

Alterações vasculares em rins de doadores falecidos retardam a recuperação da função do enxerto após o transplante renal

Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation delays recovery of graft function after deceased-donor kidney transplantation

Autores

Igor Denizarde Bacelar Marques¹

Liliany Pinhel Repizo¹

Renato Pontelli¹

Flavio Jota de Paula¹

William Carlos Nahas¹

Daísa Silva Ribeiro David¹

Elias David Neto¹

Francine Brambate
Carvalhinho Lemos¹

¹ Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Data de submissão: 24/10/2013.

Data de aprovação: 24/10/2013.

Correspondência para:

Igor Denizarde Bacelar Marques.
Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de
São Paulo.

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar,
nº 255, 7º andar, sala 7036. São
Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-900.
E-mail: igordenizarde@usp.br
Tel: +55 (11) 26618089.
Fax: +55 (11) 26617238.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140010

RESUMO

Objetivo: Analisar as características do doador de múltiplos órgãos, incidência e duração da função retardada do enxerto (FRE), e seu impacto na função renal no primeiro ano após o transplante. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, unicêntrico, observacional, analisando os transplantes renais com doador falecido realizados em 2010 no nosso serviço. **Resultados:** A taxa de FRE foi de 68%, com mediana de duração de 12 dias (variação, 1-61 dias). Quarenta e quatro (38%) pacientes apresentaram FRE com 12 ou mais dias de duração (FRE prolongada). A idade média dos doadores foi de 43 ± 13 anos e 37% deles eram hipertensos. Em 59% dos doadores, a causa da morte foi acidente cerebrovascular, e o tempo de isquemia fria (TIF) médio foi de 23 ± 5 horas. Os receptores tinham idade média de 51 ± 15 anos, tempo em diálise de 43 meses (variação, 1-269) e 25% eram sensibilizados (PRA > 0%). No modelo de regressão logística multivariada, a presença de vasculopatia na biópsia de captação foi o único fator de risco independente para o desenvolvimento de FRE prolongada [OR 3,6 IC 95% (1,2-10,2), $p = 0,02$]. Os pacientes com FRE prolongada apresentaram pior função renal 1 ano após o transplante em comparação com os pacientes sem FRE (SCr $1,7$ vs. $1,3$ mg/dL, respectivamente, $p = 0,03$). **Conclusão:** A presença de vasculopatia na biópsia de captação foi identificada como fator de risco independente para o desenvolvimento de FRE prolongada. A FRE prolongada foi associada com pior função renal no 1º ano após o transplante.

Palavras-chave: função retardada do enxerto; isquemia; reperfusão; transplante de rim.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the impact of donor and recipient characteristics on duration of delayed graft function (DGF) and 1-year serum creatinine (SCr), as a surrogate endpoint for allograft survival. **Methods:** We reviewed 120 first cadaver kidney transplants carried out consecutively at our center to examine the effect on 1-year SCr of the presence and duration of DGF. **Results:** DGF rate was 68%, with a median duration of 12 days (range, 1-61). Forty-four (38%) patients presented DGF lasting 12 or more days (prolonged DGF group). Mean donor age was 43 ± 13 years, 37% had hypertension and in 59% the cause of brain death was cardiovascular accident. The mean cold ischemia time was 23 ± 5 hours. Twenty-seven (23%) donors were classified as expanded-criteria donors according to OPTN criteria. The mean recipient age was 51 ± 15 years. The recipients median time in dialysis was 43 months (range, 1-269) and 25% of them had panel reactive antibodies > 0%. Patients with prolonged DGF presented higher 1-year SCr in comparison with patients without DGF (1.7 vs. 1.3 mg/dL, respectively, $p = 0.03$). In multivariate logistic regression analysis, the only significant factor contributing to the occurrence of prolonged DGF was the presence of vascular lesions in the kidney allograft at time of transplantation (HR 3.6, 95% CI 1.2-10.2; $p = 0.02$). **Conclusion:** The presence of vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation was identified as an important factor independently associated with prolonged DGF. Prolonged DGF negatively impacts 1-year graft function.

Keywords: delayed graft function; ischemia; kidney transplantation; reperfusion injury.

