FAG Journal of Health

journal homepage: <https://fjh.fag.edu.br>

Comparison between ischemia time and start of renal graft function

Comparação do tempo de isquemia e início da função de enxertos renais

Paula Carolina Mocelin^{1*}, Fabio Luiz de Souza², Dilson Fronza³

¹Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Assis Gurgacz. ²Médico Urologista. ³Médico, Docente do Centro Universitário Assis Gurgacz.

Original Article

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 January 2021
Revised 13 May 2021
Accepted 30 May 2021
Available online 27 June 2021
Blind reviews

Keywords:

Grafts
Ischemia
Transplant

ABSTRACT

Delayed graft function is a form of acute renal failure resulting in post-transplantation oliguria, increased allograft immunogenicity and risk of acute rejection episodes, and decreased long-term survival. Factors related to the donor and prerenal, renal, or postrenal transplant factors related to the recipient can contribute to this condition. From experimental studies, we have learnt that both ischaemia and reinstitution of blood flow in ischaemically damaged kidneys after hypothermic preservation activate a complex sequence of events that sustain renal injury and play a pivotal part in the development of delayed graft function. In this study we discuss the importance of warm and cold ischemia times in the development of proper functioning or delayed graft function after performing kidney transplants with cadaver donors and alive donors.

RESUMO

A função tardia do enxerto é uma forma de insuficiência renal aguda, resultando em oligúria pós-transplante, aumento da imunogenicidade do aloenxerto e risco de episódios agudos de rejeição e diminuição da sobrevida a longo prazo. Fatores relacionados ao doador e fatores de transplante pré-renal, renal ou pós-renal relacionados ao receptor podem contribuir para essa condição. A partir de estudos experimentais, aprendemos que tanto a isquemia quanto a reinstituição do fluxo sanguíneo nos rins isquemicamente danificados após a preservação hipotérmica ativam uma sequência complexa de eventos que sustentam a lesão renal e desempenham um papel central no desenvolvimento da função tardia do enxerto. Nesta pesquisa aborda-se a importância dos tempos de isquemia quente e fria no desenvolvimento do bom funcionamento ou retardo na função do enxerto após a realização de transplantes renais com doador cadáver e transplantes intervivos.

Palavras-chave:

Enxerto
Isquemia
Transplante

* Corresponding author at:
paula.cm@hotmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-2420-7431>

1. Introdução

O transplante renal é um procedimento cirúrgico que consiste na transferência do órgão renal de um indivíduo para outro, com o objetivo de compensar ou substituir uma função perdida por um órgão que não é mais viável. Conforme a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2019), nos transplantes renais, rins saudáveis de uma pessoa viva ou falecida são retirados e doados a pacientes portadores de insuficiência renal crônica avançada como alternativa de tratamento para melhorar a qualidade de vida do paciente. Através do ato cirúrgico, o rim doado é implantado no paciente e passa a exercer as funções de filtração e eliminação de líquidos e toxinas.

Conforme Requião-Moura, *et al.*, (2015), os transplantes renais podem apresentar resultados clínicos diversos cuja influência se dá pelo tempo de armazenagem do órgão - prolongamento se correlaciona com o atraso inicial na função do enxerto-, tempo de hospitalização, complicações com o manejo da imunossupressão, entre outros desfechos. Em casos de doadores falecidos, entre a retirada do órgão até a reperfusão deste no paciente receptor, o tecido renal é exposto ao processo de isquemia quente e isquemia fria. O tempo de isquemia quente corresponde ao período entre o clampeamento da artéria e cessação da perfusão no doador até a introdução da solução de preservação no enxerto pela equipe médica. Esse é o período em que o dano celular é mais evidente, pois ocorre a interrupção abrupta da oferta de oxigênio para as células, com consequente redução do metabolismo aeróbico e formação de edema celular. O tempo de isquemia fria ocorre em enxertos retirados tanto de doadores cadáveres, quanto de doadores vivos e se dá pelo período correspondente à perfusão do enxerto pela solução de preservação na qual o órgão é armazenado até o desclampeamento da anastomose realizada no receptor e posterior reaquecimento.

