

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Fatores preditores de prognóstico no transplante rim-pâncreas

Ana Margarida Fernandes de Oliveira

M

2024



Fatores preditores de prognóstico no transplante rim pâncreas

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Ana Margarida Fernandes de Oliveira

Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201809635@up.pt

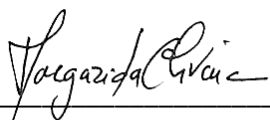
Orientadora: Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Assistente Graduada de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professora Associada Convidada, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: lasaletemartins.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Porto, março de 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Margarida Oliveira', written over a horizontal line.

Ana/Margarida Fernandes de Oliveira

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'La Salete', written over a horizontal line.

Orientadora: Professora Doutora Maria de La Salete Soares Martins da Silva

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora La Salete Martins pela disponibilidade inquestionável com que sempre me recebeu e tudo aquilo que me ensinou nesta área da Medicina tão fascinante.

À minha querida família, dedico este trabalho, por todo o apoio e amor incondicional durante a concretização deste sonho.

Aos meus amigos, por estarem sempre ao meu lado nesta jornada e a tornarem inesquecível.

Resumo:

Introdução: Os doentes com diabetes mellitus (DM) e doença renal crónica (DRC) apresentam elevada morbilidade e mortalidade. O transplante simultâneo rim-pâncreas (TSRP) é atualmente a melhor opção terapêutica em doentes com condições para o procedimento, permitindo que estes cessem a diálise e/ou terapêutica insulínica, proporcionando ainda a interrupção dos mecanismos que levam à ocorrência e progressão de lesões em órgãos alvo, nomeadamente nefropatia diabética, retinopatia e doença cardiovascular relacionada à DM.

Uma preocupação significativa, na área da transplantação de órgãos sólidos, é a disponibilidade de *scores* confiáveis para prever a aceitação do enxerto. Existe ainda, atualmente, um baixo *pool* de dadores para TSRP, dadas as características próprias do pâncreas.

Estão descritos fatores de risco que podem conduzir a uma maior probabilidade de aceitação ou perda do enxerto. Esses fatores de risco podem estar associados ao dador, ao recetor ou às condições do órgão transplantado. A identificação destes fatores de risco é essencial, pois permite a criação de critérios para orientar a seleção de dadores e recetores, com a melhor probabilidade de *outcome* favorável.

Objetivos: Determinar e comparar os fatores preditores no prognóstico, propostos pela literatura consultada, de doentes submetidos a transplante simultâneo rim-pâncreas, salientando os fatores positivos e negativos relativos ao dador, recetor e prognóstico tardio.

Metodologia: Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, partindo da pesquisa no repositório digital *PubMed*, com recurso às palavras-chave definidas. Foram considerados artigos originais referentes a estudos experimentais ou observacionais e artigos de revisão, escritos em inglês, português ou espanhol, publicados entre 1990 e 2023. A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas dos estudos consultados. Foram selecionados artigos que associavam diretamente preditores clínicos e/ou laboratoriais ao prognóstico do doente transplantado, e avaliados quanto à relevância através da revisão de artigos de texto completo. Foram identificadas 20 categorias frequentemente citadas, as quais foram divididas em dois grupos: Preditores de *Outcome* Precoce (<3 meses após o transplante) e Tardio (≥3 meses). Dentro dos Preditores Precoces foram divididos os fatores considerados Positivos e Negativos relativamente à sobrevivência dos enxertos renal e pancreático.

Conclusão: Com a crescente escassez de órgãos para o número elevado de doentes em lista de espera, há uma tendência a expandir os critérios de aceitação do dador. A importância das características do dador é reconhecida pelos centros de transplantação como um dos principais fatores no *outcome* do procedimento. Quanto ao recetor, este é uma peça fundamental ainda antes de ser submetido ao transplante, uma vez que pode ser alvo de abordagens que visam diminuir e controlar o risco de complicações futuras. Após a cirurgia, estes doentes devem continuar a ser acompanhados nas diversas especialidades médicas, de forma a tirar o maior proveito da sua nova vida.

Palavras-chave: Chronic Renal Insufficiency, Diabetes Mellitus, Donor Selection, Graft rejection, Graft Survival, Kidney Transplantation, Pancreas Transplantation, Prognostic Factors, Risk Factors, Transplant Recipients, Treatment Outcome.

Abstract:

Introduction: Patients with diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD) have high morbidity and mortality rates. Simultaneous kidney-pancreas transplantation (SKPT) is currently the best therapeutic option for patients eligible for the procedure, allowing them to cease dialysis and/or insulin therapy, while also interrupting the mechanisms leading to the occurrence and progression of lesions in target organs, namely diabetic nephropathy, retinopathy, and DM-related cardiovascular disease.

A significant concern in the field of solid organ transplantation is the availability of reliable scores to predict graft acceptance. Currently, there is a low donor pool for SKPT due to the unique characteristics of the pancreas.

Risk factors have been described that may lead to a higher probability of graft acceptance or loss. These risk factors may be associated with the donor, the recipient, or the conditions of the transplanted organ. Identifying these risk factors is essential as it allows the creation of criteria to guide the selection of donors and recipients with the best probability of a favorable outcome.

Objectives: To determine and compare predictive factors in the prognosis, as proposed by the consulted literature, of patients undergoing simultaneous kidney-pancreas transplantation, highlighting the positive and negative factors related to the donor, recipient, and late prognosis.

Methodology: A bibliographic review of the literature was conducted, starting from the search in the digital repository of PubMed, using the defined keywords. Original articles related to experimental or observational studies and review articles, written in English, Portuguese, or Spanish, published between 1990 and 2023, were considered. The search also included the retrieval of articles in the bibliographic references of the consulted studies. Articles directly associating clinical and/or laboratory predictors with the prognosis of transplanted patients were selected, and evaluated for relevance through the review of full-text articles. Twenty frequently cited categories were identified, which were divided into two groups: Early Outcome Predictors (<3 months after transplantation) and Late (≥ 3 months). Within the Early predictors, factors considered Positive and Negative regarding the survival of renal and pancreatic grafts were divided.

Conclusion: With the increasing shortage of organs for the high number of patients on waiting lists, there is a tendency to expand donor acceptance criteria. The importance of donor characteristics is recognized by transplantation centers as one of the main factors in the procedure's outcome. As for the recipient, they are a crucial piece even before undergoing transplantation, as they can be the target of approaches aimed at reducing and controlling the risk of future complications. After surgery, these patients should continue to be monitored in various medical specialties in order to make the most of their new life.

Key-words: Chronic Renal Insufficiency, Diabetes Mellitus, Donor Selection, Graft rejection, Graft Survival, Kidney Transplantation, Pancreas Transplantation, Prognostic Factors, Risk Factors, Transplant Recipients, Treatment Outcome.

Lista de abreviaturas

AA	Afro-americanos
AVC	Acidente vascular cerebral
BKV	Vírus BK
CDC	Citotoxicidade dependente do complemento
CHUdSA	Centro Hospitalar Universitário de Santo António
CMV	Citomegalovirus
DBD	Donation after brainstem death
DCD	Donation after cardiac death
DDK	Deceased donor kidney (transplante)
DGF	Delayed graft function (função tardia do enxerto)
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRC	Doença renal crónica
DVP	Doença vascular periférica
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EBV	Vírus Epstein-Barr
HbA1c	Hemoglobina glicada
HLA	Human Leucocyte Antigens (antigénio leucocitário humano)
HTA	Hipertensão arterial
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	National Kidney Foundation
LDK	Living donor kidney (transplante)
NBKV	Nefropatia por vírus BK
OPTN	Organ Procurement and Transplant Network
PA	Pseudoaneurismas
PAK	Pancreas after kidney (transplante)
PDRI	Pancreas Donor Risk Index
PJP	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
P-PASS	Pre-Procurement-Pancreas-Suitability-Score
PRA	Painel de reatividade de anticorpos
PTA	Pancreas transplantation alone
PTLD	Doença linfoproliferativa pós-transplante

SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TR	Transplante renal (isolado)
TSRP	Transplante simultâneo rim-pâncreas
UNOS	United Network for Organ Sharing

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract:.....	iv
Lista de abreviaturas	vi
Introdução e Contextualização.....	2
Objetivos	3
Metodologia.....	3
Transplante Rim-Pâncreas.....	5
História.....	5
Procedimento.....	6
Complicações e Fatores de risco	8
Perda do enxerto.....	10
Preditores de outcome precoce - Positivos.....	12
1. Do Dador	12
1.1. Causa de morte	12
1.2. Compatibilidade de sexo	15
2. Do Recetor.....	16
2.1. Drenagem da secreção exócrina.....	16
2.2. Derivação venosa	16
2.3. Protocolos de imunossupressão.....	17
2.4. Pannel de reatividade de anticorpos	18
Preditores de outcome precoce - Negativos	20
3. Do Dador	20
3.1. IMC	20
3.2. Idade.....	20
3.3. Manutenção dos enxertos.....	21
4. Do Recetor.....	25
4.1. Trombose vascular	25
4.2. Realização de diálise prévia	25
4.3. IMC.....	27
4.4. Raça	27
4.5. Doença coronária e doença vascular periférica.....	27
4.6. Idade.....	28
5. Preditores de <i>outcome</i> tardio	29

5.1 Rejeição crónica	29
5.2. Infecção.....	30
5.3. Doença cardiovascular.....	31
5.4. Malignidade.....	32
5.5. Autoimunidade.....	33
Conclusão.....	34
Referências.....	49

Lista de Tabelas

Tabela I. Representação gráfica da classificação KDIGO relativamente ao estadiamento da DRC.....	2
Tabela II. Preditores de <i>outcome</i> no TSRP identificados na bibliografia consultada e agrupados tendo por base características temporais e qualitativas em comum.....	5
Tabela III. Sobrevivência após TSRP no CHUdSA. Dados até ao ano de 2021.....	7
Tabela IV. Estudos onde foram aplicados o PDRI e/ou P-PASS à população de forma a tentar validar estes mesmos <i>scores</i>	9
Tabela V. Fatores preditores de prognóstico, propostos pela literatura consultada, de doentes submetidos a transplante simultâneo rim-pâncreas, salientando os fatores positivos e negativos relativos ao dador, recetor e prognóstico tardio.....	36

Introdução e Contextualização

Estima-se que, no ano de 2021, aproximadamente 537 milhões de adultos foram diagnosticados com DM em todo o mundo, uma prevalência de 10,5%. Prevê-se que até 2045 este número aumentará para 783 milhões de doentes, um incremento de 46%. Relativamente à população portuguesa, a prevalência estimada em 2021 seria de 13%, cerca de 994 mil habitantes diagnosticados com a doença.¹

A incidência anual de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) continua a aumentar. Calcula-se que sejam diagnosticados 184 mil novos casos de crianças e adolescentes a cada ano.¹

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde à maioria dos casos de diabetes, representando mais de 90% dos indivíduos afetados, predominantemente nos países socioeconomicamente desenvolvidos.²

Apesar da terapêutica farmacológica disponível, a DM está intimamente relacionada a complicações como nefropatia, doença vascular, retinopatia e neuropatia. Entre as mais significativas dessas complicações salienta-se a nefropatia, uma vez que a doença renal diabética é a causa mais comum de DRC.³ Atualmente, presume-se que a doença renal diabética surge de um conjunto de alterações homeostáticas e hemodinâmicas, que levam ao aumento da pressão sistémica e intraglomerular, fibrose, stress oxidativo, estado de inflamação crónica, ativação do sistema imune e ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estes fatores são também responsáveis pela evolução da doença.³

De acordo com os critérios para o estadiamento da DRC desenvolvido pela *National Kidney Foundation* (KDIGO), a DRC pode ser classificada quanto à taxa de filtração glomerular e quanto aos níveis de albumina presentes na urina (A1- <30 mg/gCr; A2- 30-300 mg/gCr; A3- ≥300 mg/gCr). Estes critérios permitem não só classificar a doença, como prever o prognóstico.⁴

Tabela I. Representação gráfica da classificação KDIGO relativamente ao estadiamento da DRC.