INTRODUÇÃO

A função retardada de enxerto (FRE) é uma complicação comum no transplante renal com doador falecido. Sua incidência varia entre 5% e 50% e usualmente é definida como a necessidade de diálise na primeira semana de transplante.¹ Possui etiologia multifatorial, resultando da injúria isquêmica que ocorre antes e durante a captação do órgão, sendo agravada pelo processo de reperfusão. A ausência de uniformidade na definição, as diferentes práticas entre os centros e as características dos doadores utilizados justificam uma incidência tão variável.¹⁻³

No Brasil, as taxas de FRE aproximam-se dos 50%-60%, valores bem acima dos encontrados atualmente nos centros europeus e norte-americanos.⁴⁻⁶ A demora na recuperação da função do enxerto resulta em prolongamento dos dias de internação, elevação de custos e maior risco de infecção hospitalar. Ainda mais, a FRE também está associada com maior risco de rejeição aguda, menor filtração glomerular e pior sobrevida do enxerto em longo prazo.^{7,8}

O objetivo deste estudo foi analisar as características do doador e receptor que influenciam a incidência e intensidade da FRE, e seu impacto na função renal 1 ano após o transplante, um marcador da evolução do enxerto em longo prazo.⁹

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, unicêntrico, observacional, analisando os transplantes renais com doador falecido realizados em 2010 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. De um total de 120 transplantes, cinco foram excluídos da análise por perdas durante a primeira semana de transplante. A FRE foi definida pela necessidade de diálise na primeira semana de transplante e a duração da FRE como o tempo em dias até a última sessão de diálise antes da alta hospitalar. Usando a mediana da duração da função retardada do enxerto, definimos como prolongada a função retardada do enxerto que teve duração igual ou superior a 12 dias.

PROTÓCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO

A imunossupressão de manutenção consistiu de tacrolimo (Prograf, Astellas Pharmaceuticals, Japão; dose inicial de 0,2 mg/kg/dia, com nível sérico no vale de 10-15 ng/mL nas primeiras semanas e 5-10 ng/mL a seguir), micofenolato sódico (Myfortic,

Novartis Pharma, Basiléia, Suíça; dose de 1,440 mg/dia) e corticosteroides. Todos os pacientes receberam uma dose única de 500 mg de metilprednisolona IV no pré-operatório imediato seguida de prednisona 0,5 mg/kg/dia, com doses decrescentes até 5 mg-7,5 mg ao final do 2º mês de transplante.

As medicações imunossupressoras utilizadas como indução foram o antagonista do receptor de IL2, basiliximabe (Simulect Novartis Pharma) na dose de 20 mg nos dias 0 e 4 ou a timoglogulina (Genzyme, Boston, MA) na dose de 1-1,5 mg/kg/dia, ajustada pela contagem de linfócitos CD3 no sangue periférico, até um total de 6-7 mg/kg. Pacientes com alto risco de rejeição (PRA > 30%, retransplantes) ou de FRE (tempo de isquemia fria > 21h) recebiam indução com timoglobulina, com a introdução de inibidor de calcineurina postergada até o dia da última dose de antilinfocitário.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados descritivos foram expressos como médias \pm desvios-padrão e medianas (intervalo interquartil ou variação), para variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente. A distribuição normal foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis categóricas foram analisadas por qui-quadrado. O teste *t* de Student ou U de Mann-Whitney foram aplicados para comparação entre dois grupos. Comparações entre múltiplos grupos foram feitas pela análise de variância (ANOVA) ou pelo teste de Kruskal-Wallis.

Um modelo de regressão logística multivariada foi elaborado para avaliar os fatores de risco associados de forma independente com o desenvolvimento de FRE prolongada.

Significância estatística foi assumida para resultados de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Setenta e nove pacientes (68%) apresentaram FRE, com uma duração mediana de 12 dias (variação, 1-61). Destes, 44 (38%) apresentaram FRE prolongada (≥ 12 dias). As características demográficas dos doadores estão detalhadas na Tabela 1. A idade média dos doadores foi de 43 ± 13 anos, 37% eram hipertensos, 4% diabéticos e em 60% deles a causa de óbito foi acidente cerebrovascular. Noventa e três por cento utilizaram drogas vasoativas, 9% apresentaram parada cardiorrespiratória revertida e 19% permaneceram em UTI por mais de 7 dias. O sódio sérico médio foi de 161 ± 16 mL e a diurese diária

média de 3.455 ± 2.926 mL. O tempo médio de isquemia fria foi de 23 ± 5 horas. Em todos os casos, a solução de perfusão utilizada foi Euro-Collins, sendo que em 52 (45%) pacientes os órgãos foram perfundidos também com a solução de Belzer. De acordo com os critérios da OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*), 23% dos doadores eram considerados de critério expandido.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS DOADORES DE RIM