De acordo com Costa (2014), a função tardia do enxerto funciona como um marcador da qualidade e da preservação do órgão. O tempo de isquemia prolongado e a restituição do aporte sanguíneo em enxertos previamente preservados em hipotermia ativam uma sequência de eventos que sustentam a injúria renal e geram importante papel no retardo do início da função do enxerto renal. O início retardado da função do enxerto pode levar a uma lesão renal aguda que pode ter como resultados oligúria pós transplante, aumento da imunogenicidade do enxerto, risco de rejeição aguda e diminuição do tempo de sobrevivência do enxerto. (BAHL *et al.*, 2019)

Nesse sentido, estabeleceu-se como problema de pesquisa o seguinte questionamento: qual a influência do tempo de isquemia no início da atividade de enxertos renais? Visando responder ao problema proposto, foi objetivo desse estudo analisar prontuários médicos de pacientes que passaram por transplante renal no Hospital Nossa Senhora da Salette localizado na cidade de Cascavel-PR, a fim de comparar o prognóstico da função dos enxertos renais nos pacientes conforme o tempo de isquemia. De modo específico este estudo buscou: analisar prontuários de pacientes submetidos a transplante renal; entender a correlação entre o tempo de isquemia e início da função de enxertos renais; concluir a diferença entre o tempo de isquemia e início da função de enxertos renais em pacientes distintos.

Este estudo se justificou porque visa comparar diversos transplantes realizados no Hospital Nossa Senhora da Salette de Cascavel-PR com o objetivo de analisar e relatar a influência do tempo de isquemia médio- isquemia quente e

isquemia fria- no sucesso ou falha do início da função de enxertos renais em pacientes que foram submetidos ao transplante renal. Com isso, procura-se fornecer subsídio para evolução no bom prognóstico pós-operatório destes pacientes submetidos à cirurgia de transplante renal.

Segundo Requião-Moura, *et al.*, (2015), a lesão de isquemia e reperfusão é um evento inevitável que ocorre frequentemente no processo de transplante e é causada principalmente por distúrbios do fluxo sanguíneo renal. Sua importância se mostra por meio de suas consequências, sendo elas o retardo na função do enxerto (RFE), aumento no tempo de hospitalização e dos custos, aumento no risco de rejeição aguda e potencial impacto negativo na evolução a longo prazo.

Sob análise clínica, a lesão de isquemia-reperfusão no transplante renal manifesta-se como retardo na função do enxerto. O RFE é a complicação mais comum no período pós-transplante imediato com doador falecido, afetando de 8 a 50% dos transplantes renais realizados nos Estados Unidos, chegando a uma taxa de 80% no Brasil (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).

Para Requião-Moura, *et al.*, (2015), a existência do RFE leva à hospitalização prolongada, aumento dos custos e maior complexidade no manejo de drogas imunossupressoras. O aumento no tempo de hospitalização gerado adiciona cerca de US\$ 25.000 por paciente no custo do transplante. Especula-se ainda que o RFE esteja associado ao risco de rejeição aguda e com a disfunção crônica do enxerto a longo prazo. Estudos têm correlacionado a prevalências entre RFE e rejeição aguda, sendo que o risco de rejeição aguda pode ser duplicado em pacientes que apresentam RFE. O estudo realizado por Ojo *et al.*, (1997), implicou o RFE como um fator predisponente para rejeição e também sugeriu que o RFE pode interagir em sinergia com a rejeição na diminuição da sobrevida do enxerto a longo prazo.

A isquemia a que o enxerto renal é submetido é a soma do intervalo isquêmico transitório quente antes ou durante a remoção renal do doador, isquemia fria associada durante a preservação e armazenamento, e atividade isquêmica no decorrer do período de revascularização até o início do reestabelecimento da circulação receptora. A diminuição dos fosfatos ricos em energia inibe os sistemas de transporte de membrana e levam ao edema celular, que ocorre particularmente no endotélio por acúmulo intracelular de íons e água. A heterogeneidade resultante da reconstituição da perfusão capilar causa desvio do fluxo sanguíneo restaurado de áreas de alta para baixa pressão, com consequente comprometimento no fluxo microvascular. Além disso, a reperfusão também pode aumentar o dano isquêmico do enxerto (TILNEY *et al.*, 1997)