Estadiamento DRC		A1 <30 mg/gCr	A2 30-300 mg/gCr	A3 ≥300 mg/gCr
G1	>90 ml/min/1.73m ²	G1 A1	G1 A2	G1 A3
G2	60 – 89 ml/min/1.73m ²	G2 A1	G2 A2	G2 A3
G3a	45 – 59 ml/min/1.73m ²	G3a A1	G3a A2	G3a A3
G3b	30 – 44 ml/min/1.73m ²	G3b A1	G3b A2	G3b A3
G4	15 – 29 ml/min/1.73m ²	G4 A1	G4 A2	G4 A3
G5	<15 ml/min/1.73m ²	G5 A1	G5 A2	G5 A3

Em doentes DM1 com DRC terminal, as opções terapêuticas incluem diálise, transplante renal isolado (TR) de dador vivo ou cadáver (LDK ou DDK respetivamente), transplante simultâneo rim-pâncreas (TSRP) ou transplante de pâncreas após rim (PAK).

A mortalidade é superior em doentes mantidos em diálise sem transplante renal, sendo a causa de morte predominantemente de origem cardiovascular.⁵

Diversos centros de transplantação e artigos demonstraram que o transplante PAK possui maior taxa de sucesso do que o LDK isolado, o que indica que o controlo metabólico realizado pelo pâncreas transplantado potencia a sobrevivência dos doentes em detrimento de ser apenas realizada a correção da uremia.⁵⁻⁷

O TSRP melhora a qualidade de vida e sobrevivência a longo prazo, em comparação com o tratamento médico atualmente disponível e as outras opções de transplante, em doentes com DM1 e DRC terminal.⁸⁻¹⁰ Os recetores de TSRP também aumentam a expectativa de vida em comparação com os doentes que permanecem em diálise.¹⁰

O TSRP é assim aceite como a melhor opção terapêutica em doentes DM1 e DRC avançada, permitindo o tratamento de ambas as complicações destas duas entidades: o transplante pancreático restaura a fonte endógena de produção de insulina, permitindo alcançar e manter a euglicemia fisiológica e estabilizar ou reverter as complicações secundárias à DM1, através da transplantação de células beta pancreáticas, enquanto que o transplante renal cura a uremia.^{7, 9-13}

Objetivos

Este artigo pretende determinar e comparar os fatores preditores do prognóstico, propostos pela literatura consultada, de doentes submetidos a TSRP, salientando os fatores positivos e negativos relativos ao dador, recetor e prognóstico tardio.

Metodologia

Os artigos revistos foram obtidos através de pesquisa na Internet, na base de dados *Pubmed*. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, para filtrar os artigos adequados: Chronic Renal Insufficiency, Diabetes Mellitus, Donor Selection, Graft rejection, Graft Survival, Kidney Transplantation, Pancreas Transplantation, Prognostic Factors, Risk Factors, Transplant Recipients, Treatment Outcome.

Foram considerados artigos originais referentes a estudos experimentais ou observacionais e artigos de revisão, escritos em inglês, português ou espanhol, publicados entre 1990 e 2023.

Selecionaram-se artigos que associavam diretamente preditores clínicos e/ou laboratoriais ao prognóstico do doente transplantado e avaliados quanto à relevância através da revisão de artigos de texto completo. As referências bibliográficas dos artigos selecionados foram também analisadas, das quais resultaram artigos adicionais. Foram ainda incluídos documentos de conferências, bases de dados internacionais e nacionais e *guidelines*.

Analisando a bibliografia consultada, foram identificadas 20 categorias frequentemente citadas, as quais foram divididos em dois grupos [Tabela II]: “**Preditores de Outcome Precoce**” (<3 meses após o transplante) e “**Tardio**” (≥3 meses). Dentro dos preditores Precoces foram divididos os fatores considerados “**Positivos**” e “**Negativos**” relativamente à sobrevivência dos enxertos renal e pancreático, sobrevivência do recetor e complicações, quer em modalidade TSRP, quer transplantados isoladamente quando os dados relativamente ao TSRP foram insuficientes.

Foram classificados como “**Positivos**” fatores que parecem melhorar as probabilidades de um bom *outcome*, assim como fatores que parecem não ser causa de mau prognóstico. Estas características podem ser usadas para aumentar o *pool* de órgãos.

Relativamente aos fatores classificados como “**Negativos**”, estes não traduzem por si condições de exclusão absoluta, mas sim aspetos que parecem ter maior peso e influência desfavorável no TSRP. Este conjunto de características deve ser alvo de maior atenção, avaliação e precauções, aquando a realização do *match* entre dador e respetivo recetor.

Quanto aos preditores “**Tardios**”, estes remetem para situações importantes que devem continuar a ser monitorizadas e abordadas após o transplante.

Tabela II. Preditores de outcome no TSRP identificados na bibliografia consultada e agrupados tendo por base características temporais e qualitativas em comum.

Preditores de Outcome			
Precoce	Positivos	Do Dador	Causa de morte
			Compatibilidade de sexo
		Do Recetor	Drenagem da secreção exócrina
			Derivação venosa
			Protocolos de imunossupressão
			Painel de reatividade de anticorpos
	Negativos	Do Dador	IMC
			Idade
			Manutenção dos enxertos
			- Tempo de isquemia quente
			- Tempo de preservação dos enxertos
			- Anastomose
			- Aspeto do pâncreas
		Do Recetor	Trombose vascular
			Realização de diálise prévia
Tardio			IMC
			Raça
			Doença coronária e doença vascular periférica
			Idade
	Rejeição crónica		
	Infeção		
	- Citomegalovírus		
	- Pneumocystis jirovecii		
	- Vírus BK		
	Doença cardiovascular		
	- Pseudoaneurisma		
	Malignidade		
	Autoimunidade		

Transplante Rim-Pâncreas

História

O primeiro transplante simultâneo rim-pâncreas foi realizado em 1966 na Universidade de Minnesota, EUA, por Richard Lillehei e William Kelly.¹⁴ Foi realizado um transplante de enxerto pancreático segmentar ducto-ligado implantado simultaneamente com um rim de um dador falecido.¹⁵ Devido a complicações das várias técnicas, imunossupressão deficiente e falhas na preservação dos enxertos, a maioria dos TSRP realizados inicialmente fracassaram.^{16, 17}

Em Portugal, esta modalidade de transplante foi aplicada pela primeira vez em 1993/1994 no Hospital Universitário de Coimbra.¹⁸

O Centro Hospitalar Universitário de Santo António foi o primeiro hospital a instituir um programa regular de TSRP, desde maio de 2000, contando com 254 transplantes realizados até 2021 e uma taxa de rejeição aguda neste grupo de 8% - Dados facultados pela Unidade de Transplante Renal do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA).

Procedimento

Atualmente, os enxertos de pâncreas são compostos por toda a glândula e um segmento duodenal anexado, sendo os órgãos obtidos com a mínima disseção, reduzindo o risco de lesão iatrogénica. O pâncreas é retirado *en bloc*, preservando-se os cotos vasculares das artérias mesentéricas superior e esplénica, e da veia porta. Posteriormente é feita a anastomose das artérias mesentéricas superior e esplénica, idealmente em *patch* da aorta à aorta do recetor^{19, 20}. A drenagem venosa do enxerto é feita por anastomose à veia ilíaca do recetor. O duodeno é suturado ao jejuno permitindo drenar a secreção exócrina para o tubo digestivo.²¹

É ainda possível a realização de um enxerto segmentar de pâncreas de dador vivo, apresentando vantagens imunológicas, quando realizado juntamente com o rim do mesmo dador²². O risco para o dador é ainda considerável assim como a morbilidade que uma pancreatectomia parcial apresenta, sendo assim este procedimento raramente realizado²⁰, e não praticado em Portugal.

O procedimento inclui ainda a anastomose do rim do dador à artéria e veia ilíaca do recetor. A localização do rim transplantado é tipicamente à esquerda e contralateral à do pâncreas, embora possam ser colocados ambos os órgãos de forma ipsilateral, permitindo o acesso à fossa ilíaca contralateral caso o doente venha a precisar de um subsequente transplante por perda do enxerto.^{21, 23, 24}

De acordo com o relatório anual da *Scientific registry of transplant receptors* (SRTR) que avalia os dados recolhidos pela *Organ Procurement and Transplant Network* (OPTN), a taxa de incidência de falha do enxerto pancreático nos primeiros 90 dias após TSRP foi de 7,2%, 6,1% e 6,1% em 2020, 2021 e 2022 respetivamente.²⁵

O relatório anual de 2022 constitui o terceiro documento onde foi usada a nova definição de falência do enxerto pancreático, que adiante se descreve.²⁶ A SRTR não relatava previamente a taxa de sobrevivência do enxerto por falta de uma definição universalmente usada de perda do mesmo. A perda do enxerto renal após TSRP é de 4,3%, 14,1% e 35,0% após 1, 5 e 10 anos, respetivamente. A mortalidade dos doentes ao fim de 1 ano de transplante é de 2,5% no transplante PAK, 1,3% no PTA e 3,7% no TSRP. A taxa de mortalidade em 10 anos nos doentes submetidos a transplante nos anos de 2012-13 foi de 22,1%, 17,6% e 23,7% para PAK, PTA e TSRP, respetivamente.²⁵

Segundo o *Council of Europe Transplant Newsletter*, foram realizados em Portugal, no ano de 2022, 25 transplantes pancreáticos e 495 transplantes renais. De salientar que, dos 25

transplantes pancreáticos realizados, apenas 1 foi usado isoladamente, enquanto que 24 foram transplantados na modalidade TSRP.

Em conformidade com os dados consultados da Unidade de Transplante Renal do CHUdSA, foi possível analisar as taxas de sobrevivência após TSRP até ao ano de 2021.

Tabela III. Sobrevivência após TSRP no CHUdSA. Dados até ao ano de 2021.

