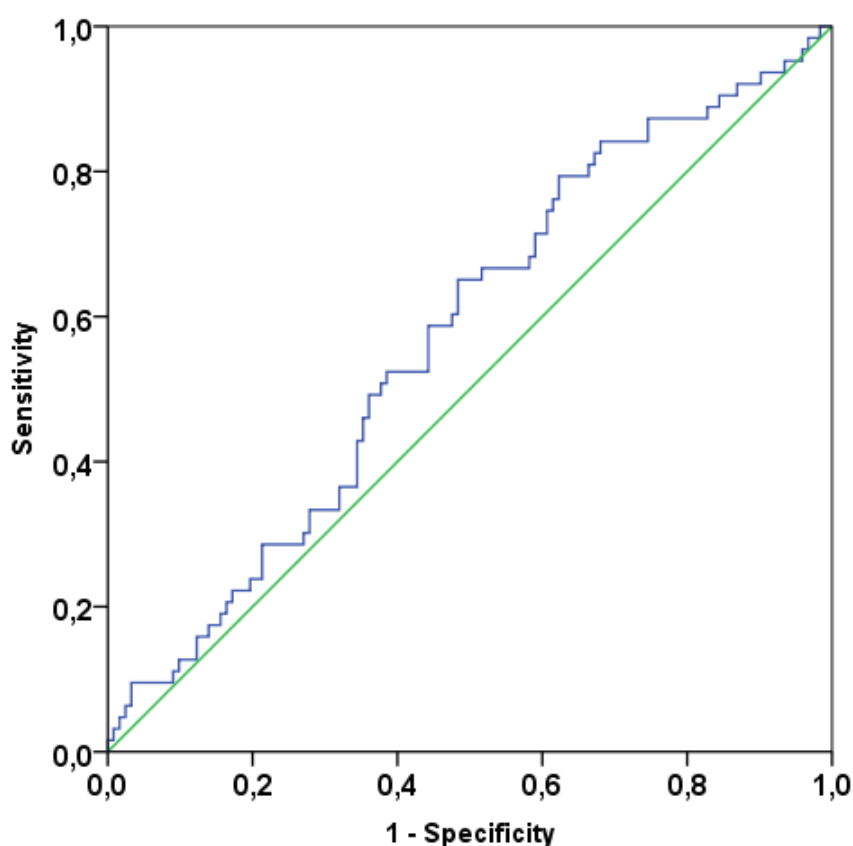
$$eGFR_{ano}(doador\ falecido) = 76,55 - (0,789 \times idade\ doador) - (12,06 \times Rejeição) + (0,068 \times Volume\ Renal\ Corrigido)$$

**Tabela 4.** Regressão linear uni e multivariada dos fatores associados à estimativa da filtração glomerular ao fim de um ano em transplantes renais realizados com doadores falecidos.

Univariada	Coefficients <sup>a</sup>				t	Sig.
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients			
	B	Std. Error	Beta			
Idade do Receptor	-,097	,161	-,047	-,599	,550	
IMC receptor (Kg/m2)	,395	,394	,074	1,002	,318	
Volume renal corrigido	,076	,035	,158	2,147	,033*	
Painel	,281	,125	,230	2,242	,026*	
Tipo de Diálise	6,445	6,717	,071	,959	,339	
Doença de Base	-,559	1,213	-,034	-,461	,645	
Terapia de Indução	-10,068	7,143	-,150	-	,161	
Imunossupressão	-,004	2,097	,000	1,409	,999	
Rejeição	-13,326	5,671	-,168	-,002	,999	
CMV	-1,569	4,111	-,029	-	,020*	
Causa morte do doador	-2,250	2,854	-,059	2,350	,703	
Creatinina final do doador	2,127	2,621	,061	-,382	,432	
Idade do doador	-,846	,161	-,403	-,788	,432	
Tempo de isquemia Fria	,392	,541	,053	5,251	,000*	
<b>Multivariada</b>						
Idade do doador	-,789	,150	-,375	-	,000*	
Rejeição	-12,062	5,636	-,150	5,273	,000*	
Volume renal corrigido	,068	,035	,140	-	,034*	
				2,140		
				1,965	,051	

a. Variável dependente: eGFR. IMC: índice de massa corpórea; CMV: citomegalovírus.

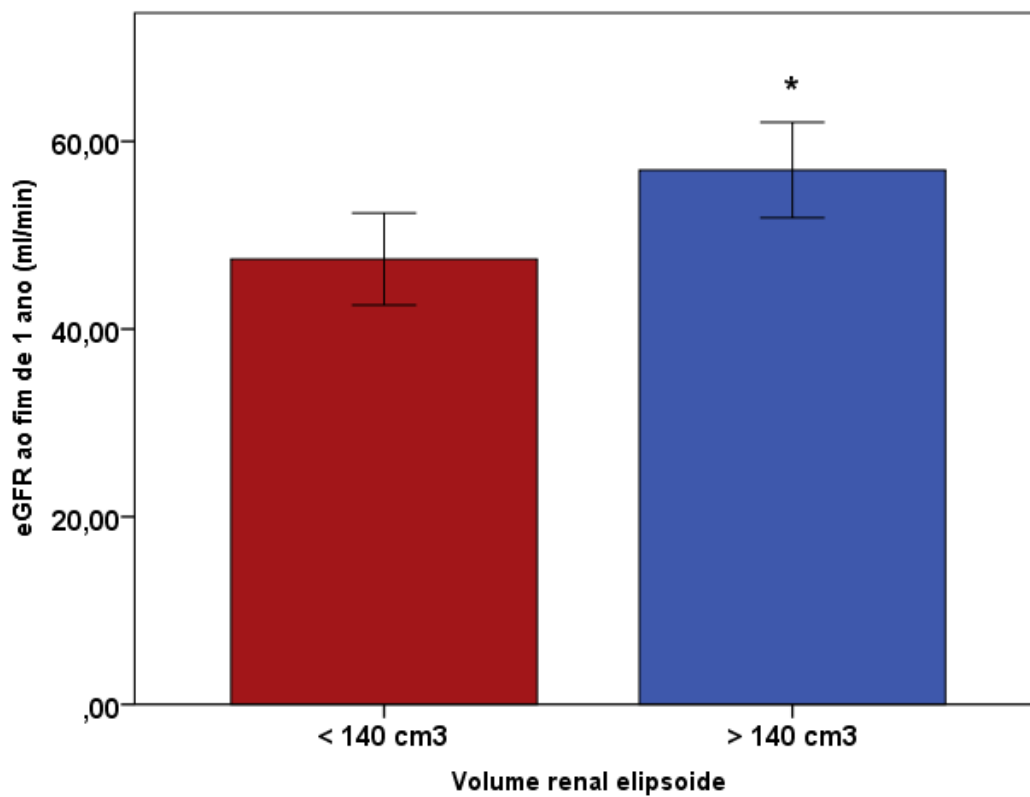
A curva ROC tendo como referência uma estimativa da filtração glomerular maior que 60ml/min e testando os valores de volume renal corrigido obtivemos uma área sobre a curva de 0,573 com  $p=0,1$  e portanto não significativa (Figura 5). O melhor valor de corte foi  $140,9\text{cm}^3$  com sensibilidade de 79,4% e especificidade de 37,7%.



**Figura 05.** Curva ROC entre volume renal corrigido pela superfície corpórea e a estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de 1 ano em pacientes transplantados a partir de doadores falecidos (área sobre a curva=0,573,  $p=0,1$ ).

Dividindo-se o volume renal pelo valor de corte da curva ROC de  $140\text{cm}^3$  obtivemos o seguinte resultado correlacionado com a função renal

em 1 ano respectivamente:  $47,4 \pm 18,6$  e  $56,9 \pm 28,9$ ,  $p=0,023$  (Figura 6).



**Figura 06.** Distribuição da estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de um ano pós transplante em doadores falecidos, em dois diferentes grupos, obtidos a partir da divisão do volume renal da elipsóide pelo valor de corte da curva ROC (maior ou menor que 140cm<sup>3</sup>; \*  $p=0,023$ ).