Conforme Bahl *et al.*, (2019), o tempo de isquemia e posterior reperfusão inclui tanto o paradigma hemodinâmico, quanto o paradigma imunológico na fisiopatologia da lesão de isquemia-reperfusão nos transplantes renais. O paradigma hemodinâmico é classicamente descrito como a privação de oxigênio pela interrupção do fluxo sanguíneo, envolvendo diversos sistemas hormonais e pela produção de radicais livres de oxigênio após a reperfusão. O paradigma imunológico tem sido descrito mais recentemente e envolve as células do sistema imune, sobretudo as células T, como papel significativo na lesão.

A restituição do suprimento sanguíneo em rins previamente isquemiados após preservação hipotérmica ativa uma sequência de eventos que levam a lesão renal e provocam RFE. Uma série de mecanismos referentes à resposta

inflamatória generalizada causam dano tissular direto devido a uma cascata inflamatória responsiva ao dano celular. A reperfusão provoca reaquecimento dos enxertos, reoxigenação, retorno do metabolismo aeróbico e produção de ATP. No entanto, juntamente com estes processos, espécies reativas de oxigênio também são regeneradas em grande concentração no tecido renal isquemiado após a reperfusão (BAHL, *et al.*, 2019).

Apesar do tempo de isquemia quente ser mais lesivo ao órgão em comparação ao tempo de isquemia fria, hoje em dia com a boa capacitação das equipes médicas raramente esse tempo ultrapassa 5 minutos, sendo o tempo de isquemia fria uma das principais variáveis relacionadas com o RFE. Isso se mostra no aumento na incidência de RFE de 8% para cada aumento de 6 horas no tempo de isquemia fria. Na abordagem da isquemia quente, estudos mostram que rins expostos a mais de 1 hora de isquemia quente tornam-se inviáveis e, quando por mais que 5 minutos, já estão associados com os desfechos desfavoráveis da lesão de isquemia-reperfusão (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).

A definição de existência de função retardada do enxerto ou não pode se dar por diferentes parâmetros e embasamentos, como define Shoskes *et al.*, (2001). Um deles cuja utilidade está em centros de estudo em que a informação é facilmente obtida é o início da micção maior do que 1200 ml/dia e a queda da creatinina sérica dentro de 48 horas em pelo menos 10%. Outra possível forma de avaliar a função do enxerto utilizada é a taxa de queda da creatinina sérica e se após o décimo dia a taxa de creatinina reduziu 2.5 md/dL.

2. Metodologia

Neste presente trabalho foi utilizado o método de avaliação por meio da análise da taxa de creatinina e diurese de 24 horas dos pacientes para comparar o tempo de isquemia a que os enxertos foram submetidos e a posterior função no receptor transplantado. O trabalho se constituiu em uma pesquisa descritiva, por meio de comparação de prontuários físicos pós-operatórios, com uma abordagem quantitativa e longitudinal retrógrada. O estudo foi realizado através da análise de dados clínicos presentes nos prontuários médicos de pacientes submetidos ao processo cirúrgico de transplante renal. A base da pesquisa está ligada a análise de prontuários clínicos no Hospital Nossa Senhora da Salette, que se encontram em Cascavel, no estado do Paraná.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário FAG e aprovado sob o CAAE nº 16416619.3.0000.5219.

3. Resultados e discussão

Nesta pesquisa foram coletados dados de 40 (quarenta) pacientes submetidos a transplantes renais em um hospital de referência localizado em Cascavel – PR durante o período de 2016 a 2018, sendo inclusos homens e mulheres maiores de 18 anos. Foram obtidos os dados das taxas de creatinina e volume de diurese de 24 horas dos pacientes receptores do primeiro dia pós-operatório - pós transplante renal – até o último dia de internamento (dia da alta hospitalar) e os tempos de isquemia quente, fria e isquemia total.

Para maior confiabilidade da pesquisa foram segregados transplantes com doador vivo de transplantes com doador cadáver, sendo 26 receptores de doadores cadáver e 14 receptores de doadores vivos. Além disso, foram calculadas as médias referentes aos dados coletados conforme o dia pós-operatório.