	1º ano	5º ano	10º ano	15º ano
Sobrevivência do doente	97%	94%	90%	79%
Sobrevivência do rim (censurada para a morte do doente)	97%	94%	85%	78%
Sobrevivência do pâncreas (censurada para a morte do doente)	88%	81%	75%	74%

O transplante simultâneo dos dois órgãos acarreta maiores riscos, estando estes maioritariamente associados a razões técnicas do transplante pancreático.^{27, 28}

Atualmente, alguns impedimentos foram minimizados, uma vez que o transplante de ambos os enxertos requer a mesma imunossupressão.⁸

O seguimento após o transplante pancreático envolve biópsias pancreáticas apenas quando necessárias, dado o carácter invasivo das mesmas.²⁹ No entanto, sobretudo no transplante de pâncreas isolado, é relatada a dificuldade em diagnosticar a rejeição, devido à ausência de marcadores de rejeição precoces. A ocorrência de hiperglicemia é uma manifestação tardia da perda de função endócrina, que traduz falência do enxerto. No TSRP, o rim funciona como órgão sentinela³⁰, havendo manifestações renais, como o aumento da creatinina sérica, que normalmente antecede as pancreáticas, permitindo suspeitar de rejeição de ambos os enxertos.³¹ No entanto, nem sempre as rejeições são síncronas nos dois órgãos.

Aquando a presença de alteração nos valores normais da creatinina sérica, lípase e/ou amílase, deverá ser investigada a causa dos mesmos.

Complicações e Fatores de risco

As principais complicações relacionadas à perda do enxerto pancreático devem-se a falha técnica, sendo esta entendida como a perda do órgão nos três primeiros meses após transplante. As principais razões que levam a perda do enxerto são frequentemente citadas como sendo: trombose vascular, pancreatite, infecção (peri-pancreática, da ferida cirúrgica ou intra-abdominal), fístula e hemorragia.^{16, 32, 33} A falha técnica não implica necessariamente um problema durante o procedimento cirúrgico, sendo que, na maioria dos casos de perda do enxerto, não é identificado um problema técnico direto. Falhas durante o procedimento cirúrgico, como adversidades na anastomose ou posicionamento incorreto dos enxertos vasculares, podem resultar em complicações graves que resultam na perda do enxerto ou mesmo morte do recetor.^{28, 34}

No entanto, existem fatores de risco que podem prever uma maior probabilidade de sucesso do procedimento. Estes fatores de risco podem estar associados ao dador, ao recetor ou às condições do órgão transplantado. A identificação dos fatores de risco é essencial, pois permite a criação de critérios para orientar a seleção de dadores e recetores.^{17, 33, 35}

Uma preocupação significativa no transplante de órgãos sólidos é a disponibilidade de *scores* confiáveis para prever a aceitação do transplante, uma vez que não é claro como integrar fatores de risco múltiplos num único modelo preditor de risco. Esta questão levou à criação de *scores* que combinam fatores relacionados ao dador, recetor e procedimento cirúrgico, que tentam prever a taxa de sucesso do transplante.

Os *scores* atualmente usados no transplante de pâncreas são o Pancreas Donor Risk Index (PDRI) e o Pre-Procurement-Pancreas-Suitability-Score (P-PASS).

O PDRI, desenvolvido por Axelrod *et al* em 2010, tenta estimar a taxa de aceitação do enxerto 1 ano após o transplante.^{36, 37} Este *score* utiliza dez variáveis do dador e uma do procedimento cirúrgico: Idade, Sexo, Índice de massa corporal (IMC), Altura, Creatinina sérica, Raça (Negra ou Asiática), Doação após morte cardíaca (DCD), Acidente vascular cerebral (AVC) e Tempo de isquemia. O PDRI foi concebido de forma a que o dador médio tenha um Índice de Risco de 1,0 (dador de 28 anos, sexo masculino, IMC 24kg/m², altura 173 cm, creatinina <2,5mg/dL, raça que não a negra ou asiática, causa de morte não relacionada a AVC, doação após morte não cardíaca e tempo de isquemia de 12h). Um Índice de Risco superior indica uma probabilidade mais elevada de falha do enxerto.

O P-PASS, criado em 2008 pelo *Eurotransplant Pancreas Advisory Committee*, prevê a aceitação ou perda do enxerto pancreático com base em parâmetros do dador: Idade, IMC, Sexo, Causa de morte, Duração da paragem cardíaca, Tempo de internamento, Sódio sérico, Amílase ou

Lípase sérica e Uso de Vasopressores (adrenalina ou dobutamina). No entanto, este *score* não prevê a sobrevida do enxerto pancreático. A *Eurotransplant International Foundation* recomenda que os enxertos de pâncreas de dadores com um P-PASS <17 devam ser considerados para transplante de órgãos, porque têm uma taxa de sucesso três vezes maior do que os enxertos com um P-PASS ≥17.³⁸

Diversos estudos aplicaram o PDRI e/ou o P-PASS a bases de dados de transplantes pancreáticos na população do seu país, tendo obtido conclusões díspares [Tabela IV]. Alguns países apresentaram valores médios de PDRI consideravelmente distintos, o que demonstra as diferenças demográficas entre populações, nomeadamente idade, altura, IMC e raça dos dadores. Os estudos são unânimes em indicar um número reduzido de dados que permita aplicar estes *scores* a transplantes de pâncreas PAK e PTA, uma vez que o TSRP constitui a modalidade de transplante mais usada.

Os autores são concordantes na ideia de que um dador não deve ser rejeitado com base apenas num PDRI elevado.

Tabela IV. Estudos onde foram aplicados o PDRI e/ou P-PASS à população de forma a tentar validar estes mesmos *scores*.

Artigo e país onde foram aplicados os <i>scores</i>	Conclusão relativamente à aplicabilidade dos <i>scores</i>	Número de transplantes	Datas abrangidas
Ayami MS <i>et al</i> , 2018 Alemanha ³⁹	Valores de PDRI >1,5 foram associados a resultados significativamente piores após o transplante.	322 (296 TSRP)	2002-2015
Salamanca-Bustos JJ <i>et al</i> , 2016 Espanha ⁴⁰	PDRI médio de 1.08. O PDRI não constitui um preditor de <i>outcomes</i> numa população de referência espanhola.	126 (126 TSRP)	2000-2015
Blok JJ <i>et al</i> , 2016 Holanda ⁴¹	Valores de PDRI ≥1,24 foram associados a resultados piores na sobrevida do enxerto. O P-PASS não tem valor preditivo na sobrevivência do enxerto pancreático.	349 (181 TSRP)	1984-2013
Kaku K <i>et al</i> , 2023 Japão ⁴²	PDRI médio de 2.01. O transplante de pâncreas de dadores com alto PDRI pode ser realizado com resultados aceitáveis como alternativa até que o número de dadores seja aumentado. O valor médio do PDRI diminui entre a primeira e segunda década do milénio, o que indica que os critérios de seleção dos dadores tornaram-se mais rigorosas ao longo do tempo.	371 (308 TSRP)	2001-2019
Kjosén G <i>et al</i> , 2022 Noruega ⁴³	O PDRI não constitui um preditor de resultados numa população de referência norueguesa.	334 (236 TSRP)	2000-2019
Smigielska K <i>et al</i> , 2018 Polónia ⁴⁴	PDRI médio de 0.96. P-PASS >18 pontos previu resultados significativamente inferiores. A PDRI não constitui um preditor de resultados numa população de referência polaca.	407 (380 TSRP)	1998-2015
Mittal S <i>et al</i> , 2015 Reino Unido ⁴⁵	O PDRI constitui uma ferramenta útil para estimar o <i>outcome</i> . No entanto, foram alcançados bons resultados com índices baixos e elevados, pelo que o seu impacto como preditor possa ser mínimo.	1021 (842 TSRP)	2004-2011

Em Portugal, um estudo realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central aplicou *softwares* desenvolvidos por *machine learning*, na tentativa de identificar preditores de risco no pré e pós-transplante, assim como algoritmos que pudessem prever a probabilidade de rejeição do enxerto pancreático. Foram identificadas 74 características clínicas, entre elas o PDRI. Estes algoritmos pretendem auxiliar na tomada de decisão da equipa de transplantação e também distinguir entre os doentes que devem ou não ser submetidos a biópsia, criando assim um plano de acompanhamento individualizado às características de cada recetor.⁴⁶

Perda do enxerto

Uma das dificuldades encontrada pelos investigadores para analisar e comparar os *outcomes* do TSRP é a inexistência de uma definição específica para categorizar e documentar a perda de enxerto pancreático, estando este critério definido pelos diferentes programas de transplantação.⁴⁷

A *United Network for Organ Sharing*, através do sistema TIEDI, apresentava três possíveis classificações quanto à funcionalidade do enxerto:

- *Funcionante*: O enxerto possui funcionalidade suficiente de forma a que o recetor não necessita de insulina ou antidiabéticos orais;
- *Parcialmente funcionante*: O recetor recebe alguma insulina, mas inferior a 50% da dose usada antes do transplante, e o peptídeo C está presente;
- *Perda do enxerto*: O enxerto falhou por completo e o recetor está dependente de insulino terapêutica ou antidiabéticos orais.

No entanto, estas definições apresentavam falhas que podiam comprometer a correta classificação, nomeadamente a duração e dose da insulina.

Alguns centros de transplantação consideravam falência do enxerto se ocorresse retorno à insulino terapêutica, enquanto outros consideravam falência apenas quando o uso de insulina era superior a um determinado valor. Foram ainda usados dados como a duração da insulino terapêutica, os níveis de peptídeo C e hemoglobina glicada (HbA1c).^{48, 49}

Em 2014, a OPTN implementou a definição de **Perda do enxerto pancreático** quando algum dos seguintes eventos ocorre: ⁴⁷

- O pâncreas do recetor é removido;
- O recetor regista-se novamente para receber um pâncreas;
- O recetor regista-se para transplante de ilhota após ter recebido o transplante de pâncreas;
- O recetor faz uso total de insulina superior ou igual a 0,5 U/kg/dia durante 90 dias consecutivos;
- O recetor falece.

Preditores de outcome precoce - Positivos

1. Do Dador

1.1. Causa de morte

A causa de morte do dador é referida como sendo um possível fator para aumentar o *pool* de órgãos disponíveis. A causa de morte do dador pode ser dividida em dois grupos:

- Morte cerebral, que pode resultar em “donation after brainstem death” (DBD);
- Morte cardíaca ou também chamado coração parado, que pode permitir “donation after cardiac death” (DCD).

Dentro das causas de morte cerebral temos as causas médicas, como a ocorrência de AVC, ou as causas traumáticas, como traumatismo crânio-encefálico. A morte cardíaca engloba as causas de paragem cardiocirculatória.

De acordo com o *Grupo Español de Trasplante de Páncreas* da *Organización Nacional de Trasplantes*, que publicou em 2018 o seu consenso sobre os critérios de seleção de dadores e recetores de transplante de pâncreas, relativamente ao grupo de dadores em morte cerebral de causa cerebrovascular (DBD), é essencial aprimorar fatores associados, como aterosclerose e hipertensão arterial, uma vez que estes influenciam negativamente o *outcome* do TSRP, visto que neste procedimento são usados os vasos do dador. Dadores que faleceram por traumatismo crânio-encefálico ou hemorragia intracraniana por rutura de aneurisma parecem estar relacionados com um melhor resultado.⁵⁰

Na Conferência Internacional de Maastricht em 1995, sobre dadores em paragem cardiocirculatória, foram identificadas quatro categorias de doentes, sendo adicionada a quinta classe em 2000, pelo grupo de Madrid. A classificação de Maastricht define as categorias de DCD de acordo com as circunstâncias da morte do dador:

Tempo de isquemia desconhecido, história clínica geralmente desconhecida - Dadores não controlados

- **Categoria I** - Morte à chegada: vítimas de acidente ou de paragem cardiocirculatória, encontradas mortas no local pela equipa de ressuscitação, não se sabendo em regra o tempo de isquemia quente, e transportadas para o hospital.
- **Categoria II** - Ressuscitação infrutífera: dadores que tiveram morte cardíaca súbita ou que apresentam lesões cerebrais catastróficas seguida de paragem cardiocirculatória, ocorridas no hospital ou no exterior deste. Sujeitos a manobras de ressuscitação sem êxito, declarada

a morte cardíaca súbita, sendo depois mantidas as manobras de ressuscitação e transportados até ao hospital.