## 5. DISCUSSÃO

O sucesso da terapia de substituição renal evoluiu, em grande parte, devido ao aprimoramento dos regimes de imunossupressão e ao uso de enxertos proveniente de doadores vivos, os quais apresentam maior imunocompatibilidade e, por conseguinte, menores taxas de rejeição [10]. Em relação aos doadores falecidos existem quatro fatores preditivos conhecidos que aumentam o risco de perda do enxerto: a idade do doador, o acidente vascular cerebral como causa de morte, história de hipertensão arterial sistêmica prévia e creatinina sérica menor que 1,5 mg/dl [5]. Além disso, estudos recentes sugerem que enxertos provenientes de homens quando transplantados em mulheres apresentam melhor evolução do que rins de mulheres transplantados em homens, provavelmente pelo fato de que rins masculinos possuem, em média, maior tamanho e, conseqüentemente, maior número de unidades funcionais [26]. Sendo assim, torna-se evidente a necessidade pela busca de novos fatores que possam atuar como preditores da função renal tardia, auxiliando na escolha do melhor órgão no momento do transplante e contribuindo para manutenção da função renal em longo prazo.

É importante ressaltar que, no presente estudo, a estimativa do volume renal (VR) obtido a partir da medida do rim durante a cirurgia de banco correlacionou-se com a função renal ao fim de um ano (FR1a), principalmente nos doadores vivos. A FR1a é um importante preditor do desfecho do transplante em longo prazo e por isso foi utilizada na presente análise [27].

Enfatizamos que a grande novidade deste estudo em relação aos

demais está na facilidade da estimativa do VR pelo cirurgião no momento do transplante, durante o preparo do rim na cirurgia de banco, onde o único instrumento necessário para aquisição dos dados é uma régua graduada. Diferentes estudos prévios mostram estimativas do VR obtidas a partir de complexas fórmulas utilizando-se medidas obtidas a partir de exames de imagem [10-17], o que torna sua aplicação prática bastante limitada.

Para transplantes realizados com doadores vivos, as estimativas do volume do enxerto já mostraram uma boa correlação com a função renal tardia [10-17]. Assim, no estudo de Poggio et al [10], a medida do VR por tomografia helicoidal 3D correlacionou-se com a função renal em 2 anos após o transplante renal com doador vivo. Da mesma forma, Yano et al [11] avaliando o volume renal, também por tomografia, encontrou uma correlação positiva com a função renal ao fim de 36 meses. Halleck et al [13], com um número elevado de doadores, demonstraram uma correlação entre o VR obtido a partir da tomografia e a função renal do doador vivo. De forma semelhante, no estudo de Douverny et al [28] a medida direta do volume renal na cirurgia de banco também encontrou uma correlação com a função renal após 18 meses do transplante renal. Neste caso porém, ao contrário do nosso estudo, o autor avaliou apenas doadores vivos.

Um segundo ponto que merece destaque é a completa ausência de caracterização, nos trabalhos [10-17] atualmente disponíveis na literatura, de outros indicadores clínicos que poderiam impactar na função renal em longo prazo, tais como o risco imunológico, a imunossupressão e a incidência de rejeição aguda. Em nosso estudo mostramos que o volume renal estimado correlacionou-se de forma independente com a Função renal



após 1 ano utilizando vários possíveis fatores de confusão na análise. Obtivemos uma equação preditora da função renal onde são importantes a ocorrência de rejeição e o volume renal estimado, além de um valor de corte para o volume renal de  $140\text{cm}^3$ , abaixo do qual aumenta o risco de função renal inferior a  $60\text{ml}/\text{min}$  ao final de um ano de transplante.

Outro ponto que merece destaque é que para os receptores de transplantes realizados com doador falecido outras variáveis, tais como as características do doador e o tempo de isquemia fria, também podem impactar na análise tornando mais difícil a estimativa da filtração glomerular (eGFR) a partir do VR. Por este motivo, no presente estudo, optamos por separar as análises entre os tipos de doadores (vivos e falecidos). Não obtivemos uma correlação direta entre VR e eGFR no doador falecido, porém, as análises mostram uma clara tendência de correlação na estatística multivariada. Na fórmula que prediz a função renal do doador falecido, as variáveis idade do doador e rejeição tiveram pesos mais importantes que o próprio volume renal. O mesmo valor de VR obtido no doador vivo inferior a  $140\text{cm}^3$  associou-se a pior função renal ao final de um ano pós transplante, corroborando os dados de Nicholson et al [18] os quais, estimando o VR pelo ultrassom em transplantes de doador falecido, demonstraram uma correlação positiva entre massa renal e melhora função renal em cinco anos. Outros autores [19,20], no entanto, falharam em encontrar associação entre VR e a função renal do receptor em doadores falecidos.

Finalmente, o quarto ponto que gostaríamos de destacar em relação ao presente estudo, é a validade da reprodução das medidas do tamanho

renal para a estimativa do volume. Estudos prévios mostraram grande variabilidade nas medidas do tamanho renal, especialmente aquelas fornecidas pelos órgãos de captação e procura de órgãos (OPO). Neste caso a correlação da medida do tamanho renal fornecida pela OPO com o peso do rim foi pequena ( $r=0,41$ ). Conforme demonstrado em nossos resultados, a estimativa do volume através de medidas do tamanho, largura e espessura mostraram uma boa correlação com o peso do rim ( $r=0,64$ )<sup>22</sup>.

Como pontos fortes do estudo podemos destacar a forma simples e rápida de estimar do volume renal, cujos valores foram obtidos a partir de três medidas simples realizadas pelo cirurgião durante a cirurgia de banco. Outro importante diferencial deste trabalho foi que avaliamos duas populações distintas de doadores (vivos e falecidos) considerando vários possíveis fatores de confusão associados a FR1a, tais como fatores imunológicos, ocorrência de rejeição e infecção por citomegalovírus; os quais nunca foram reportados em estudos prévios.

Os pontos fracos residem no fato deste ser um estudo unicêntrico e na possível variabilidade intrínseca relacionada ao método escolhido para aferição das medidas renais. Faltou uma comparação dos dados obtidos com o volume estimado pelos exames de imagem ou com o próprio peso do rim. Entretanto, optamos por não comparar os dados com o peso do órgão devido a falta de padronização na retirada da gordura peri-enxerto. Com relação aos exames de imagem, como a maioria dos rins provenientes de doadores falecidos é proveniente de outros serviços, os exames de imagem prévios não estavam disponíveis ou não tinham sido realizados, na grande maioria dos casos.

Diante dos resultados apresentados acreditamos que, pela sua simplicidade e facilidade de execução, o cálculo do VR a partir das três medidas renais básicas é uma importante ferramenta adicional que deve ser implementada e considerada na estimativa da função renal em longo prazo. Adicionalmente, o VR poderia ser mais um fator a ser considerado pelo cirurgião na escolha do órgão, considerando-se as características do receptor. Pretendemos estender nosso período de estudo e nossa casuística a fim de confirmarmos os resultados aqui apresentados e ratificar a tendência observada entre os doadores falecidos.

## 6. CONCLUSÃO

O cálculo do volume renal pela elipsóide correlacionou-se positivamente com uma melhor estimativa da filtração glomerular (eGFR) ao final de um ano no transplante renal com doador vivo e, marginalmente, nos doadores falecidos.