Característica	n (%)
Idade (anos)	43 \pm 13
Hipertensão arterial	42 (37)
Diabetes	5 (4)
Causa de óbito	
Acidente cerebrovascular	69 (60)
Trauma cranioencefálico	39 (33)
Outras	7 (6)
SCr na captação > 1,5 mg/dL	57 (49)
Parada cardiorrespiratória revertida	10 (9)
Permanência prolongada em UTI (> 7 dias)	21 (19)
Uso de drogas vasoativas	102 (93)
Sódio sérico (mmol/L)	161 \pm 16
Débito urinário diário (mL)	3455 \pm 2926
Vasculopatia na biópsia de captação ^a	21 (25)

Os dados estão expressos em forma de n (%) ou média \pm desvio-padrão, a menos que especificado de outra forma; ^a Dados disponíveis de 85 pacientes.

As características demográficas dos receptores de transplante renal estão detalhadas na Tabela 2. Todos os pacientes receberam indução da imunossupressão, 46 (40%) com antagonistas do receptor de IL2 e 69 (60%) com antilinfocitários. Este achado se explica pela conduta médica do serviço na época, de utilizar timoglobulina como indução para todo paciente que fosse transplantado com rim com tempo de isquemia igual ou superior a 21 horas. O esquema inicial de imunossupressão de manutenção constituiu-se de prednisona, micofenolato sódico e tacrolimo em todos os casos. Episódios de rejeição aguda foram diagnosticados em 21 (18%) dos pacientes.

A fim de avaliar possíveis diferenças entre os pacientes que tiveram função retardada do enxerto mais prolongada (tempo de recuperação ≥ 12 dias) e os demais, agrupamos os indivíduos em pacientes sem FRE, com FRE e com FRE prolongada. Os pacientes dos três grupos não diferiram com relação a alguns fatores relacionados às condições dos doadores, como

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Característica	n (%)
Idade (anos)	51 \pm 15
Tempo em diálise em meses ^a (mediana e variação)	43 (1-269)
Incompatibilidades HLA PRA > 0%	2,5 \pm 1,6 30 (26%)

Os dados estão expressos em forma de n (%) ou média \pm desvio-padrão, a menos que especificado de outra forma; ^a para os pacientes que estavam em diálise no momento do transplante. Cinco pacientes (4%) foram transplantados preemptivamente.

presença de hipertensão ou diabetes, causa de óbito, uso de vasopressores no período da doação, parada cardiorrespiratória revertida e creatinina sérica no momento da doação. O tempo de isquemia fria, esquemas imunossupressores (indução e manutenção) e episódios de rejeição aguda também não foram diferentes entre os três grupos. No entanto, como mostra a Tabela 3, observamos que a idade do doador e do receptor, e o tempo de internação hospitalar foram maiores no grupo de pacientes com FRE prolongada. A presença de alterações vasculares nas biópsias renais dos doadores no momento da captação foi significativamente mais frequente entre os pacientes que tiveram o tempo de função retardada do enxerto prolongada, maior ou igual a 12 dias. Estas alterações vasculares foram avaliadas qualitativamente, e consistiam principalmente de artério e arterioesclerose hialinas.

Quando avaliamos as variáveis estatisticamente significantes no modelo de regressão logística multivariada, verificamos que entre os fatores idade do doador e receptor, tempo em diálise, tempo de isquemia fria e alterações vasculares do enxerto, a presença de vasculopatia na biópsia de captação foi o único fator de risco independente para o desenvolvimento de FRE prolongada [OR 3,6 IC 95% (1,2-10,2), $p = 0,02$].

Os pacientes com FRE prolongada apresentaram uma pior função renal após um ano de transplante em comparação aos pacientes sem FRE (FRE prolongada: SCr 1,7 vs. Sem FRE: 1,3 mg/dL, $p = 0,03$. Figura 1).