Tempo de isquemia conhecido - Dadores controlados

- **Categoria III** - Doentes irreversíveis que aguardam paragem cardíaca: doentes em regra internados num Serviço de Medicina Intensiva, com doença de evolução irreversível. É suspenso o suporte de funções vitais e o doente é transportado para o bloco operatório, onde se aguarda que a paragem cardíaca ocorra nos 90 minutos seguintes.
- **Categoria IV** - Paragem após diagnóstico de morte cerebral: doentes que sofrem paragem cardíaca inesperada após ou durante o diagnóstico de morte cerebral.
- **Categoria V** - Morte por paragem cardíaca inesperada de doentes internados em serviços de medicina intensiva: Período de isquemia quente definido como o período entre a paragem cardíaca e o início da ressuscitação cardiocirculatória. Este é descrito como o período de isquemia quente absoluta, porque durante o processo de ressuscitação há um somatório de outros períodos de isquemia quente designados como relativos, cuja importância na viabilidade final do órgão será em função da forma melhor ou pior como foi realizada a ressuscitação.

Em Portugal, à semelhança de alguns países da Europa, a colheita de órgãos de dadores em paragem cardiocirculatória para transplante só é possível na Categoria II de Maastricht.

Nos últimos anos ocorreram avanços significativos nas técnicas de preservação de rins provenientes de situações de DCD, melhorando o resultado desses enxertos. No entanto, o uso de tais técnicas para a preservação do pâncreas é extremamente limitada e principalmente histórica.⁵¹ Estes dados parecem assentar nas preocupações sobre as sequelas que a isquemia possa causar no pâncreas, dado as características próprias deste órgão, nomeadamente o risco de trombose do enxerto pancreático.

As *guidelines* da *National Standards for Organ Retrieval from Deceased Donors* do Reino Unido sugerem não realizar a colheita do pâncreas se o tempo de isquemia quente for superior a 30 minutos.⁵²

Apesar do número limitado de procedimentos em condição de DCD, um estudo comparou 37 transplantes de dador em coração parado com 539 de dador após morte cerebral realizados no mesmo centro, demonstrando uma taxa de sobrevida semelhante entre ambos os grupos, assim como a taxa de sobrevivência do enxerto pancreático e renal.⁵³

O mesmo estudo corroborou o identificado por outros autores em estudos renais de que a função tardia do enxerto renal (DGF) estaria aumentada em enxertos de dador DCD, havendo maior necessidade de recorrer a diálise na primeira semana após o transplante. A creatinina sérica estava aumentada nas primeiras semanas, aproximando-se do valor da creatinina de recetores DBD ao fim de um mês. A DGF do enxerto renal não influenciou a sobrevida do recetor e enxerto, mas, no entanto, esteve associada a uma taxa superior de infeções do trato urinário.⁵³

A função tardia do enxerto é definida como uma manifestação de lesão renal aguda exclusiva do processo de transplantação. Os fatores de risco mais significativamente mencionados para a ocorrência de DGF são lesão renal aguda, idade avançada do dador, duração longa do tempo de isquemia fria e concentração sérica de creatinina elevada imediatamente antes da colheita do órgão.^{54, 55}

O diagnóstico de DGF é complexo e parece não ser totalmente unânime entre centros de transplantação. Na sua maioria, foi definida como a necessidade de recorrer a diálise dentro de sete dias após o transplante renal. Apesar de a DGF não ser a única causa de diálise na primeira semana após o transplante, esta definição permite facilitar a criação de estudos e análise epidemiológica dos diferentes centros de transplantação.^{56, 57}

A DGF do enxerto renal está associada a rejeição aguda e, havendo suspeita, é necessário recorrer a biópsia para descartar esta patologia, uma vez que alterações na creatinina não são valores laboratoriais úteis de quantificar em doentes com DGF.⁵⁶

A primeira meta-análise a comparar o resultado de transplantes de pâncreas após doação DCD e DBD reportou que os enxertos pancreáticos de dadores DCD eram mais propensos a desenvolver trombose vascular do enxerto. No entanto, esta ocorrência não afetou a sobrevivência do enxerto ou do recetor. A sobrevida do enxerto pancreático após 1 ano e a taxa de sobrevida dos recetores foi semelhante em recetores de pâncreas DCD e DBD.⁵⁸

Outros estudos concluíram que os enxertos pancreáticos de dadores DCD, usados em TSRP ou PTA, não estão associados a um risco significativamente diminuído na sobrevida do enxerto, necessidade de re-operação precoce ou taxas de rejeição aguda, podendo por isso aumentar o *pool* de dadores de órgãos.^{51, 58-60}

Assim, a DCD não deve ser a única característica para recusar um pâncreas para transplante, embora o acumular de vários fatores de risco nestes dadores deva ser evitado. Pâncreas adquiridos de dadores por DCD podem ser um método viável para aumentar o *pool* de dadores.

1.2. Compatibilidade de sexo

A compatibilidade de sexo é definida como transplante de um dador biologicamente masculino para um recetor biologicamente masculino (M → M) ou dador biologicamente feminino para um recetor biologicamente feminino (F → F).

Foi proposto que fatores hormonais e a presença de antígenos H-Y (antígeno de histocompatibilidade presente no cromossoma Y, que contém zonas de elevada imunogenicidade) podem levar a uma menor taxa de sucesso em transplantes de doentes com esta particularidade. Estes fatores apresentam um papel importante no transplante de células hematopoiéticas, onde os enxertos de dadores do sexo masculino em recetores femininos aumentam o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro.^{61, 62}

Alguns artigos relatam uma maior frequência de rejeição aguda em recetores de órgãos de dadores femininos.^{63, 64} Já os recetores masculinos de órgãos também masculinos parecem ser os que possuem menor risco de rejeição.^{65, 66} De salientar, no entanto, que estas diferenças foram notavelmente pequenas e, face aos dados disponíveis para a realização dos estudos, não foram possíveis de atribuir às diferenças hormonais ou à presença de antígeno H-Y.

Um estudo que analisou 452 TSRP realizados entre 1979 e 2017 verificou que a correspondência de sexo parece ter influenciado mais a sobrevivência dos recetores e dos enxertos em transplantes realizados antes de 1997. Esta observação pode ser explicada pelo facto de os protocolos de imunossupressão e técnicas cirúrgicas terem evoluído favoravelmente nas últimas décadas.⁶⁷

Considera-se assim que na era atual é seguro realizar TSRP com dadores e recetores de sexos diferentes.

2. Do Recetor

2.1. Drenagem da secreção exócrina

Uma das funções do pâncreas reside na sua capacidade de secretar enzimas tais como a amílase, lípase, tripsinogénio e nucleases, sendo a sua produção estimulada pela colecistoquinina e libertação pela secretina. Estas enzimas são conduzidas através do ducto pancreático no duodeno, permitindo neutralizar os ácidos que entram no intestino durante a refeição.⁶⁸

Na realização do TSRP, as secreções pancreáticas exócrinas podem ser drenadas pela via entérica (jejuno) ou via urinária (bexiga), sendo que esta última caiu em desuso.

A drenagem pela via urinária foi pela primeira vez desenvolvida na Universidade de Wisconsin e usada pela maioria dos centros de transplantação até ao final da década de 90.⁶⁹ A principal vantagem desta via incluía a capacidade de monitorizar a função do enxerto pancreático através da medição da amílase e lípase urinária, sendo que um declínio da amílase urinária era sugestivo de rejeição do enxerto de pâncreas. No entanto, esta abordagem apresentava maior número de complicações, nomeadamente cistite, depleção de volume secundária à perda de bicarbonato, pancreatite de refluxo e trombose venosa do enxerto.^{70, 71}

A drenagem entérica é um procedimento mais compatível com a fisiologia humana, acarretando menos riscos para o doente.⁷² A drenagem entérica está assim associada a menos complicações, hospitalizações e dias de internamento.⁷⁰

2.2. Derivação venosa

Durante o transplante pancreático existem duas abordagens diferentes para proceder à drenagem venosa. No método que recorre à drenagem venosa portal, a veia porta do dador é anastomosada à veia mesentérica superior, o que permite que ocorra uma primeira passagem da insulina pelo fígado. A técnica de drenagem venosa sistémica envolve a realização de anastomose vascular na veia cava inferior ou nas veias ilíacas comuns ou externas.⁷³

A maioria dos centros transplantadores opta pela drenagem sistémica, apesar da drenagem portal ser teoricamente mais fisiológica, uma vez que se postula que a ausência do efeito de primeira passagem pelo fígado na derivação sistémica possa resultar em hiperinsulinémia periférica e, conseqüentemente, num aumento do risco de aterosclerose.⁷³⁻⁷⁵

Diferentes estudos parecem discordar relativamente à pressuposta associação entre a realização de derivação portal e um aumento da frequência de complicações técnicas.^{73, 76, 77} As discrepâncias nestes estudos demonstram a dificuldade em avaliar fatores preditores num procedimento tão complexo como o TSRP, uma vez que, por exemplo, as condições em que ocorre o procedimento não são possíveis de mensurar e comparar entre os diversos estudos de centros consultados.

Algo mais concreto assenta no facto de a biópsia percutânea ser um procedimento frequentemente necessário para o diagnóstico de rejeição do enxerto. Nesta situação, a derivação portal, devido à localização médio-abdominal do enxerto drenado, dificulta a obtenção de uma biópsia percutânea adequada.^{73, 76} É de notar, no entanto, que em doentes obesos, onde o acesso à veia cava inferior distal e veia ilíaca possa ser tecnicamente difícil devido à profundidade dessas estruturas, ou em doentes com trombose da veia ilíaca relacionada a complicações de transplante renal anterior, a técnica cirúrgica de drenagem portal pode constituir uma opção útil.⁷⁸

Em abordagens cirúrgicas desafiantes deve ser tido em consideração as diferentes opções técnicas que possam ser benéficas face a necessidades específicas e individuais de cada doente.⁷⁷

Apesar da falta de estudos com amostras suficientemente significativas, e embora existam inúmeras variações nas técnicas cirúrgicas, é atualmente consensual a escolha de derivação venosa sistémica como primeira opção, sendo esta a mais frequentemente realizada.⁷⁵

2.3. Protocolos de imunossupressão

A perda imunológica do enxerto ainda é um problema atual no TSRP. A imunossupressão prevê seleccionar regimes que minimizem o risco de rejeição dos órgãos, sem aumentar substancialmente o risco de infeções oportunistas e malignidade.