Para os transplantes realizados com doadores vivos, a rejeição e o volume renal impactaram de forma independente na eGFR, enquanto que, entre as cirurgias realizadas com doadores falecidos, a idade do doador, a rejeição e, marginalmente, o volume real, impactaram na eGFR. Um volume renal corrigido pela superfície corpórea menor que  $140\text{cm}^3$  associou-se a pior função renal.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Lugon JR. *End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil*. Sociedade Brasileira de Nefrologia and Nephrology Division, Department of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1)
3. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2135.
4. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605–612.
5. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: An approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281–1286.
6. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005; 5(4 Pt 1): 757–765.
7. Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner BM TN. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997; **63**: 519–28.
8. Brenner BM ME. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis.* 1993; **21**: 66–72.
9. Giral M, Nguyen JM, Karam G, Kessler M, Hurault de Ligny B, Buchler M, Bayle F, Meyer C, Foucher Y, Martin ML, Daguin P SJ. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 261–8.
10. Poggio ED, Hila S, Stephany B et al. Donor kidney volume and outcomes following live donor kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006; **6**: 616–624.
11. Yano M, Lin MF, Hoffman K a et al. Renal measurements on CT angiograms: correlation with graft function at living donor renal transplantation. *Radiology* 2012; **265**: 151–7.
12. Juluru K, Rotman JA, Masi P et al. Semiautomated CT-Based Quantification of Donor Kidney Volume Applied to a Predictive Model of Outcomes in Renal Transplantation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2015; **204**: W566–72.
13. Halleck F, Diederichs G, Koehlitz T et al. Volume matters: CT-based renal cortex volume measurement in the evaluation of living kidney donors. *Transpl. Int.* 2013; **26**: 1208–1216.
14. Lee JH, Won JH, Oh CK. Impact of the ratio of graft kidney volume to recipient body surface area on graft function after live donor kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2011; **25**: 647–655.
15. Hugen CM, Polcari AJ, Farooq A V. et al. Size does matter: Donor renal volume predicts recipient function following live donor renal transplantation. *J. Urol.* 2011; **185**: 605–609.
16. Saxena AB, Busque S, Arjane P, Myers BD TJ. Preoperative renal volumes as a predictor

- of graft function in living donor transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004; **44**: 877–85.
17. Han SS, Yang SH, Oh YJ *et al.* Graft volume as the surrogate marker for nephron number affects the outcomes of living-donor kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2011; **25**: 327–335.
18. Nicholson ML, Windmill DC, Horsburgh T *et al.* Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. *Br. J. Surg.* 2000; **87**: 314–319.
19. Miles AM, Sumrani N, John S, Markell MS, Distant DA, Maursky V, Hong JH, Friedman EA SB. The effect of kidney size on cadaveric renal allograft outcome. *Transplantation* 1996; **61**: 894–7.
20. Gaston RS, Hudson SL, Julian BA, Laskow DA, Deierhoi MH, Sanders CE, Phillips MG, Diethelm AG CJ. Impact of donor/recipient size matching on outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 1996; **61**: 383–8.
21. Lamb KE1, Lodhi S M-KH. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transpl.* 2011; **11**: 450–62.
22. Zakhari N, Blew B, Shabana W. Simplified method to measure renal volume: The best correction factor for the ellipsoid formula volume calculation in pretransplant computed tomographic live donor. *Urology* 2014; **83**: 1444.e15–1444.e19.
23. Jones TB, Riddick LR, Harpen MD, Dubuisson RL SD. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J Ultrasound Med.* 1983; **2**: 151–4.
24. Kang KY, Lee YJ, Park SC, Yang CW, Kim YS, Moon IS, Koh YB, Bang BK CB. A comparative study of methods of estimating kidney length in kidney transplantation donors. *Nephrol Dial Transpl.* 2007; **22**: 2322–7.
25. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW VLF. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; **154**: 247–54.
26. Jennifer McGee. Donor-Recipient Gender and Size Mismatch Affects Graft Success after Kidney Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010 May; **210**(5): 718–726.
27. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA JC. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; **62**: 311–8.
28. Douverny JB, Baptista-Silva JC, Pestana JOM *et al.* Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant* 2007; **22**: 3646–3651.
29. Bunke M, Marx MA, Abul-Ezz S *et al.* The poor accuracy of indirect measurements of cadaveric donor kidney weights. *Clin. Transplant.* 1999; **13**: 253–259.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND OBJECTIVES:** Chronic renal failure is a public health problem with high incidence and prevalence worldwide. Currently, renal transplantation is regarded as the best therapeutic indication for patients with chronic kidney disease, offering greater survival and better quality of life than dialysis. Although the improvement of immunosuppressive regimens has resulted in significant improvements in early renal function, long-term graft survival remains suboptimal. Graft volume and/or mass are apparently correlated with improved renal function in living donor transplantations. In contrast, according to some authors, the results from deceased donor transplantations are controversial. The primary objective of this study is to correlate renal volume estimation, assessed using the ellipsoid formula, with renal function one year after transplantation from both living and deceased donors.

**METHODS:** This is a single-centre, prospective cohort study conducted at the School of Medicine of São Paulo State University with 256 patients who underwent living or deceased donor renal transplantation from 2011- 2015. During the back-table surgery, kidneys from living or deceased donors were perfused, dissected and prepared. The excess fat was removed and length, width and thickness measurements, expressed in centimetres, were made. The final graft volume was calculated using ellipsoid formula, corrected by body's surface area. The correlation between adjusted kidney volume and one-year eGFR was obtained. Multivariate analysis was performed.

**RESULTS:** Among the 185 deceased donor transplantations, the mean recipient age was  $50 \pm 13$  years; 71 transplantations were living donor transplantations and the mean age was  $37 \pm 11$  years, one-year rejection rate was 26.8%, and cytomegalovirus infection rate 18.6% with a mean adjusted kidney volume of  $151.69 \pm 41.66$  ( $\text{cm}^3/1.73 \text{ m}^2$ ) and eGFR at the one-year was  $64.8 \pm 23.9$  ml/min. Between deceased donors, rejection rate and CMV infection were 12.6% and 38.1% respectively and mean adjusted Kidney Volume was  $167.7 \pm 55.1 \text{ cm}^3$ , with a mean GFR of  $53.97 \pm 26.5$  ml/min after one year. Table 1-living donors ( $r=0.311$  and  $p=0.008$ ) and 2 – deceased donors ( $r=0.08$  and  $p=0.279$ ) show positive correlation between kidney volume and eGFR after one year in both groups. Linear regression showed kidney volume as associated factor for improved kidney function after one year in both groups. Multivariate analysis showed adjusted kidney volume as independent factor for improved one-year kidney function in the living donor group and a clear trend was observed towards adjusted kidney volume being an independent predictive factor for that endpoint.

**CONCLUSION:** Kidney volume calculated using the ellipsoid formula was positively correlated with an improvement in eGFR one year after living donor transplantations and marginally correlated in deceased donor transplantations. Rejection and kidney volume independently affected the eGFR in living donor transplantations, while donor age, rejection and (marginally) volume affected the eGFR in deceased donor transplantations. Following adjustment for body surface area, a volume lower than  $140 \text{ cm}^3$  was associated with worsened renal function. Some authors evaluated relation between CT kidney volume and long term kidney function, but only for living donors. In our study we also analysed deceased donors and considered several possible confounders.

## INTRODUCTION

Chronic renal failure (CRF) is a public health problem with an incidence and prevalence that have been increasing significantly worldwide [1][2]. Currently, renal transplantation (RT) is regarded as the best therapeutic indication for patients with CRF, offering greater survival and better quality of life than dialysis methods [3].

Although the improvement of immunosuppressive regimens in recent decades has resulted in significant improvements in early renal function [4], long-term graft survival remains suboptimal. Several factors are thought to potentially affect this progression, with donor organ quality being a well-established factor, particularly in deceased donor transplantations (5,6).

Considering the characteristics of the transplanted organ, kidneys with greater volume should intuitively have higher glomerular filtration rates (GFR), ultimately corresponding to better renal function than kidneys with a smaller volume. Previous studies have shown that a decrease in kidney mass may lead to hyperfiltration, causing albuminuria and glomerulosclerosis. These results suggest that the number of nephrons or “nephron dose” of the graft could be a key factor to be considered when performing RT [7,8,9].

Graft volume and/or mass are apparently correlated with improved renal function in living donor transplantations [10-17]. In contrast, according to some authors, the results from deceased donor transplantations are controversial [18-21]. The impact of kidney volume (KV) has been more easily shown in living donor transplantations because the donor population is more homogeneous and has weaker confounders. Although KV has already proved relevant, this measure has not been applied in clinical practice, perhaps in



part because of difficulties in its implementation. In most studies, the KV measurement was performed by tomography [10-14], magnetic resonance imaging or ultrasound [18]. In all cases, KV estimation requires complex formulas that consider measurements from the abovementioned imaging exams, which are not always possible to perform, rendering the adoption of these techniques in daily clinical practice unattractive [22].

From our perspective, KV may be easily estimated using three kidney measurements: width, length and thickness [23]. These measures can easily be measured by the surgeon at organ procurement or before transplantation. Such measurements are quickly and easily performed and do not require the use of sophisticated resources.

To date, no well-designed studies have correlated the impact of KV, assessed according to the method proposed in this study, with long-term renal function in living and deceased donor renal transplantations.