DISCUSSÃO

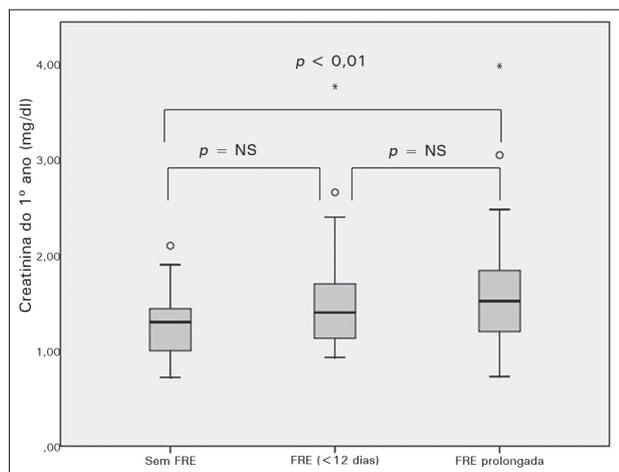
Neste estudo foi observado que a presença de vasculopatia nas biópsias de enxerto renal pré-implantação foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de FRE prolongada, aqui definida como a necessidade de diálise por 12 ou mais dias após o

TABELA 3 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES SEM FRE, COM FRE E FRE PROLONGADA

Característica	Sem FRE n = 41	FRE (< 12 dias) n = 35	FRE prolongada n = 44	p
Idade do doador (anos)	38 ± 13	44 ± 12	46 ± 14	0,016
Idade do receptor (anos)	46 ± 15	54 ± 12	53 ± 16	0,049
Tempo em diálise (meses)	43 ± 41	58 ± 46	62 ± 51	0,44
Tempo de isquemia fria (h)	23 ± 4	23 ± 6	23 ± 5	0,95
Tempo de internação (dias), mediana (variação)	9 (5-45)	16 (8-77)	31 (13-77)	< 0,0001
Vasculopatia na biópsia de captação	3 (11)	5 (19)	13 (41)	0,02

Os dados estão expressos em forma de n (%) ou média ± desvio-padrão, a menos que especificado de outra forma.

Figura 1. Creatinina sérica 1 ano após o transplante renal dos pacientes sem FRE, com FRE e FRE prolongada.



transplante. A intensidade da FRE afetou a função renal 1 ano após o transplante, um reconhecido marcador da evolução do enxerto em longo prazo.⁹

Alguns estudos sugeriram que a FRE não influenciava a sobrevida do enxerto caso não fosse acompanhada de rejeição aguda;^{2,10} entretanto, estes resultados são controversos, e há dados demonstrando que FRE e rejeição aguda afetam de forma independente a sobrevida do enxerto em curto e longo prazo, e que possuem um efeito aditivo.^{7,8} Além disso, alguns autores demonstraram que a duração da FRE, como um marcador de sua maior gravidade, afeta negativamente a sobrevida do enxerto.^{11,12} Giral *et al.* demonstraram que uma FRE com duração maior do que 6 dias determina menor sobrevida do enxerto, e que o uso de adrenalina, tempo de isquemia fria maior do que 16 horas e a idade do receptor acima de 55 anos foram associadas com FRE prolongada.^{11,13}

Os fatores de risco para o desenvolvimento de FRE englobam aspectos relacionados ao doador, ao processo de morte encefálica e o dano de isquemia e reperfusão, e ao receptor.^{1,14} As características demográficas dos doadores de múltiplos órgãos está

mudando, com maior presença de idade avançada, hipertensão e morte por acidente cerebrovascular. O uso de doadores limítrofes ou de critério expandido é uma tendência mundial frente à grande escassez de órgãos e da comprovada superioridade de transplantes com estes doadores em comparação com a diálise.^{15,16} Estes aspectos, aliados ao cuidado intensivo prestado ao doador antes e após a morte cerebral, como o uso de drogas vasoativas, ressuscitação cardiopulmonar e estadia prolongada em UTI, contribuem para elevadas taxas de FRE e para pior sobrevida do enxerto.^{13,17,18} No nosso caso, os doadores apresentavam indícios indiretos de depleção volêmica, como hipernatremia e poliúria, e aproximadamente metade deles apresentava creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL no momento da captação. Além disso, em todos os casos foi utilizada a solução de perfusão Euro-Collins para a preservação dos órgãos, o que sabidamente contribuiu para uma maior incidência de FRE.¹⁹

A presença de lesões vasculares nas biópsias de tempo zero também está associada tanto com uma maior incidência de FRE quanto com pior sobrevida do enxerto.^{20,21} Di Paolo *et al.* analisaram 100 transplantes renais consecutivos com doador falecido e encontraram maior presença de lesões vasculares em pacientes com FRE. Além disso, a presença de hipertensão no doador e FRE determinaram pior sobrevida do enxerto em 1 ano de seguimento nos casos de órgãos com maior índice de lesões histológicas. Estes resultados são semelhantes aos encontrados no nosso estudo, que mostrou que certas características dos doadores determinam a presença e a intensidade da FRE, com efeitos deletérios na função do enxerto 1 ano após o transplante.