Os recetores de TSRP requerem níveis mais altos de imunossupressão do que os de TR isolado, possivelmente relacionado ao aumento da imunogenicidade dos diferentes tecidos transplantados: pâncreas, duodeno e rim.⁷⁹

A generalidade dos centros opta por administrar uma terapêutica de indução com um agente depletor de anticorpos como a globulina anti-timocítica, que atua pela depleção de linfócitos T, ou anticorpos monoclonais contra o recetor da interleucina-2 como o basiliximab.^{80, 81}

Na terapêutica de manutenção é frequente o uso do inibidor da calcineurina tacrolimus e um agente antiproliferativo como o micofenolato de mofetil, estando estes associados a melhores

resultados a longo prazo, nomeadamente menores taxas de rejeição, de acordo com estudos publicados nas últimas duas décadas.^{17, 20, 80-82}

É teorizado que, quanto mais cedo forem atingidos os níveis terapêuticos de tacrolimus, maior o efeito preventivo de rejeição aguda. Assim, é sugerido que este seja iniciado antes ou simultaneamente ao transplante, em alternativa a aguardar pelo início da função dos enxertos.⁵⁶

O uso de corticoides é comum no transplante de órgãos sólidos devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, sendo a sua descontinuação ponderada, em alguns casos, entre o 6º e 12º mês pós-transplante.^{20, 35, 80}

Devido aos efeitos laterais destes fármacos, nomeadamente o risco cardiovascular que acarretam (hipertrigliceridémia e hipertensão), assim como osteoporose, necrose avascular e cataratas, a sua retirada ou minimização tem sido alvo de investigação.^{35, 83, 84} Um estudo que analisou 147 transplantes de pâncreas demonstrou que a retirada precoce dos corticoides (intervalo médio da retirada entre 15,2±8 meses) pode ser realizada com segurança em recetores de transplante de pâncreas mantidos em imunossupressão com tacrolimus.⁸⁵ Existem ainda protocolos com retirada precoce dos corticoides, com descontinuação na 1ª semana, que são infrequentes na Europa.

Assim, a descontinuação dos corticoides, quando possível, parece apresentar benefícios no controlo lipídico. Este método parece ter particular interesse nos recetores de TSRP, devido à possibilidade de evitar DM induzida pelas alterações metabólicas dos corticoides.

Apesar de os protocolos de imunossupressão mais comumente usados no TSRP serem usado há cerca de duas décadas sem significativas alterações, os mesmos permanecem eficazes e amplamente usados.

2.4. Painel de reatividade de anticorpos

O antígeno leucocitário humano (HLA) é um complexo de genes que codifica proteínas da superfície celular responsáveis por regular o sistema imunológico humano. Os anticorpos HLA são formados quando o sistema imunológico se depara com um material estranho que contém HLAs não próprios.⁸⁶ Níveis elevados de anticorpos HLA podem ser induzidos por transfusão de sangue, transplante de órgão sólido prévio ou gravidez.

Um doente é considerado sensibilizado quando possui anticorpos circulantes contra o HLA. A alta sensibilização é definida como um PRA superior a 85%.⁸⁷ Em doentes altamente sensibilizados, é recomendado a dessensibilização com anticorpos monoclonais anti-CD20, como o Rituximab, de forma a permitir um transplante mais seguro. Outros agentes, como imunoglobulina intravenosa, inibidores de proteassoma, cisteína protease e manipulação das citocinas envolvidas na ativação das células B, são estratégias de dessensibilização sugeridas como possivelmente promissoras, mas carecem de investigação.⁸⁸ Atualmente, nenhum país europeu possui um consenso nacional sobre o tratamento recomendado para doentes altamente sensibilizados.^{89, 90}

É referido que doentes altamente sensibilizados encontram-se mais tempo em lista de espera por um transplante.⁸⁹

A aparente escassez de órgãos disponíveis, nomeadamente pâncreas, dificulta a obtenção de uma alta correspondência do HLA entre dador e recetor.

Relativamente ao transplante renal, existem atualmente programas fechados de troca de enxertos entre doentes altamente sensibilizados, onde é feita uma troca bidirecional entre dois pares incompatíveis que trocam os seus dadores, de forma a que cada um obtenha um dador compatível. No entanto, esta prática é impossível no TSRP, uma vez que não é realizado transplante de pâncreas de dador vivo.

A influência da correspondência do HLA sobre o resultado a longo prazo do transplante renal isolado é reconhecida há vários anos, tendo sido demonstrado que um maior grau de correspondência do HLA do dador com o recetor tem um *outcome* benéfico. Este facto leva a que os programas de transplantação priorizem recetores com alto grau de correspondência.⁹¹

Tendo por base os estudos relativamente a transplantes renais isolados, seria de esperar que no TSRP a correspondência HLA fosse um fator de bom prognóstico. No entanto, vários estudos demonstraram não haver evidência de que uma maior correspondência HLA esteja associada a uma melhor sobrevida dos enxertos no TSRP.^{17, 82, 91} Ainda assim, estes estudos carecem de *follow-ups* mais longos e completos, que possam determinar as taxas de sobrevivência a longo prazo.

Assim, a atual ausência de benefícios demonstráveis leva a que apenas seja recomendado procurar a melhor compatibilidade HLA em recetores sensibilizados e de alto risco para rejeição no TSRP. É também recomendado que o painel de reatividade de anticorpos seja avaliado antes do transplante e possa ser aplicado um protocolo de imunossupressão adequado, em casos selecionados onde o mesmo seja benéfico.^{91, 92}

Preditores de outcome precoce - Negativos

3. Do Dador

3.1. IMC

A obesidade (IMC superior a 30 kg/m²) é um importante fator de risco para complicações pós-operatórias.^{50, 93} Os pâncreas de dadores obesos, assim como outros órgãos sólidos dos mesmos, apresentam infiltrados de gordura intra e periglangular, maior suscetibilidade à lesão isquémica e possuem maior incidência de trombose, pancreatite e infeções intra-abdominais. A gordura que recobre o órgão torna a sua anatomia mais difícil de discernir, o que se reflete na dificuldade de preparar e transplantar.³³

A obesidade do dador é considerada um dos fatores que contraindicam o uso do enxerto de pâncreas, nomeadamente devido ao risco de trombose vascular. Assim, parece aconselhável não aceitar um pâncreas de dador com IMC > 30 kg/m², principalmente se este estiver associado a outros fatores de risco.⁹⁴⁻⁹⁶

O pâncreas é um órgão de baixa pressão sanguínea. Os dadores de diminuto peso possuem vasos de menor calibre, o que aumenta o risco de trombose vascular. Atualmente, parece ser unânime o requisito mínimo de 30kg de massa corporal do dador no TSRP de adultos.⁹⁷

3.2. Idade

O aumento da idade do dador parece correlacionar-se de forma direta com o decréscimo da taxa de sucesso do enxerto. Alguns estudos indicam que uma idade do dador superior a 45 anos aparenta ter um impacto negativo no *outcome* do TSRP²⁰ e em determinados centros de referência são mesmo evitados pâncreas de dadores com mais de 50 anos, especialmente se a causa de morte for cardiovascular.³³

Um estudo retrospectivo que analisou 254 doentes submetidos a TSRP entre 2000 e 2021, no Centro Hospitalar Universitária de Santo António, conclui que dadores com idade igual ou superior a 40 anos estão associados a menor sobrevida do enxerto renal, mas a sobrevivência do enxerto pancreático e do recetor não apresentaram diferenças significativas, quando comparado com os dadores com menos de 40 anos.⁹⁸

Assim, diversos autores recomendam que doadores com mais de 55 anos não devem ser automaticamente descartados, mas sim avaliados individualmente, nomeadamente relativamente à presença ou não de outros fatores de risco que tornem o transplante desaconselhado.^{8, 96, 99, 100}

A utilização de doadores pediátricos (idade inferior a 18 anos) é pouco frequente, devido ao reduzido número de doadores nesta faixa etária. Estes órgãos parecem também constituir um maior desafio técnico, associando-se a um considerável número de complicações, nomeadamente trombose vascular, teoricamente atribuído ao tamanho dos vasos anastomosados.¹⁰¹

Ainda que escassos, alguns estudos demonstram resultados de transplante pancreático de doadores pediátricos equiparáveis a doadores adultos.^{102, 103} Um artigo que efetuou a revisão de 142 recetores de TSRP com origem em dador pediátrico, não encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência dos recetores de órgãos pediátricos em comparação com doadores adultos.¹⁰⁴ Sugere-se que sejam realizados mais estudos que incidam nesta temática.

3.3. Manutenção dos enxertos

O tempo de preservação de um órgão inclui o período de isquemia quente, isquemia fria e anastomose:

- Tempo de isquemia quente: período entre a paragem da circulação sanguínea do dador e o início da perfusão com a solução de preservação;
- Tempo de isquemia fria: período entre a perfusão e o restabelecimento do fluxo sanguíneo no recetor;
- Tempo de anastomose: definição atribuída ao momento cirúrgico entre a remoção do órgão do gelo até à reperfusão no recetor.

O pâncreas é um órgão altamente suscetível à isquemia, nomeadamente à isquemia quente, sendo ainda um dos órgãos abdominais mais vulneráveis a lesão.^{105, 106}

3.3.1. Tempo de isquemia quente

Como mencionado anteriormente, nos doadores de coração parado (DCD), os órgãos são sujeitos a um período de isquemia quente maior, o que é descrito como tendo um efeito negativo na qualidade dos órgãos, devido à depleção de fontes de energia intracelular e acumulação de metabólitos tóxicos.^{106, 107}

No entanto, a falta de consenso entre os diferentes centros de transplantação não permite que esteja definido, ou não seja conhecido, o momento em que a isquemia quente começa e por quanto tempo um órgão pode ser sustentado antes de se tornar irreversivelmente danificado.¹⁰⁸

Quando é conhecida a hora exata da paragem, o período de isquemia quente inicia-se após a assistolia do dador, terminando quando é iniciada a perfusão fria.⁶⁰ Uma pressão arterial inferior a 50mmHg ou saturação de oxigénio inferior a 70% é agora considerada mais fisiologicamente relevante do que a assistolia, levando ao conceito cada vez mais aceite de isquemia quente funcional.^{60, 106}

Em doentes cujo tempo de isquemia quente é conhecido e controlado (Maastricht III, IV e V), o enxerto pancreático pode ser usado se este não exceder os 30 minutos.⁶⁰ São ainda poucos os países que utilizam dadores DCD para transplante de pâncreas. Uma meta-análise concluiu que a sobrevida do enxerto de pâncreas após 1 ano para TSRP não diferiu entre DBD e DCD.⁵⁸ Os recetores de pâncreas DCD foram, no entanto, mais propensos a desenvolver trombose, resultando em uma maior taxa de re- operação. Apesar de ainda serem poucos os estudos nesta área, é sensato concluir que o tempo de extração seja um fator de risco relevante, devendo ser tomadas todas as precauções para que este seja o menor possível.⁶⁰

Em Portugal, só é concebível colher órgãos de dadores em paragem cardiocirculatória para transplante na Categoria II de Maastricht, o que impossibilita o conhecimento do tempo de isquemia quente, e limita a utilização destes órgãos.¹⁰⁹

De acordo com os dados de 2022 do *Council of Europe Transplant Newsletter*, a taxa de dadores DCD foi maior em Espanha, Reino Unido e França, com valores de 913, 646 e 235, respetivamente. Nos EUA, o número de DCD foi de 4778 dadores num total de 14905 dadores falecidos (correspondendo a 14,3%). Destes, 4716 estavam classificados como Classe III e 45 como Classe IV de Maastricht.