## **OBJECTIVES**

The primary objective of this study is to correlate renal volume estimation, assessed using the ellipsoid formula, with renal function one year after transplantation from both living and deceased donors.

## **MATERIALS AND METHODS**

This is a single-centre, prospective cohort study conducted at the School of Medicine of São Paulo State University (Universidade Estadual

Paulista – UNESP), Campus de Botucatu. All of the renal transplantations were performed by the same surgical team, and the clinical follow-up was coordinated by a single nephrologist.

### **Study population**

All of the patients who underwent living or deceased donor renal transplantation from January 2011 to December 2015 were prospectively evaluated. Patients with less than one year of follow-up due to graft loss or death, those without kidney measurements, and those younger than 18 years of age were excluded. The study was approved by the Research Ethics Committee according to Consolidated Opinion number 986.459.

### **Kidney volume estimation**

During the back-table surgery, kidneys from living or deceased donors were duly perfused, dissected and prepared for transplantation before the procedure. The excess fat was removed to allowing adequate inspection of the organ and accurate definition of the renal outline. Craniocaudal (length), laterolateral (width) and anteroposterior (thickness) measurements, expressed in centimetres (cm), were made using a ruler graduated in millimetres. The perirenal fat was carefully excluded from these measurements, as described by Kang et al [24].

The measurements were always performed by a permanent member of the surgical team, whose members have performed a similar number of transplantations. The final graft volume was calculated using the three measurements taken and the ellipsoid formula. The final result is expressed in

cubic centimetres (cm<sup>3</sup>) according to the following mathematical formula:

$$\text{Ellipsoid volume (cm}^3\text{)} = 4/3\pi \cdot \text{length (cm)} \cdot \text{width (cm)} \cdot \text{thickness (cm)}$$

The KV estimate was then corrected using the body's surface area (adjusted to 1.73 m<sup>2</sup>), as proposed by Poggio et al[10]:

$$\text{Adjusted Kidney Volume cm}^3 / 1.73\text{m}^2 = \frac{\text{Ellipsoid kidney volume} \times 1.73}{\text{Recipient Body Surface m}^2}$$

The body surface area was calculated using the DuBois formula, where X is the weight in kilograms and Y the height in centimetres:

$$\text{Body Surface (m}^2\text{)} = 0.007184 \times X^{0.425} \times Y^{0.725}$$

### **Immunosuppression**

The combination of tacrolimus with mycophenolate and prednisone was used in living donor transplantations to obtain tacrolimus serum levels of 8-10 ng/ml in the first month and 4-8 ng/ml afterwards. Immunosuppression induction was performed using basiliximab or thymoglobulin at a dose of 3 mg/kg in all cases of living donors, except for haploidentical donors and in the absence of panel reactivity. From 2014 forward, induction therapy was always performed using basiliximab or thymoglobulin (3 mg/kg), except in cases of haploidentical living donors. In these cases, the recipients were treated with a combination of mycophenolate and prednisone.

The combination of tacrolimus with mycophenolate and prednisone was used in deceased donor transplantations to obtain tacrolimus serum

levels of 8-10 ng/ml in the first month and 4-8 ng/ml afterwards. Until 2013, the combination of tacrolimus with azathioprine and prednisone was used in recipients older than 60 years. The combination of tacrolimus with sirolimus and prednisone was used after this date. In all cases, induction therapy was performed using basiliximab or thymoglobulin (3 mg/kg). A dose of 6 mg/kg thymoglobulin was used in recipients with panel reactivity higher than 50%.

No transplants were performed when the mean fluorescence intensity (MFI) of anti-donor antibodies was greater than 1500 or in cases of a positive cytotoxic crossmatch.

### **Clinical variables**

Demographic data, including age, weight, height, body mass index, body surface, sex and ethnicity were collected at the time of transplantation. The other analysed variables included baseline disease, pre-transplantation dialysis duration and type, the utilised induction therapy and the immunosuppressive regimen. The antibody reactivity panel (Panel), the number of human leukocyte antigen (HLA) mismatches and re-transplantation cases were analysed to assess immunological risk.

### **Donor data**

Donor age and sex were analysed for living donor transplantations. For deceased donor transplantations, in addition to the above variables, the presence of co-morbidities, including arterial hypertension and diabetes; the cause of death; creatinine levels at organ procurement; and total cold ischaemia time were also considered.

### **One-year follow-up**

The possible existence and number of acute rejection episodes (confirmed by biopsy) and the number of cytomegalovirus infection episodes were carefully examined over the course of one year.

### **Estimated glomerular filtration rate**

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated from creatinine levels assessed one year after transplantation using formula 4 of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), according to Levey [25]:

$$eGFR = 175 \times Creatinine^{-1,154} \times Age^{-0,203} \times 1,212 \text{ (if afrodes)} \times 0,742 \text{ (if woman)}$$

### **Statistical analysis**

The Kolmogorov-Smirnov (KS) test was used to define the parametric and non-parametric distribution pattern of continuous variables. Parametric continuous variables are expressed as the mean and standard deviation, and non-parametric variables are expressed as the median with the 25th and 75th percentiles. The Pearson product-moment correlation coefficient was used for living donor transplantations to assess for correlations between the GFR at the one-year follow-up and renal volume adjusted for body surface area. For deceased donor transplantations, Spearman's rank correlation was used for this analysis. The analyses of living and deceased donors were performed separately. For both living and deceased donors, a linear regression model

was constructed for possible confounders associated with the eGFR at the one-year follow-up. The Stepwise model was used for multivariate linear regression analysis with a variable entry criterion of  $p=0.15$  and variable removal criterion of  $p=0.20$ . eGFR prediction equations were constructed based on multivariate linear regression analysis. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed using eGFR at the one-year follow-up, using eGFR higher than 60 ml/min as reference and adjusted KV as the test variable. The best cut-off value for KV was assessed based on the largest sum of sensitivity and specificity. To analyse eGFR values at the one-year follow-up using analysis of variances (ANOVA) for inter-group comparisons, KVs were divided into two groups based on the value assessed from the ROC curve.

## **RESULTS**

### **Living donor transplantations**

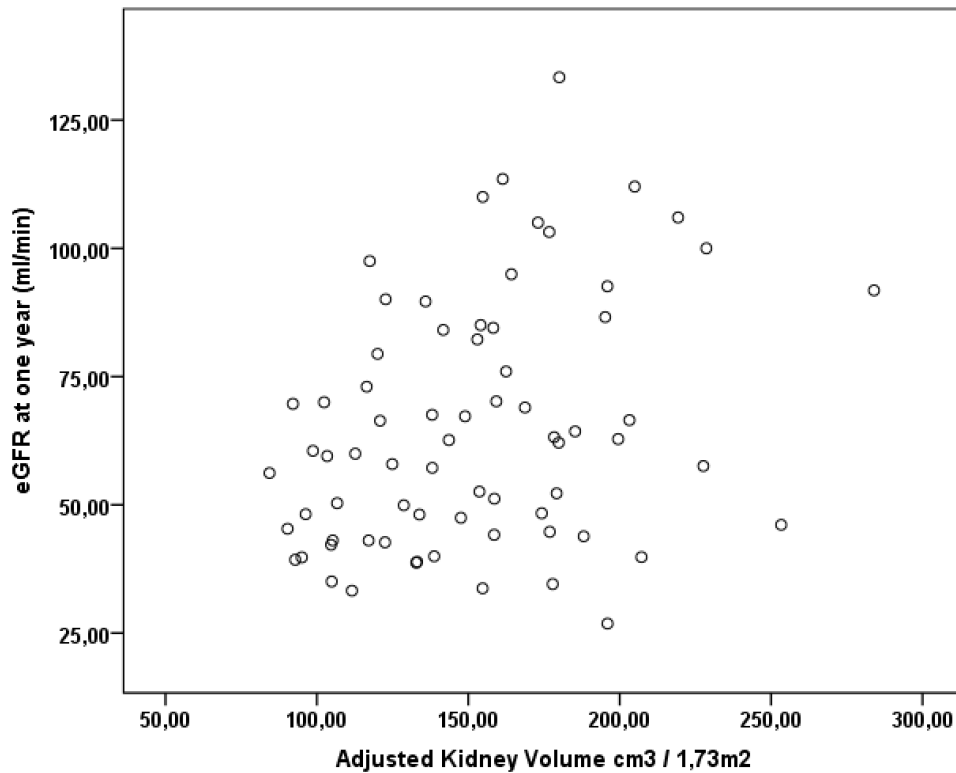
A total of 71 of the 256 transplantations included in the analysis were living donor transplantations. The mean age of this group was  $37 \pm 11$  years, and the recipients were predominantly white males. The most prevalent baseline disease was glomerulopathy, followed by renal failure of indeterminate cause. Patients had low immunological risk, with a median panel reactivity of zero. Induction therapy was performed using basiliximab or thymoglobulin (3 mg/kg) in most cases. The predominant immunosuppressive regimen was a combination of tacrolimus, mycophenolate and prednisone. The one-year rejection rate was 26.8%, and the rate of cytomegalovirus infection was 18.6%. The mean KV adjusted for body surface was

151.69±41.66 (cm<sup>3</sup>/1.73 m<sup>2</sup>). The mean GFR at the one-year follow-up was 64.8 ± 23.9 ml/min (Table 1).