Conforme Shoskes *et al.*, (2001), a definição de retardo na função do enxerto (RFE) renal pode ser avaliada pela necessidade de diálise pós operatória, mas este parâmetro acaba excluindo alguns pacientes que possuem RFE. Assim, os autores consideram uma boa função renal quando a diurese diária é maior do que 1200 ml e a queda da taxa de creatinina sérica em 48 horas é de pelo menos 10% ou parâmetros como a taxa de queda da creatinina sérica e se no décimo dia pós operatório a taxa de creatinina sérica está abaixo de 2.5 mg/dL. Já Tilney *et al.*, (1997), considera que há existência de RFE quando ocorre oligúria, ausência de diminuição da creatinina sérica ou dependência transitória de diálise sanguínea no paciente receptor. Nesta pesquisa foram utilizadas as taxas de creatinina pós operatórias e diurese de 24 horas em comparação com os tempos de isquemia para avaliar a função dos enxertos renais.

Na análise do quesito diurese, nos vinte e seis transplantes realizados com rins de doadores cadáveres as médias das diureses pós-operatórias mantiveram-se menor que 1200 ml/dia em sua maioria. Foram observados volumes urinários médios maiores que 1200 ml/dia apenas no sexto e sétimo dia pós-operatórios, correspondendo a 1353,68 ml e 1368,13 ml, respectivamente.

Em contrapartida ao se apreciar as médias de diurese nos quatorze pacientes submetidos a transplantes intervivos, observou-se que a maior parte dos valores médios de diurese foram maiores que 1200 ml/dia, sendo que até vigésimo primeiro dia pós operatório todos os valores se mantiveram acima do número referência. A maior parte dos pacientes receptores de doadores vivos manteve a diurese maior que 1200 ml/dia em todos os dias pós operatórios, já que a média de dias de internamento foi de 10,07 dias para este grupo.

O gráfico (figura 1) abaixo mostra as médias de diurese em todos os pacientes, segregando o grupo de receptores de doador cadáver dos receptores de doador vivo. No primeiro grupo foi avaliado até o décimo quarto dia pós-operatório, já que a média de dias de internamento nesse grupo foi de 13,85 dias. No segundo grupo foi avaliado até o décimo dia de internamento pós-operatório visto que corresponde a média de 10,07.

Figura 1 - Médias diárias de diurese de 24 horas.

Pela análise dos valores médios das taxas de creatinina sérica coletados percebeu-se que a queda do valor em 48 horas nos pacientes que receberam rim de doador cadáver foi inferior a 10%, já que caiu de 8,24 mg/dL para 7,85 md/dL do primeiro dia pós operatório para o terceiro dia pós transplante. Nos pacientes submetidos a transplantes intervivos notou-se resultados diferentes, visto que a média da

creatinina sérica reduziu de 7,11 mg/dL para 1,76 mg/dL em 48 horas, refletindo uma diminuição de mais de 75% no valor médio do primeiro até o terceiro dia pós operatório (SCOPEL, DARONCO, 2021).

Ao se levar em consideração a definição de retardo da função do enxerto (RFE) como valor da creatinina sérica maior do que 2,5 mg/dL no décimo dia pós operatório, percebemos que o valor médio da creatinina sérica no décimo dia em receptores de doadores cadáveres é de 6,45 mg/dL, caracterizando RFE (figura 2). Já nos pacientes receptores de doadores vivos o valor médio no décimo dia corresponde a 2,01 mg/dL, mostrando que o enxerto renal está desempenhando uma boa função de excreção (DA COSTA *et al.*, 2020).

No parâmetro da redução geral das taxas médias de creatinina sérica houve uma decadência de 8,24 mg/dL para 6,81 mg/dL do primeiro dia pós operatório até o décimo quarto dia pós procedimento cirúrgico em rins de doadores cadáveres, mostrando uma média de redução de 1,43 mg/dL no tempo de internamento médio dos pacientes em questão. Em rins de doadores vivos a creatinina sérica média caiu de 7,11 mg/dL para 2,01 mg/dL do primeiro dia pós operatório até o décimo dia da realização do transplante, redução de 5,1 mg/dL, levando em conta o tempo de internamento médio desse grupo de pacientes.