De salientar também que em Espanha, do total de dadores de órgãos em DCD disponíveis, 846 encontravam-se em Classe III de Maastricht.

Em Portugal, o número total de dadores falecidos em 2022 foi 318, com apenas 28 dadores em DCD (2.8% do total de dadores), correspondendo todos a classe II.

Assim, apesar de dados insuficientes quanto ao prognóstico dos transplantes acima mencionados, as condições dos mesmos, e a incapacidade de comparar objetivamente a qualidade e características dos programas de transplante de órgãos nos diversos países, parece ser notório que vários países apresentam um *pool* de órgãos disponíveis maior para transplante quando os mesmos permitem a doação de órgão de dadores DCD, nomeadamente na classe III.

3.3.2 Tempo de preservação dos enxertos

O período de isquemia fria está sujeito ao tempo que leva o transporte do órgão entre o dador e recetor.

O tempo de isquemia fria do pâncreas não deve ultrapassar as 12 horas, sendo assim um procedimento de carácter urgente.^{8, 73, 108} O tempo de preservação prolongado parece aumentar a incidência de trombose, fístula entérica^{33, 110} e aumento do tempo de internamento, o que potencia os riscos de infeção hospitalar e encargos financeiros.⁷²

Revelou-se um risco significativo de falência no enxerto quando o tempo de isquemia fria do pâncreas ultrapassou as 20 horas, comparativamente aos enxertos que foram usados em 8 a 12 horas.

Relativamente ao enxerto renal, os dados parecem ser semelhantes no que diz respeito à importância de minimizar o tempo de isquemia fria. Um tempo de isquemia fria superior a 24 horas está associado a risco superior a 30% de rejeição aguda.⁵⁶

Assim, centros de transplante devem priorizar a redução do tempo desde o momento da colheita.

3.3.3 Anastomose.

O tempo de realização das anastomoses no TSRP é ainda pouco estudado.¹¹¹

Considera-se atualmente que o tempo de anastomose do enxerto renal é um dos poucos fatores controláveis que afeta a incidência da DGF.⁵⁶ Um estudo retrospectivo de 424 transplantes renais na Austrália revelou que por cada minuto de incremento no tempo de anastomose, havia um aumento de 4% na incidência de DGF.¹¹¹

3.3.4. Aspeto do pâncreas

O aspeto do pâncreas deve ser minuciosamente examinado de forma a descartar órgãos com infiltrado de gordura significativo ou endurecidos.³³ Este passo é muito importante e determinante na aceitação, ou não, do enxerto.

A avaliação macroscópica inclui também a presença de sinais de pancreatite, edema glandular, hematomas, que inviabilizam a utilização do órgão.¹¹²

4. Do Recetor

4.1. Trombose vascular

A trombose venosa foi definida como a ausência de fluxo ou presença de trombo identificado em qualquer parte do enxerto na ultrassonografia. É a principal causa de falha técnica não imunológica no transplante pancreático e uma das causas mais comuns de re-operação precoce.^{20, 33, 113, 114}

O evento trombótico possui um caráter multifatorial, estando por si só os doentes com DM1 sujeitos a um estado de hipercoaguabilidade aumentado.¹¹⁵ Na DRC ocorre disfunção plaquetária, que contribui ainda mais para a ocorrência destes eventos.¹¹⁶ Fatores como o IMC do dador elevado e o tempo de isquemia fria prolongado também estão associados a maiores taxas de eventos trombóticos.³²

A trombose precoce do enxerto não parece estar relacionada a complicações da anastomose ou outros problemas técnicos, mas sim ao fluxo venoso relativamente baixo do pâncreas após o transplante. Este evento é ainda agravado pelo desenvolvimento de hipercoaguabilidade local e sistêmica, assim como edema pancreático após a reperfusão.^{32, 114}

A profilaxia varia conforme os centros de transplantação, sendo comumente utilizado um esquema que combina agentes antiplaquetários, com anticoagulação com enoxaparina, ou heparina intravenosa com base no tempo de tromboplastina parcial ativada¹¹⁷, ou varfarina.¹¹⁸⁻¹²⁰

O uso de anticoagulação acarreta também riscos de hemorragia, estando descritos alguns casos de hematomas, sangramento gastrointestinal e hematúria, o que sugere que o esquema deva ser individualizado às características do doente e respeitando a menor dose possível para o seu efeito profilático.^{117, 120}

Apesar dos riscos, permanece unânime que a aplicação de um protocolo de profilaxia de trombose em doentes submetidos a TSRP permite prevenir a ocorrência de trombose do pâncreas, re-operação e perda do enxerto.¹²¹⁻¹²³

4.2. Realização de diálise prévia

O transplante renal preemptivo (transplante antes do início da diálise) é considerado a forma ideal de transplante renal em doentes com DRC, apresentando melhor sobrevida do enxerto e do doente, em comparação com aqueles que recebem transplantes após um período de diálise. Os

doentes em diálise apresentam maior prevalência de doença arterial coronária e doença vascular periférica, o que parece explicar a elevada taxa de eventos cardiovasculares.¹²⁴⁻¹²⁸

A diálise prévia ao TSRP é considerada um fator de risco significativo na sobrevida do doente e enxertos, nomeadamente o enxerto renal, especialmente se a duração da diálise for superior a 12 meses^{127, 129, 130}

Assim, levanta-se a questão relativamente aos doentes com DM1 que aguardam diálise e que possuem um dador vivo apto - se deverão esperar por um TSRP ou realizar transplante de rim isolado.

A atual bibliografia sugere que o TSRP fornece uma maior sobrevida a longo prazo em comparação com transplante de LDK, uma vez que a TSRP permite também curar a diabetes.^{131, 132} No entanto, se a decisão de esperar por um TSRP for aceite, não se sabe o risco assumido pelo período de diálise antes do TSRP, em comparação com a realização imediata de transplante LDK antes ou logo após o início da diálise.¹³³ Um estudo procurou demonstrar esta hipótese e concluiu que, para o doente que ainda não está em diálise, o TSRP é equivalente, se não superior, ao transplante de LDK.¹³³ Esta questão deve ser investigada em maior detalhe, para garantir a decisão mais benéfica para o doente.

Foi também sugerido que a modalidade de diálise possa influenciar os resultados após TSRP.¹³⁴ Alguns estudos referem que a diálise peritoneal, em comparação com a hemodiálise, pode estar associada a taxas mais altas de trombose pancreática, infeções intra-abdominais e re- operação precoce após TSRP.^{126, 135, 136} Estas complicações parecem ser explicadas pelos episódios de peritonite, espessamento e fibrose peritoneal, que ocorrem com mais frequência nos indivíduos sujeitos a diálise peritoneal. Uma vez que o TSRP é um procedimento intraperitoneal, este pode ser negativamente afetado por patologias intra-abdominais prévias. Já a hemodiálise está associada a aterosclerose precoce e calcificação das artérias ilíacas, o que pode limitar o TSRP dado a necessidade de locais para realizar as anastomoses arteriais.

Em estudos mais recentes, a modalidade da diálise não parece influenciar significativamente a sobrevivência do enxerto pancreático ou renal em doentes com tempos de espera curtos, duração da diálise inferior a 4 anos ou cujo *score* KDPI de órgãos doados tenha sido baixo.^{66, 137-139}

Assim, independente da modalidade de diálise, é unânime que os candidatos aptos a TSRP devam ser referenciados o mais precocemente possível, de forma a minimizar os danos causados pelas técnicas de diálise.

4.3. IMC

O IMC é um fator de risco para doenças cardiovasculares e mortalidade na população em geral, tendo demonstrado contribuir para a morbidade pós-operatória.¹⁴⁰

É descrito que os recetores obesos experienciaram tempo de cirurgia superior a recetores com IMC normal (IMC 18,5–24,9 kg/m²), assim como obtiveram um valor superior de HbA1c nos 12 meses após o transplante. Os recetores obesos, e também aqueles abaixo do peso (IMC < 18,5 kg/m²), tiveram maior incidência de complicações no pós-operatório, nomeadamente infecciosas.¹⁴¹ Postula-se que recetores com IMC baixo se associem a desnutrição e menor competência imunológica.

Doentes obesos podem ter até 6 vezes mais propensão a desenvolver DM tipo 2 no período pós-operatório.^{140, 142} Outros estudos relataram ainda que os recetores obesos apresentam maior taxa de trombozes vasculares quando comparados com os grupos de IMC normal.^{33, 143, 144}

4.4. Raça

Um artigo Norte Americano relatou um risco maior de insuficiência renal tardia e perda do enxerto de pâncreas em doentes afro-americanos (AA) em comparação com doentes não-AA.¹⁴⁵ O mecanismo para tais achados parece ser desconhecido, mas alguns autores, que também se debruçaram sobre os mesmos achados, referem poder atribuir-se a menor compatibilidade HLA, reatividade imunológica superior e status socioeconómico mais baixo.^{37, 146}

Outros autores observaram que, em comparação com o número de doentes caucasianos diagnosticados com DM1 e submetidos a TSRP, o número de doentes AA submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico não reflete proporcionalmente a maior prevalência de DM1 nos indivíduos de raça negra. Este fenómeno parece estar relacionado em parte com diferenças no acesso aos serviços de saúde e pior rede de apoio social.¹⁴⁶

Assim, apesar de estes dados serem provenientes de análises realizadas na população dos EUA, todos os países devem procurar identificar e abordar desigualdades no acesso aos cuidados de saúde.

4.5. Doença coronária e doença vascular periférica

A DM é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da doença vascular periférica (DVP) que, associado a outras síndromes vasculares, como AVC e enfarte agudo

do miocárdio (EAM), representam uma das principais causas de morte em doentes submetidos a TSRP com enxertos funcionantes.^{147, 148}

As *guidelines* da *European Society of Cardiology*, relativamente às recomendações para o diagnóstico e tratamento da DVP, apresentam como fatores de risco: tabagismo, hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e DM. Os recetores candidatos a TSRP combinam facilmente vários destes fatores, nomeadamente DM, HTA e dislipidemia. As diretrizes salientam também as recomendações para uso de terapêutica anti-trombótica.¹⁴⁹

Nos doentes com DRC e doença arterial coronária obstrutiva, a revascularização pode atenuar os riscos cardiovasculares antes do processo de transplantação.^{150, 151}

Recomenda-se que candidatos a TSRP sejam sujeitos a uma avaliação rigorosa pré e pós-operatória dos riscos de doença cardiovascular, salientando aqueles possíveis de modificar ou prevenir.^{148, 152, 153}

4.6. Idade

Com o avanço nos tratamentos da DM e DRC, e atraso no desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, a idade dos doentes candidatos a TSRP aumentou.¹⁵⁴

Apesar disto, alguns centros de transplantação parecem excluir possíveis candidatos a TSRP com base na sua idade, sendo referido pelos mesmos um *cut-off* entre 45 a 50 anos. Aliado ao facto de o transplante apresentar riscos cirúrgicos e elevada complexidade, a existência de estudos que indicam a idade como fator de risco para eventos cardiovascular *major* após transplante de pâncreas, isolado ou associado ao transplante de rim, torna este tipo de procedimento menos equacionado em doentes mais velhos.^{15, 155}

No entanto, o risco de eventos cardiovasculares *major* não parece ser influenciado pela idade do doente, mas sim pelo tempo de evolução da sua DM e diagnóstico de doenças cardiovasculares prévias ao transplante.¹⁴⁹ Esta descoberta surge depois de vários estudos demonstrarem uma sobrevida do recetor e enxertos semelhante entre doentes mais velhos (≥ 50 anos) e mais jovens.^{142,}

156-158

Assim, o TSRP permanece um tratamento valioso em doentes com DM e DRC, mesmo que estes apresentem idade mais avançada. A idade não deve ser o único fator a excluir um candidato a TSRP.