**Table 1.** Baseline characteristics and after one year follow up – living donor kidney transplantation group (n=71).

		Total (n=71)
Age (year)		37±11
Male gender n(%)		43 (60,6%)
BMI (kgm <sup>2</sup> )		24,8 ±4,8
c/s (kg/m <sup>2</sup> )		1,77 ± 0,19
Race	White n(%)	44 (62%)
	Pardo n(%)	20 (28,2%)
	Afrodesc n(%)	6 (8,5%)
	Yellow n(%)	1 (1,4%)
Baseline Disease	High Blood Pressure n(%)	7 (9,9%)
	Diabetes n(%)	4 (5,6%)
	GNC n(%)	24 (33,8%)
	Unknown n(%)	26 (36,6%)
	Urological pathology n(%)	5 (7%)
	Others n(%)	5 (7%)
Dialysis type	Conservative n(%)	10 (14,1%)
	Hemodialysis n(%)	50 (70,4%)
	Peritoneal n(%)	11 (15,5%)
Dialysis time (months)		14 [9 – 21]
Transplant Redo		1 (1,4%)
Panel (%)		0 [0 -0]
“Mismatches” (n)		3 [3-6]
Donor Age (year)		42 ± 10
Donor – Male gender n(%)		39 (54,9%)
Induction	Witohut n(%)	32 (45,1%)
	Basiliximab n(%)	11 (15,5%)
	Timoglobulina n(%)	28 (39,4%)
Imunosuppression	Tacro+MMF+PDN	62 (87,3%)
	MMF+PDN	9 (12,7%)
Rejection		19 (26,8%)
CMV		13 (18,6%)
Kidney Volume (cm <sup>3</sup> )		153,67±38,02
Adjusted Kidney Volume s/c (cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> )		151,69±41,66
One year Creatinine (mg/dl)		1,24±0,33
One year eGFR (ml/min)		64,85±23,89

A correlation analysis showed a positive correlation between adjusted KV and eGFR one year after transplantation ( $r=0.311$  and  $p=0.008$ ; Figure 1).



**Figure 1.** Correlation between adjusted kidney volume and glomerular filtration rate (eGFR) at 1 year in living donors transplantations ( $r = 0.311$ ,  $p = 0.008$ ).

Similarly, the linear regression study identified factors associated with improved renal function one year after transplantation, including higher adjusted KV and a decreased rejection incidence. Moreover, a correlation trend was observed for younger recipient age. The multivariate analysis indicated that decreased rejection incidence and increased adjusted KV were independent factors predictive of improved renal function one year after transplantation (Table 2).



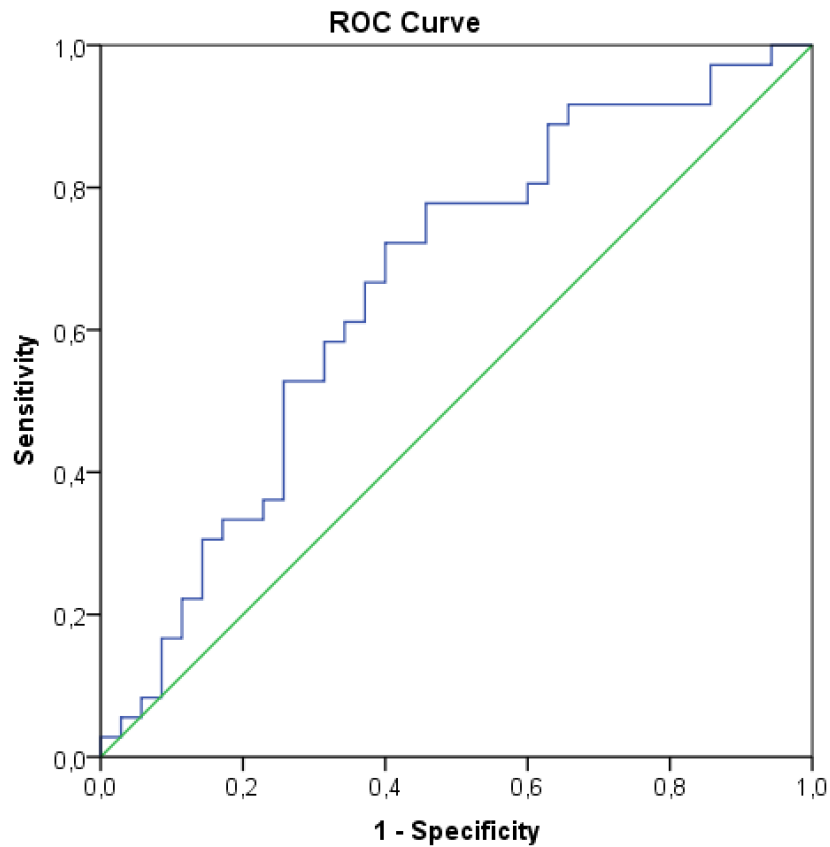
**Table 2.** Linear regression univariate and multivariate –associated factors to improve kidney function after 1 year – living donor group.

	Coefficients <sup>a</sup>				
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
<b>Univariate</b>					
Receptor age	-,553	,281	-,264	-1,972	,055
Receptor BMI(kg/m <sup>2</sup> )	1,106	,724	,218	1,528	,133
Adjusted Kidney Volume	,170	,082	,269	2,071	,044*
Panel	-,003	,146	-,003	-,022	,982
Dialysis Method	,220	,235	,127	,934	,355
Donor Age	-,173	,338	-,066	-,511	,612
Donor GENDER	-9,533	6,390	-,191	-1,492	,143
Baseline disease	-2,704	2,651	-,141	-1,020	,313
Induction therapy	,918	3,636	,034	,252	,802
Imunosuppression	-8,973	9,929	-,118	-,904	,371
Chronic Rejection	-19,446	7,777	-,336	-2,500	,016*
CMV	-1,274	7,863	-,021	-,162	,872
<b>Multivariate</b>					
Rejection	-16,849	6,591	-,297	-2,556	,013*
Adjusted Kidney Volume	,176	,072	,285	2,452	,017*

The equation for predicting the eGFR at the one-year follow-up is as follows:

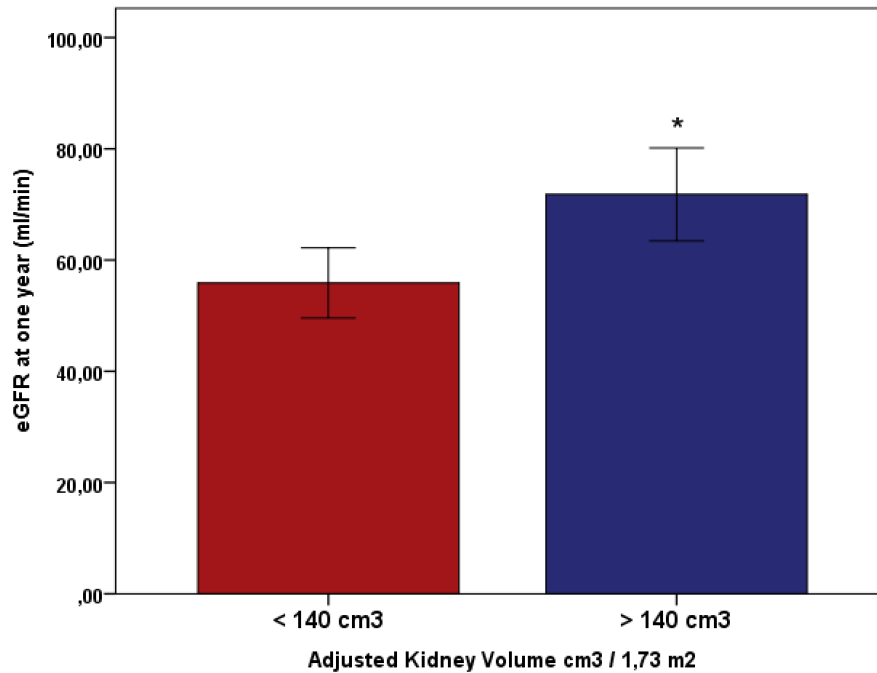
$$\text{eGFR 1 year (living donor)} = 41.67 - (16.85 \times \text{Rejection Episodes}) + (0.176 \times \text{adjusted kidney volume})$$