Figura 2 - Médias diárias de creatinina.

Uma metanálise de revisão sistemática realizada por Yarlagaadda *et al.*, (2009), avaliou estudos de longo prazo que abordavam o tema “retardo da função do enxerto”. Dezesete estudos examinaram a associação da creatinina sérica no RFE por 3,5 anos, sendo que a creatinina média no grupo que não apresentou RFE foi de 1,6 mg /dL. Já em pacientes com RFE a creatinina sérica foi mais alta em comparação com aqueles que não tiveram retardo na função do enxerto (SCHONROCK *et al.*, 2021).

Em relação aos tempos de isquemia foi realizada a mesma subdivisão de rins oriundos de doadores vivos e de doadores cadáveres. Foram coletados os tempos de isquemia quente, isquemia fria (figura 3) e isquemia total e realizadas as médias dos valores. O tempo de isquemia quente (figura 4) corresponde ao período entre o clampeamento da artéria renal e cessação da perfusão no doador até a introdução da solução de preservação no enxerto renal pela equipe médica, conforme Chaumont *et al.*, (2015). Já o tempo de isquemia fria se dá pelo período correspondente à perfusão do enxerto pela solução de preservação na qual o órgão é armazenado até o desclampeamento da anastomose realizada no receptor e posterior reaquecimento (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).

A isquemia geral de um enxerto de órgão é a soma de um possível intervalo isquêmico transitório quente antes ou

durante a remoção real do órgão do doador e isquemia fria associada à preservação e armazenamento, que ocorre durante o período de revascularização para a circulação do receptor (TILNEY *et al.*, 1997). Conforme Perico *et al.*, (2004), o tempo de isquemia fria prolongado vem sendo mais comum e parece ser um fator de risco independente para função retardada do enxerto. Dados do Registro de Sistema de Dados Renais dos EUA indicaram um aumento de 23% no risco para cada 6 horas de isquemia fria.

Figura 3 - Tempos de isquemia fria.

Nos dados coletados para a pesquisa dos vinte e seis receptores de rins de doadores cadáveres as médias de isquemia quente, fria e total corresponderam a 13,77; 1233 e 1246,77 minutos, respectivamente. Nos quatorze receptores de doadores renais vivos, as médias de isquemia quente, fria e total foram 10,48; 47,75 e 50 minutos, nesta ordem. Isso mostra que o tempo de isquemia quente é quase o mesmo em rins de doadores vivos e de doadores cadáveres, mas o tempo de isquemia fria sofre uma discrepância enorme entre estes grupos, tendo influencia mandatória no retardo da função dos enxertos renais (SCHRÖPPEL *et al.*, (2014).

Figura 4 - Tempos de isquemia quente.

Ojo *et al.*, (1997), realizou uma pesquisa que analisou informações do Sistema de Dados Renais dos EUA e compilou prospectivamente dados sobre 44.703 aloenxertos renais primários transplantados entre janeiro de 1985 e dezembro de 1992. Conclui-se que o tempo de isquemia fria foi fortemente associado ao retardo da função do enxerto, com um aumento de 23% no risco de retardo da função do enxerto a cada 6 horas de isquemia fria.

4. Considerações finais

Conforme a análise dos dados de creatinina sérica, diurese de 24 horas e tempo de isquemia nos quarenta pacientes estudados, percebeu-se influência do tempo de isquemia no retardo da função do enxerto. No grupo referente aos transplantados receptores de doadores cadáveres percebe-

se que há um tempo de isquemia elevado devido a necessidade de testes de compatibilidade, possibilidade de transporte a longas distâncias, preparação hospitalar e toda a questão jurídica do processo de transplante.

Concomitantemente com o aumento dos tempos de isquemia nos receptores de rins de cadáveres, principalmente aumento da isquemia fria, percebe-se aumento das taxas de creatinina sérica e diminuição da diurese diária precoce destes pacientes. Isso afirma a favor de que o tempo de isquemia influencia no tempo de início da função de enxerto, visto que este é considerado fator de risco para retardo da função dos enxertos. O tempo de isquemia fria está entre um dos sete fatores de risco para retardo no início da função do enxerto renal.