5. Preditores de *outcome* tardio

A monitorização da rejeição é realizada com base em critérios clínicos e achados em biópsia. Estes critérios incluem aumento do nível da creatinina sérica acima do valor basal sustentada e sem outro fator causal (indicador de disfunção no enxerto renal), e a subida das enzimas pancreáticas que muitas vezes antecede a hiperglicemia ou necessidade de retorno ao uso de insulina (falência no enxerto pancreático).¹⁵⁹

As complicações relacionadas com o enxerto de pâncreas constituem a maior parte das complicações no período pós-operatório imediato, enquanto que os enxertos renais possuem complicações relevantes a longo prazo.¹⁶⁰

As principais causas de perda do enxerto precoce (<3 meses) são: trombose do enxerto, infeções intra-abdominais e pancreatite. Já as complicações tardias (≥ 3 meses após a cirurgia) são: rejeição crónica, infeção tardia e complicações vasculares.⁴⁸

5.1 Rejeição crónica

A rejeição crónica é a principal causa de falência do enxerto após 1 ano.⁸² Esta parece ocorrer devido a episódios recorrentes de rejeição aguda e posterior fibrose e atrofia. A correta seleção e aplicação do protocolo de imunossupressão, bem como o cumprimento escrupuloso por parte do doente, é essencial para prevenir a ocorrência destes eventos. A função pancreática deve também ser regularmente monitorizada e, se necessário, deverá ser feita biópsia do enxerto para confirmar o diagnóstico.^{48, 69}

Como a imunossupressão não impede a continuidade de alguma reatividade imunológica, uma vez que não se pretende uma imunossupressão completa, sob risco de morte de causas infecciosas, há uma progressão contínua desses fenómenos de rejeição crónica.

A arte da imunossupressão na transplantação está em encontrar o ponto de equilíbrio entre o controle da atividade imunológica o mais eficaz possível e ausência de complicações *major* de imunossupressão.

5.2. Infecção

As infecções são muito frequentes em recetores de transplantes, podendo a sua gravidade ou recorrência culminar na perda de função dos enxertos, sépsis e mesmo na morte do recetor¹⁶¹.

Foram descritos três períodos de tempo após o transplante com base na predominância e etiologia de certas infecções:^{48, 162}

- ⇒ No primeiro mês, as infecções mais frequentes são bacterianas;
- ⇒ Entre os 2 e 6 meses seguintes, a imunossupressão constitui o principal fator de risco. Os doentes adquirem sobretudo infecções oportunistas de novo ou reativação de infecções latentes. Salienta-se a infecção por Citomegalovírus (CMV), vírus herpes simplex tipo 6, hepatite B e C, Vírus Epstein-Barr (EBV), *Pneumocystis jirovecii* (PJP), *Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* e infecções fúngicas;
- ⇒ Após os 6 meses, é descrito que a maioria das infecções são adquiridas na comunidade, estando, no entanto, o doente em risco de reativação de doenças latentes ou infecções oportunistas.

É, assim, de fundamental importância a profilaxia pré, peri e pós-operatória em todos os doentes submetidos a TSRP.

5.2.1. Citomegalovírus:

A infecção por CMV constitui uma das infecções mais comuns nos indivíduos sujeitos a transplante de órgãos sólidos. Atualmente, recomenda-se a profilaxia com valganciclovir dado o elevado risco de infecção associado ao tipo de imunossupressão utilizada.^{48, 163}

5.2.2. *Pneumocystis jirovecii*:

A pneumonia por PJP é uma infecção fúngica oportunista observada em indivíduos imunocomprometidos. Atualmente, é administrada a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim nos 6 a 12 meses subsequentes ao transplante, o que permitiu reduzir a incidência de PJP na fase inicial de maior risco após o procedimento.

São fatores de risco para esta infecção a não realização de profilaxia ou interrupção prematura da mesma e a viremia por CMV.¹⁶⁴ A coexistência das duas infecções, PJP e CMV, é um indicador de imunossupressão excessiva.

5.2.3. Vírus BK:

O vírus BK (BKV) é altamente infeccioso, com transmissão geralmente por meio de secreções respiratórias.¹⁶⁵ Após a infecção inicial, o vírus aloja-se nas células renais, do trato urinário e hematopoiéticas, permanecendo latente ao longo da vida.^{166, 167} Acredita-se que a maior parte dos afetados sejam infectados na infância, com cerca de 70 a 90% dos adultos a possuírem anticorpos para o BKV.^{168, 169}

Em indivíduos imunocompetentes, este vírus permanece assintomático. No entanto, em doentes sob imunossupressão, como os transplantados, o vírus latente no rim torna-se reativo, causando destruição lítica das células do epitélio tubular renal. Esta destruição leva a acumulação de líquido tubular no compartimento intersticial, causando fibrose e atrofia, podendo culminar em nefropatia intersticial inflamatória – Nefropatia por BKV (NBKV).^{170, 171}

A biópsia do aloenxerto renal é a base para o diagnóstico de NBKV. Uma vez que este é um procedimento invasivo, pode ser feito um diagnóstico presumido com base na quantidade de cópias do vírus detetável no plasma ou urina.¹⁶⁷

As *guidelines* da *American Society of Transplantation* indicam que todos os recetores de transplante renal devem ser rastreados para BKPyV-DNAemia (presença do Poliomavírus BK no plasma) mensalmente durante 9 meses, e depois a cada 3 meses até 2 anos após o transplante.

A redução gradual da imunossupressão é recomendada em doentes com BKPyV-DNAemia elevada. A diminuição da imunossupressão também constitui a intervenção primária no tratamento desta patologia confirmada por biópsia.¹⁷²

Nenhuma terapêutica antiviral específica foi desenvolvida para tratar BKVAN. Assim, a abordagem precoce antes do desenvolvimento de dano histopatológico irreversível é essencial para garantir um prognóstico favorável.¹⁷¹

5.3. Doença cardiovascular

Os dados relativamente à mortalidade dos doentes submetidos a TSRP mostram uma alta incidência de doenças cardiovasculares, podendo a mortalidade alcançar os 25,3% aos 10 anos.⁴⁸

O TSRP, com foco na obtenção da euglicemia e correção da uremia, pode permitir a estagnação da progressão das complicações micro e macrovasculares provocadas pela DM e DRC. Porém, as lesões apresentadas por estes doentes previamente ao transplante ou mesmo adquiridas após o mesmo, tornam a comorbilidade cardiovascular um dos principais fatores de risco a longo prazo dos doentes transplantados.

É assim essencial que estes doentes sejam continuamente acompanhados de forma multidisciplinar, nas diversas especialidades, com o objetivo de reduzir e prevenir os fatores de risco para doença cardiovascular.

5.3.1. Pseudoaneurisma

Os pseudoaneurismas (PA) são uma complicação rara, ocorrendo por laceração ou rutura da parede arterial causada por trauma, infecção, vasculite, biópsia ou complicação resultante dos procedimentos vasculares necessários ao transplante. Os PA ocorrem com mais frequência nos locais de anastomose vascular. Os PA são uma das principais causas de hemorragia pancreática tardia, podendo culminar num sangramento fatal.⁴⁸

Como mencionado anteriormente, os doentes submetidos a TSRP são muitas vezes submetidos a biópsias renais e, por vezes, também pancreáticas, para avaliar disfunção dos mesmos. As biópsias podem levar a ocorrência de PA no parênquima biopsado e ocorrência de fístulas arteriovenosas.

É assim recomendado, não só a realização da biópsia de forma ecoguiada, como o controlo dos enxertos com eco-doppler pós-biópsia.^{48, 173, 174}

5.4. Malignidade

A doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) é uma complicação potencialmente fatal, sendo considerada a segunda causa mais comum de neoplasia em doentes transplantados independentemente do órgão enxertado.¹⁷⁵

A infecção por EBV, posteriormente ao transplante, é considerada um dos principais fatores de risco para adquirir esta patologia, além da imunossupressão farmacológica.^{176, 177}

De acordo com os dados do relatório de 2021 da OPTN/SRTR, a incidência de PTLD em recetores de TSRP foi de quase 2,5% quando o recetor era seronegativo para EBV, enquanto que se o mesmo fosse seropositivo, a percentagem era de cerca de 0,5% aos 5 anos pós-transplante.²⁶

Atualmente não existe ainda uma vacina contra o EBV em humanos, mas os avanços recentes na área tornam provável que a sua descoberta e implementação venha a beneficiar os doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos.¹⁷⁸

De salientar ainda que os recetores de órgãos transplantados apresentam maior risco global de neoplasias após o transplante, destacando-se os cancros de pele não melanocíticos, nomeadamente os carcinomas de células espinocelulares, devido à imunossupressão a que são sujeitos.¹⁷⁹ São relatados riscos de carcinoma de células espinocelulares superiores em doentes submetidos a TSRP comparativamente a TR isolado.^{179, 180}

Foram documentados vários fatores de risco não modificáveis para o desenvolvimento de cancro de pele, nomeadamente idade avançada, sexo masculino, raça caucasiana, malignidade pré-transplante e re-transplante.¹⁸⁰ No entanto, o fator de risco mais importante e possível de prevenir é a exposição solar.^{181, 182}

Assim, os doentes devem ser orientados sobre medidas de fotoproteção e sinais de alarme para cancro da pele.¹⁸²

5.5. Autoimunidade

A DM1 é uma doença autoimune caracterizada por infiltração de células linfocíticas nas ilhotas pancreáticas que causam a destruição de células beta, com consequente perda da secreção de insulina. A autoimunidade desta doença é caracterizada por uma componente celular (células T) e uma resposta humoral (autoanticorpos circulantes contra autoantígenos das células das ilhotas).^{183, 184}

Após o transplante, os autoanticorpos pancreáticos podem persistir, desaparecer ou reaparecer.^{35, 184} Apesar de incomum, a recorrência da autoimunidade culmina na perda do enxerto. Esta deve ser suspeitada quando surgem níveis elevados de glicemia em jejum e baixos níveis séricos de peptídeo C, sendo confirmada pela presença de autoanticorpos séricos e de insulite na biópsia.^{35, 183}

A positividade de novo destes autoanticorpos é um preditor aparentemente fiável do aparecimento de diabetes autoimune, podendo os autoanticorpos preceder a hiperglicemia, por vários meses ou anos. Por esta razão, os valores de autoanticorpos devem ser monitorizados periodicamente¹⁸⁵, principalmente o anti-GADA, que tende a ser o mais frequentemente positivo. Quando dois ou mais autoanticorpos se tornam positivos, a probabilidade de estarmos perante uma recidiva de diabetes autoimune aumenta.¹⁸⁶

Conclusão

Na era atual, as complicações da DM permanecem um desafio para a Medicina. Apesar da terapêutica farmacológica, alvo de constante investigação e evolução, a DM continua a ser a principal causa de DRC no mundo.