A ROC curve was generated using an estimated GFR higher than 60 ml/min as the reference and the adjusted KV as the test variable. The area under the curve was 0.662, with p=0.019, and the optimal cut-off value was 140.2 cm<sup>3</sup> (72.2% sensitivity and 60% specificity; Figure 2).



**Figure 2.** ROC curve between adjusted kidney volume and an estimate glomerular filtration rate (eGFR) at 1 year in living donors transplantation (curve area = 0.662,  $p = 0.019$ ).

Dividing the KV by the ROC curve cut-off value ( $140 \text{ cm}^3$ ) gave a result of  $55.8 \pm 17.2$ . This value was correlated with a renal function of  $71.8 \pm 26.1$  at the one-year follow-up ( $p=0.005$ ; Figure 3).



**Figure 3.** Distribution of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in living donors transplantation after one year, in two different groups, obtained from the division of the ellipsoid kidney volume by the cut-off value of ROC curve (greater or less than 140cm<sup>3</sup>; \* p = 0.005.

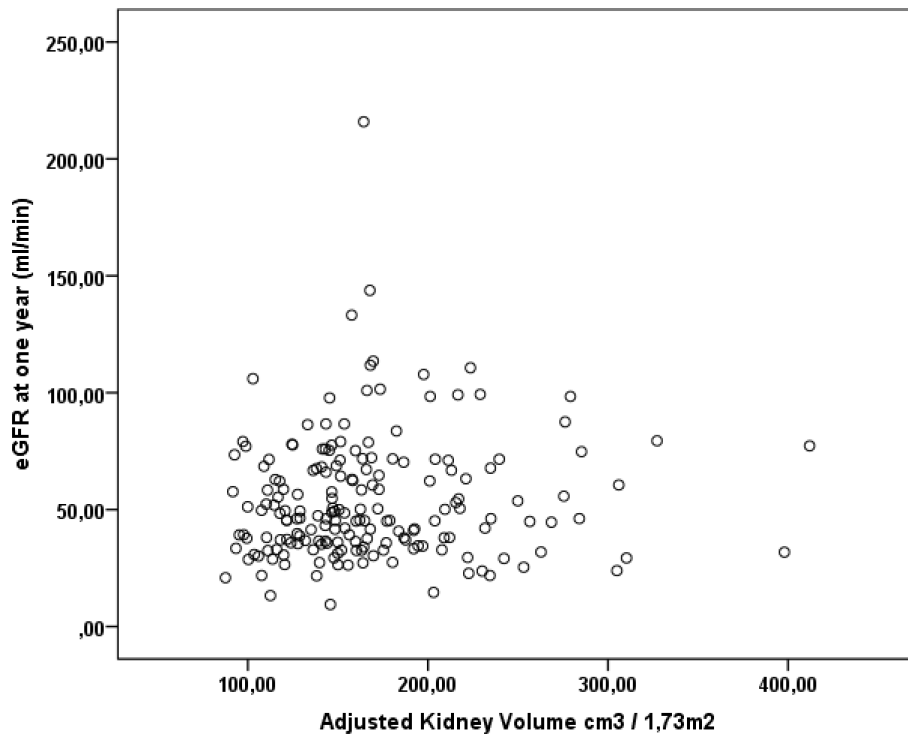
### Deceased donor transplantations

Among the 185 deceased donor transplantations, the mean recipient age was 50 ± 13 years; the recipients were predominantly white males. The most prevalent baseline diseases were arterial hypertension and diabetes. The patients had low immunological risk, with a median panel reactivity of zero. Induction therapy was performed using basiliximab in most cases. The predominant immunosuppressive regimen was the combination of tacrolimus, mycophenolate and prednisone. The rejection rate one year after transplantation was 12.6%, and the cytomegalovirus infection rate was 38.1%. The mean KV adjusted for body surface area was 167.7 ± 55.1 cm<sup>3</sup>, with a mean GFR at the one-year follow-up of 53.97 ± 26.5 ml/min (Table 3).

**Table3.** Baseline and 1 year data for deceased donor transplantation group (n=185).

		<b>Total (n=185)</b>
Age (years)		50±13
Male receptor n(%)		117 (63,2%)
BMI (kgm <sup>2</sup> )		25,7 ± 5
c/s (kg/m <sup>2</sup> )		1,77 ± 0,2
Race	white n(%)	123 (66,5%)
	Pardo n(%)	44 (23,8%)
	afrodesc n(%)	18 (9,7%)
	yellow n(%)	0 (0%)
Baseline disease	HTN n(%)	51 (27,8%)
	Diabetes n(%)	45 (24,3%)
	GNC n(%)	24 (13%)
	Unknown n(%)	39 (21%)
	Urological disorder n(%)	5 (2,7%)
	Outras n(%)	21 (11,4%)
Dialysis method	Conservative n(%)	2 (1,1%)
	Hemodialysis n(%)	168 (90,8%)
	Peritoneal n(%)	15 (8,1%)
Dialysis time (months)		31 [18 – 48]
Transplant redo		3 (1,6%)
Panel (%)		0 [0 -0]
“Mismatches” (n)		3 [2-3]
Cold ischemia time		21,8 [19,3 – 23,4]
Causa Morte do doador	TCE n(%)	80 (43,2%)
	CerebroVascularn(%)	79 (42,7%)
	Outras n(%)	26 (14,1%)
HTN n(%)		63 (34,1%)
Diabetes no Doador n(%)		4 (2,2%)
Deceased Donor age (anos)		41 ±13
Donor 1 year creatinine (mg/dl)		1,34±0,76
Induction treatment	Without n(%)	0 (0%)
	Basiliximab n(%)	148 (80%)
	Timoglobulina n(%)	37 (20%)
	Tacro+AZA+PDN	14 (7,6%)
Imunossupression	Tacro+MMF+PDN	162 (87,6%)
	Tacro+SRL+PDN	9 (4,9%)
Rejection		23(12,6%)
CMV		69 (38,1%)
Kidney Volume (cm <sup>3</sup> )		169,9±52,9
Adjusted Kidney Volume s/c (cm <sup>3</sup> /1,73m <sup>2</sup> )		167,7±55,1
1year creatinine (mg/dl)		1,43±0,56
eGFR after 1 year (ml/min)		53,97±26,5

Correlation analysis showed a positive correlation between adjusted KV and eGFR one year after transplantation, with a non-significant difference ( $r=0.08$ ,  $p=0.279$ ; Figure 4).



**Figure 4.** Correlation between adjusted kidney volume and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at one year in deceased donors transplantations ( $r = 0.08$ ,  $p = 0.279$ ).

The linear regression analysis revealed independent factors associated with improved renal function one year after transplantation, including increased adjusted KV, decreased panel reactivity, absence of rejection, and younger donor age (Table 4). Multivariate analysis indicated that younger recipient age and absence of rejection were independent factors for improved renal function one year after transplantation. In addition, a clear trend was observed towards adjusted KV being an independent predictive factor for this endpoint.

**Table 4.** Linear regression - uni and multivariate of factors associated with better eGFR at the end of first year in the deceased donor group.