A presença de artério e arterioloesclerose nas biópsias de captação, geralmente relacionada com hipertensão de longa data e idade avançada dos doadores, parece ser um indicador de que determinado órgão é mais

susceptível à lesão de isquemia e reperfusão, e que sua capacidade de autoproteção e regeneração frente a este insulto é menor, deixando sequelas irreversíveis. Em modelos experimentais, foi demonstrado que em resposta à isquemia renal são ativados mecanismos de proteção celular, incluindo rápida diminuição da atividade metabólica, além da transcrição de genes cujos produtos são citoprotetores ou ligados à regeneração celular. Em rins provenientes de doadores falecidos, a expressão de genes que codificam a resposta adaptativa do enxerto, como heme oxigenase 1, VEGF e Bcl2 está diminuída quando comparada aos rins provenientes de doadores vivos.²² Esta expressão diminuída pode representar uma adaptação defeituosa contra o insulto isquêmico, que pode prejudicar a função do enxerto em curto e longo prazo.¹

CONCLUSÃO

A gravidade da injúria de isquemia e reperfusão, que depende, entre outros aspectos, dos cuidados intensivos prestados ao doador falecido, pode, em órgãos susceptíveis, com lesões adquiridas pela idade e comorbidades, determinar lesões irreversíveis, com prejuízo à função do enxerto até 1 ano após o transplante renal.

REFERÊNCIAS

- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364:1814-27. PMID: 15541456 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17406-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17406-0)
- Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruesner RW, Najarian JS, et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 1995;59:962-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199504150-00007>
- Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2995-3003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn158>
- The Organ Procurement and Transplantation Network [Acessado em: 19 dezembro 2013]. Disponível em: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>
- Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ.; Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;366:770-1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1111038>
- Azevedo LS, Castro MC, Monteiro de Carvalho DB, d'Avila DO, Contieri F, Gonçalves RT, et al. Incidence of delayed graft function in cadaveric kidney transplants in Brazil: a multicenter analysis. *Transplant Proc* 2005;37:2746-7. PMID: 16182798 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.05.005>
- Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn667>
- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-74. PMID: 9112349 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199704150-00011>
- Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-8. PMID: 12081593 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00424.x>
- Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000;58:859-66. PMID: 11267296 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00235.x>
- Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blanche G, Daguin P, et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int* 1998;54:972-8. PMID: 9734625 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00071.x>
- Dominguez J, Lira F, Rebolledo R, Troncoso P, Aravena C, Ortiz M, et al. Duration of delayed graft function is an important predictor of 1-year serum creatinine. *Transplant Proc* 2009;41:131-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.028>
- Giral M, Bertola JP, Foucher Y, Villers D, Bironneau E, Blanche Y, et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation* 2007;83:1174-81. PMID: 17496532 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000259935.82722.11>
- Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gillingham K, Payne WD, Matas AJ. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. *Clin Transplant* 2002;16:425-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0012.2002.02055.x>
- Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74:1281-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200211150-00014>
- Wynn JJ, Alexander CE. Increasing organ donation and transplantation: the U.S. experience over the past decade. *Transpl Int* 2011;24:324-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01201.x>
- Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003;75:361-7. PMID: 12589160 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000044171.97375.61>
- Lee S, Shin M, Kim E, Kim J, Moon J, Jung G, et al. Donor characteristics associated with reduced survival of transplanted kidney grafts in Korea. *Transplant Proc* 2010;42:778-81. PMID: 20430169 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.060>
- Ploeg RJ, van Bockel JH, Langendijk PT, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet* 1992;340:129-37. PMID: 1352564 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93212-6](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)93212-6)
- Di Paolo S, Stallone G, Schena A, Infante B, Gesualdo L, Paolo Schena F. Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. *Transplantation* 2002;73:623-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200202270-00026>
- Pokorná E, Vitko S, Chadimová M, Schück O. Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:705-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.5.705>
- Lemos FB, Ijzermans JN, Zondervan PE, Peeters AM, van den Engel S, Mol WM, et al. Differential expression of heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor in cadaveric and living donor kidneys after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3278-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000098683.92538.66>