Já no grupo de pacientes que recebeu rins de doadores vivos, o tempo de isquemia fria reduz significativamente, já que esse corresponde ao tempo da perfusão do enxerto com solução fisiológica até o desclameamento da artéria renal no receptor. Nestes pacientes esse tempo de isquemia fria é bem menor do que nos do outro grupo abordado, visto que ambos os pacientes encontram-se no mesmo centro cirúrgico, refletindo apenas o tempo de perfusão com a solução e o tempo de anastomose no receptor.

Com a redução desse tempo de isquemia fria e também, com menor importância, a redução do tempo de isquemia quente, percebe-se que no grupo de pacientes submetidos a transplante intervivos as taxas de creatinina sérica são bem menores já nos primeiros dias pós-operatórios. Além disso, a quantidade de diurese é maior nesses pacientes em todos os dias pós procedimento cirúrgico, mostrando que a diminuição do tempo de isquemia, principalmente a isquemia fria, influenciou no melhor desempenho funcional do enxerto renal. O risco de RFE é menor em rins de doadores vivos e maior para doadores falecidos. Isso reflete principalmente a influência positiva do menor tempo de isquemia quente e fria nos doadores vivos e na influência negativa do tempo prolongado de isquemia após morte cerebral ou cardíaca. Além disso, os autores relatam que existe uma clara correlação entre a duração da isquemia fria e a incidência de RFE, o que é importante por ser um fator modificável.

5. Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

6. Referências

- BAHL, D *et al.* Delayed graft function in kidney transplantation. **Renal transplant**, [s. l.], v. 24, ed. 1, p. 1087-2418, fevereiro 2019.
- CHAUMONT, M.; *et al.* Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. **Journal of Transplantation Volume**. Article ID 163757, 9 pages. Set 2015
- COSTA, J.O. Tempo de isquemia na sobrevida do enxerto renal: Eficácia de máquinas de perfusão. Belo Horizonte-MG, Mar 2014. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1424713683.pdf
- DA COSTA, P., DE SOUZA, A., SANCHES, F. Prevalência de síndrome metabólica e perfil nutricional de pacientes obesos cardiopatas hospitalizados. **Fag Journal of Health**, v.2, n.2, p.259-272, 2020. <https://doi.org/10.35984/fjh.v2i2.206>
- OJO, A, *et al.* Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. **Transplantation**, v. 63 (7), p. 968-974, Apr. 1997;
- PERICO, N., *et al.* Delayed graft function in kidney transplantation. **The Lancet**, v. 364(9447), p. 1814–1827, Nov 2004
- REQUIÃO-MOURA, L.R, *et al.* Ischemia and reperfusion injury in renal transplantation: hemodynamic and immunological paradigms. **Einsten**, São Paulo, v. 13, p. 129-135, 8 fev. 2015.
- SBN. O que é transplante renal?. [S. l.]: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2019. Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/tratamentos/transplante-renal/>. Acesso em: 5 jun. 2019.
- SCOPEL, G., DARONCO, A. Lesões esplênicas focais como indicador de Leishmaniose Visceral: uma revisão de literatura. **Fag Journal of Health**, v.3, n.1, p.72-78, 2021. <https://doi.org/10.35984/fjh.v3i1.296>
- SCHONROCK, G., COSTA, L., BENDER, S., LINARTEVICH, V. Adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes idosos hipertensos em uma unidade de saúde da família em Cascavel-Paraná. **Fag Journal of Health**, v.3, n.1, p. 29-33, 2021. <https://doi.org/10.35984/fjh.v3i1.298>
- SCHRÖPPEL, B; *et al.* Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. **Kidney International**, v. 86 (2), p. 251-258, ago 2014
- SHOSKES, DA, *et al.* Delayed graft function. **Urol Clin North Am**, v. 28 (4), p. 721-732, Nov 2001
- TILNEY, NL, *et al.* Effects of initial ischemia/reperfusion injury on the transplanted kidney. **Transplantation**, v. 64 (7), p. 945-947, Oct. 1997
- YARLAGADDA, S. G.; *et al.* Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24 (3), p. 1039-1047, march 2009.