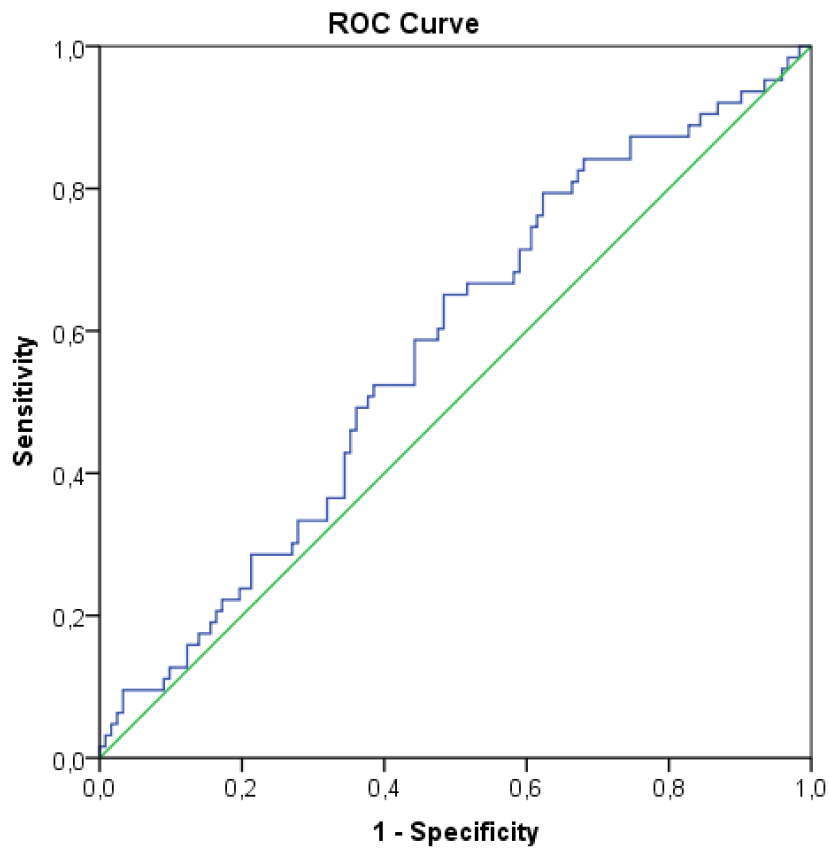
Univariate	Coefficients <sup>a</sup>		Standardized Coefficients	t	Sig.
	Unstandardized Coefficients				
	B	Std. Error			
Receptor Age	-,097	,161	-,047	-,599	,550
BMI Receptor (Kg/m2)	,395	,394	,074	1,002	,318
Adjusted Kidney Volume	,076	,035	,158	2,147	,033*
Panel	,281	,125	,230	2,242	,026*
Dialysis method	6,445	6,717	,071	,959	,339
Baseline disease	-,559	1,213	-,034	-,461	,645
Induction	-10,068	7,143	-,150	-1,409	,161
Imunosuppression	-,004	2,097	,000	-,002	,999
Rejection	-13,326	5,671	-,168	-2,350	,020*
CMV	-1,569	4,111	-,029	-,382	,703
Donor reason death	-2,250	2,854	-,059	-,788	,432
Donor Creatinine	2,127	2,621	,061	,811	,418
Donor Age	-,846	,161	-,403	-5,251	,000*
Cold Ischemia Time	,392	,541	,053	,725	,470
<b>Multivariate</b>					
Donor Age	-,789	,150	-,375	-5,273	,000*
Rejection	-12,062	5,636	-,150	-2,140	,034*
Adjusted kidney volume	,068	,035	,140	1,965	,051

The equation for predicting the eGFR at the one-year follow-up is as follows:

$$\text{eGFR 1 year (deceased donor)} = 76,55 - (0,789 \times \text{donor age}) - (12,06 \times \text{Rejection}) + (0,068 \times \text{adjusted kidney volume})$$

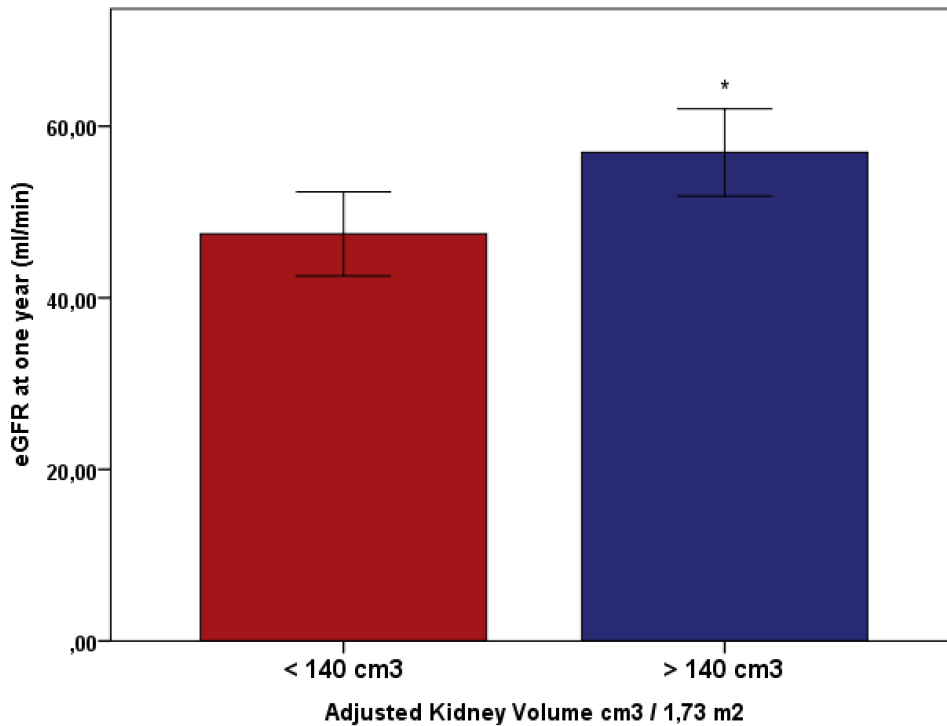
An ROC curve was generated using the same parameters as for living donors. The area under the curve was 0.573, with p=0.1; therefore, this

result was non-significant (Figure 5). The optimal cut-off value was 140.9 cm<sup>3</sup>, with 79.4% sensitivity and 37.7% specificity.



**Figure 5.** ROC curve between adjusted kidney volume and glomerular filtration rate (eGFR) after 1 year in deceased donors transplantations (curve area = 0.573,  $p = 0.1$ ).

Dividing the KV by the ROC curve cut-off value (140 cm<sup>3</sup>) gave a result of  $47.4 \pm 18.6$ . This value was correlated with a renal function of  $56.9 \pm 28.9$  at the one-year follow-up ( $p=0.023$ ; Figure 6).



**Figure 6.** Distribution of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in deceased donors transplantation after one year, in two different groups, obtained from the division of the ellipsoid kidney volume by the cut-off value of ROC curve (greater or less than 140cm<sup>3</sup>; \* p = 0.023).

## DISCUSSION

The success of renal replacement therapy has largely increased due to improvements in immunosuppressive regimens and the use of grafts from living donors, who have higher immunocompatibility and therefore lower rejection rates [10]. Four predictive factors are known to increase the risk of graft loss in deceased donor transplantations: donor age, stroke as the cause of death, previous history of systemic arterial hypertension and serum creatinine levels lower than 1.5 mg/dl [5]. Furthermore, recent studies suggest that grafts from men transplanted in women show better progression than kidneys from women transplanted in men. This difference is most likely



because the average male kidney is larger and has a higher number of functional units than the average female kidney [26]. Thus, there is a need to search for new predictive factors for late renal function. A better understanding of these factors will assist in choosing the best organ at the time of transplantation and will contribute to maintaining long-term renal function.

Importantly, in the present study, KV, which was estimated by measuring the dimensions of the kidney during the back-table surgery, was correlated with one-year renal function (1yRF), especially in living donor transplants. 1yRF is a key predictor of long-term transplant outcome, which is why this variable was analysed in the present analysis [27].

We emphasise that the most important aspect of this study in relation to previous reports is the ease of KV estimation by the surgeon at the time of transplantation. Specifically, these measurements can be made during kidney preparation in the back-table surgery, where the only necessary instrument is a graduated ruler. Previous studies have described methods for KV estimation that use complex formulas and measurements taken from imaging examinations [10-17], rather limiting their practical application.

A first point to be highlighted is that graft volume estimates have already shown a good correlation with late renal function in living donor transplantations [10-17]. For example, in the study by Poggio et al [10], KV measurement by helical 3D computerised tomography (CT) was correlated with renal function two years after living donor kidney transplantations. Similarly, Yano et al [11] also found a positive correlation with three-year renal function when measuring the KV by CT. Halleck et al [13] showed a

correlation between KV as measured by CT and renal function in a study with a high number of living donors. Similarly, in the study by Douverny et al [28], direct KV measurement in the back-table surgery was correlated with renal function 18 months after renal transplantation. In this previous report, however, unlike in our study, the author only evaluated living donors.

Second, no other clinical indicators that are predictive of long-term renal function, including immunological risk, immunosuppression and acute rejection incidence, are described in the literature [10-17]. In our study, we have shown that estimated KV is independently correlated with 1yRF when considering several possible confounders. We developed a renal function prediction equation, wherein rejection occurrence, estimated KV and a KV cut-off value of 140 cm<sup>3</sup> are key factors. Below this volume, the risk increases for renal function lower than 60 ml/min one year after transplantation.

Third, other variables, including donor characteristics and cold ischaemia time, may also affect the analysis, complicating the estimation of the eGFR from the KV in deceased donor transplantations. Therefore, in the present study, we chose to separate the analysis between donor types (living and deceased). We found no direct correlation between KV and eGFR in deceased donor transplantations. However, multivariate statistical analysis shows a clear correlation trend. For deceased donor transplantations, donor age and rejection variables were more important than the KV itself in the renal function prediction formula. In living donors, a KV less than 140 cm<sup>3</sup> was associated with worsened one-year renal function, corroborating the data from Nicholson et al [18], who showed a positive correlation between

kidney mass and improved five-year renal function when estimating KV using ultrasound imaging in deceased donor transplantations. However, other authors [19,20] have failed to find an association between KV and renal function in deceased donor transplantations.

Lastly, the validity of reproducible kidney size measurements for volume estimation in the present study is noteworthy. Previous studies have reported highly variable kidney size measurements, particularly those provided by the organ procurement organisation (OPO). In this case, the correlation between kidney size measurement provided by the OPO and kidney weight was weak ( $r=0.41$ ). As shown by our findings, KV estimation using height, width and thickness measurements showed a strong correlation with kidney weight ( $r=0.64$ )<sup>22</sup>.

The simple and rapid method for estimating KV, which was determined using three simple measurements made by the surgeon during the back-table surgery, stands out as a strength of this study. Other key differences of this study were the assessment of two different (living and deceased) donor populations and the consideration of several possible confounders associated with 1yRF, including immunological factors, rejection occurrence and cytomegalovirus infection. These confounders have not been addressed in previous studies.

The weaknesses of this study are (i) that it is a single-centre study and (ii) the intrinsic variability related to the method chosen to take kidney measurements. The data collected should have been compared with the KV as estimated by imaging examinations or the kidney weight itself. However, we chose not to compare the data with organ weight due to the lack of a

standardised procedure for removing the perigraft fat. Previous imaging examinations were unavailable or had not been performed in a majority of cases because most kidneys from deceased donors are from other hospital departments.

Given the above results and the ease of the described measurement strategy, we believe that KV calculation using three basic kidney measurements is a key additional tool that should be implemented and considered when estimating long-term renal function. Furthermore, when considering recipient characteristics to choose the best organ, KV could be used as an additional parameter. We intend to extend our study period and increase our sample size in order to confirm the above results and to corroborate the observed trend among deceased donor transplantations.

## **CONCLUSION**

The KV calculated using the ellipsoid formula was positively correlated with an improvement in eGFR one year after living donor transplantations and marginally correlated in deceased donor transplantations.

Rejection and KV independently affected the eGFR in living donor transplantations, while donor age, rejection and (marginally) KV affected the eGFR in deceased donor transplantations. Following adjustment for body surface area, a KV lower than  $140 \text{ cm}^3$  was associated with worsened renal function.

## REFERENCES

1. Lugon JR. *End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil*. Sociedade Brasileira de Nefrologia and Nephrology Division, Department of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1)
3. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(11):2135.
4. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605–612.
5. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: An approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281–1286.
6. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant* 2005; 5(4 Pt 1): 757–765.
7. Azuma H, Nadeau K, Mackenzie HS, Brenner BM TN. Nephron mass modulates the hemodynamic, cellular, and molecular response of the rat renal allograft. *Transplantation* 1997; **63**: 519–28.
8. Brenner BM ME. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis.* 1993; **21**: 66–72.
9. Giral M, Nguyen JM, Karam G, Kessler M, Hurault de Ligny B, Buchler M, Bayle F, Meyer C, Foucher Y, Martin ML, Daguin P SJ. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 261–8.
10. Poggio ED, Hila S, Stephany B et al. Donor kidney volume and outcomes following live donor kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006; **6**: 616–624.
11. Yano M, Lin MF, Hoffman K a et al. Renal measurements on CT angiograms: correlation with graft function at living donor renal transplantation. *Radiology* 2012; **265**: 151–7.
12. Juluru K, Rotman JA, Masi P et al. Semiautomated CT-Based Quantification of Donor Kidney Volume Applied to a Predictive Model of Outcomes in Renal Transplantation. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2015; **204**: W566–72.
13. Halleck F, Diederichs G, Koehlitz T et al. Volume matters: CT-based renal cortex volume measurement in the evaluation of living kidney donors. *Transpl. Int.* 2013; **26**: 1208–1216.
14. Lee JH, Won JH, Oh CK. Impact of the ratio of graft kidney volume to recipient body surface area on graft function after live donor kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2011; **25**: 647–655.
15. Hugen CM, Polcari AJ, Farooq A V. et al. Size does matter: Donor renal volume predicts recipient function following live donor renal transplantation. *J. Urol.* 2011; **185**: 605–609.
16. Saxena AB, Busque S, Arjane P, Myers BD TJ. Preoperative renal volumes as a predictor

- of graft function in living donor transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004; **44**: 877–85.
17. Han SS, Yang SH, Oh YJ *et al.* Graft volume as the surrogate marker for nephron number affects the outcomes of living-donor kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2011; **25**: 327–335.
18. Nicholson ML, Windmill DC, Horsburgh T *et al.* Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. *Br. J. Surg.* 2000; **87**: 314–319.
19. Miles AM, Sumrani N, John S, Markell MS, Distant DA, Maursky V, Hong JH, Friedman EA SB. The effect of kidney size on cadaveric renal allograft outcome. *Transplantation* 1996; **61**: 894–7.
20. Gaston RS, Hudson SL, Julian BA, Laskow DA, Deierhoi MH, Sanders CE, Phillips MG, Diethelm AG CJ. Impact of donor/recipient size matching on outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 1996; **61**: 383–8.
21. Lamb KE1, Lodhi S M-KH. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transpl.* 2011; **11**: 450–62.
22. Zakhari N, Blew B, Shabana W. Simplified method to measure renal volume: The best correction factor for the ellipsoid formula volume calculation in pretransplant computed tomographic live donor. *Urology* 2014; **83**: 1444.e15–1444.e19.
23. Jones TB, Riddick LR, Harpen MD, Dubuisson RL SD. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J Ultrasound Med.* 1983; **2**: 151–4.
24. Kang KY, Lee YJ, Park SC, Yang CW, Kim YS, Moon IS, Koh YB, Bang BK CB. A comparative study of methods of estimating kidney length in kidney transplantation donors. *Nephrol Dial Transpl.* 2007; **22**: 2322–7.
25. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW VLF. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; **154**: 247–54.
26. Jennifer McGee. Donor-Recipient Gender and Size Mismatch Affects Graft Success after Kidney Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010 May; **210**(5): 718–726.
27. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA JC. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; **62**: 311–8.
28. Douverny JB, Baptista-Silva JC, Pestana JOM *et al.* Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant* 2007; **22**: 3646–3651.
29. Bunke M, Marx MA, Abul-Ezz S *et al.* The poor accuracy of indirect measurements of cadaveric donor kidney weights. *Clin. Transplant.* 1999; **13**: 253–259.