O transplante simultâneo rim-pâncreas melhora a qualidade de vida e sobrevivência dos doentes afetados, em comparação com o tratamento médico e outras opções de transplante atualmente disponíveis. Este procedimento permite tratar ambas as complicações: o transplante pancreático restaura a fonte endógena de insulina, estabilizando ou revertendo as complicações secundárias à DM1, enquanto que o transplante renal promove a resolução da uremia. Nas últimas décadas, esta modalidade cirúrgica sofreu progressos consideráveis, o que permitiu aumentar a sobrevida do enxerto e recetor.

Assim, a identificação e seleção de candidatos a TSRP deve ser considerada o mais rapidamente possível em doentes DM1 com DRC terminal.

Com a crescente escassez de órgãos para o número elevado de doentes em lista de espera, há uma tendência a expandir os critérios de aceitação do dador.

Quanto ao recetor, este deve ser avaliado de forma detalhada, uma vez que, apesar de possuir determinadas características desfavoráveis inerentes às patologias das quais é portador, estas podem ser diminuídas mediante uma correta avaliação e intervenção, como é o caso de alguns fatores de risco cardiovascular.

No entanto, não é claro como integrar preditores de risco múltiplos num único modelo e não existe, atualmente, um consenso universalmente aplicado sobre os critérios de inclusão e exclusão, de ambos os dadores e recetores.

Alguns *scores*, nomeadamente o PDRI e o P-PASS, foram criados de forma a facilitar a previsão da aceitação do enxerto. Vários estudos aplicaram estas fórmulas à sua população alvo, tendo-se verificado que nem sempre foram bem-sucedidos. Os diferentes autores são unânimes na ideia de que um dador não deve ser rejeitado com base apenas num valor elevado, mas sim avaliado individualmente.

O objetivo desta revisão foi comparar os fatores preditores do prognóstico atualmente identificados e sugeridos pela literatura, salientando os fatores positivos e negativos do dador e recetor. Foram ainda pormenorizados como estes fatores influenciam a sobrevida do recetor e dos enxertos, assim como as complicações do transplante mais comuns de ocorrerem e de que forma podem ser prevenidas.

Foram classificados como fatores “**Positivos**” os que parecem melhorar as probabilidades de bom *outcome*. Estas características podem ser usadas para aumentar o *pool* de órgãos.

Já os preditores “**Negativos**” parecem ter maior peso e influência desfavorável no TSRP, mas não devem ser encarados como critérios de exclusão sem que seja feita uma abordagem completa. Este conjunto de características deve ser alvo de maior atenção, avaliação e precauções, aquando a realização do *match* entre dador e respetivo recetor. Quanto aos preditores “**Tardios**”, estes remetem para situações importantes que devem continuar a ser monitorizadas e abordadas após o transplante.

Primeiramente, foi abordado de que forma os fatores propostos influenciavam teoricamente o TSRP. De seguida, foi exposto os diferentes resultados e conclusões da forma como estes parâmetros se refletiam nos *outcomes*. Foi também descrito como alguns dos fatores desfavoráveis podem ser alterados e monitorizados. Por fim, foi elaborada uma tabela resumo [Tabela V] com todos os fatores de prognóstico mencionados neste artigo.

Assim, a abordagem individualizada permite aumentar o *pool* de dadores, aumentar a sobrevida do dador e enxertos e diminuir o número de complicações.

Tabela V. Fatores preditores de prognóstico, propostos pela literatura consultada, de doentes submetidos a transplante simultâneo rim-pâncreas, salientando os fatores positivos e negativos relativos ao dador, recetor e prognóstico tardio.

Preditores de outcome		Fatores propostos pela bibliografia consultada	Conclusão retirada da revisão realizada	
Precoce	Positivo	Do Dador		
		Causa de morte	A utilização de enxertos pancreáticos de dadores DCD, em comparação com enxertos renais no mesmo tipo de dadores, permanece limitada. As sequelas provocadas pela isquemia no pâncreas de dador DCD aumenta o risco de trombose do enxerto. ⁵¹	Dadores que faleceram por traumatismo crânio-encefálico ou hemorragia intracraniana por rutura de aneurisma parecem estar relacionados com um melhor resultado do TSRP, face aos dadores falecidos devido a doença cerebrovascular. ⁵⁰ Enxertos pancreáticos de dador DCD não são uma contraindicação para TSRP. Apesar de poderem estar associados a mais complicações, nomeadamente trombose, órgãos de DCD parecem ter uma sobrevida do enxerto e recetor semelhante aos transplantes onde são usados órgãos de DBD. ^{51, 58-60}
		Compatibilidade de sexo	Fatores hormonais e a presença do antigénios H-Y podem levar a menor taxa de sucesso em transplantes com incompatibilidade de sexo. ^{61, 62}	É seguro, na era atual, com acesso a protocolos de imunossupressão adequados, realizar TSRP com dadores e recetores de sexos diferentes. ^{67, 187}
		Do Recetor		
		Drenagem de secreções exócrinas	A drenagem por via urinária foi proposta como uma forma de permitir a monitorização da função do enxerto pancreático através da medição da amílase e lípase urinaria. ⁶⁹	A drenagem entérica está associada a menos complicações, hospitalizações e dias de internamento, em comparação com a drenagem por via urinária. ⁷⁰⁻⁷²
		Derivação venosa	A ausência de efeito de primeira passagem pelo fígado na derivação sistémica pode resultar em hiperinsulinemia periférica e, conseqüentemente, aumento do risco de aterosclerose. ⁷³⁻⁷⁵	A derivação portal, devido à localização do enxerto drenado à veia porta, dificulta a obtenção de uma biópsia percutânea adequada, quando necessária. ^{73, 76} Em abordagens cirúrgicas desafiantes deve ser tido em consideração diferentes técnicas que possam ser benéficas, dadas as necessidades específicas e individuais de cada doente. ^{77, 78} É considerado benéfico a escolha de derivação venosa sistémica, que apresenta menor dificuldade técnica. ⁷⁵
		Protocolos de imunossupressão	Os recetores de TSRP requerem níveis mais altos de imunossupressão do que os de TR isolado. ⁷⁹ Os corticoides possuem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, apesar de possíveis riscos cardiovasculares devido às alterações metabólicas que provocam. ^{20, 35, 80}	Os protocolos atuais preconizam a indução imunológica com um agente depletor de anticorpos, como a globulina anti-timocítica, e o uso do inibidor da calcineurina tacrolimus ou um agente antiproliferativo como o micofenolato de mofetil na terapêutica de manutenção. ^{17, 20, 80-82} O uso precoce de tracolimus possui maior efeito preventivo de rejeição aguda. O atingimento antecipado de níveis terapêuticos deste fármaco é recomendado. ^{56, 85} A retirada de corticoides parece

				estar associada a melhores parâmetros metabólicos. Os efeitos laterais a longo prazo podem acarretar risco cardiovascular significativo assim como a possibilidade de DM induzida por corticoides.^{35, 83-85} Apesar de os protocolos de imunossupressão mais comumente usados no TSRP serem usados há cerca de duas décadas sem significativas alterações, os mesmos permanecem eficazes e amplamente usados.
		Painel de reatividade de anticorpos	A aparente escassez de órgãos disponíveis, nomeadamente pâncreas, dificulta a correspondência do HLA entre dador e recetor. A influência da correspondência do HLA sobre o resultado a longo prazo do transplante renal isolado é reconhecida: um maior grau de correspondência do HLA do dador com o recetor tem um <i>outcome</i> benéfico.⁹¹	Não foi encontrada evidência de que a correspondência HLA esteja associada a uma maior sobrevida do enxerto no TSRP.^{17, 82, 88, 89, 91} No entanto, a ausência de benefícios demonstráveis leva a que continue a ser recomendado a correspondência HLA em recetores sensibilizados e de alto risco para rejeição no TSRP.^{91, 92}
	Negativo	Do dador		
		IMC	A obesidade relaciona-se com complicações pós-operatórias devido às lesões causadas no pâncreas. A principal complicação identificada é trombose vascular.^{50, 93}	IMC superior a 30 kg/m2 parece contraindicar o uso do enxerto de pâncreas.⁹⁴⁻⁹⁶ O dador deve ter no mínimo 30kg de massa corporal.⁹⁷
		Idade	Dadores com mais de 50 anos de idade parecem correlacionar-se de forma direta com o decréscimo da taxa de sucesso do enxerto.^{20, 33} A utilização de dadores pediátricos de baixo peso é pouco frequente devido ao reduzido número de dadores nesta faixa etária.¹⁰¹	Dadores com mais de 55 anos não devem ser automaticamente descartados, mas sim avaliados individualmente, nomeadamente relativamente à presença ou não de outros fatores de risco que tornem o transplante desaconselhado.^{8, 96, 99, 100} Ainda que alguns artigos demonstrem resultados de transplante pancreático de dadores pediátricos equiparáveis a dadores adultos, sugere-se que sejam realizados mais estudos no <i>follow-up</i> de recetores de órgãos pediátricos, de forma a obter melhores recomendações.¹⁰²⁻¹⁰⁴
		Manutenção do enxerto pancreático	Nos dadores de coração parado, os órgãos são sujeitos a um período de isquemia quente, tendo um efeito negativo na qualidade dos órgãos, devido à depleção de fontes de energia intracelular e acumulação de metabolitos tóxicos.^{106, 107} O tempo isquemia fria do pâncreas deve ser o menor possível, pois o mesmo parece estar diretamente relacionado com a incidência de trombose e fístula entérica.³³	Em doentes cujo tempo de isquemia quente é conhecido e controlado (Maastricht III, IV e V), o enxerto pancreático pode ser usado se este tempo não for superior a 30 minutos.⁶⁰ Deve ser considerada a legalização da recolha de órgãos em dadores com tempo de isquemia conhecido (categoria III, IV e V) em países onde o mesmo ainda não se verifica, nomeadamente Portugal.¹⁰⁹ O tempo de isquemia fria não deve ultrapassar as 12 horas.^{33, 37, 72, 110} O tempo de anastomose deve ser minimizado e devem ser procurados fatores que possam ser modificáveis para o reduzir.^{56, 111} A avaliação do aspeto do pâncreas deve incluir a análise de infiltrados de gordura, sinais de pancreatite, edema glandular ou hematomas.^{33, 112}

Do recetor

Trombose vascular	A trombose vascular é a principal causa de falha técnica não imunológica no transplante pancreático. ^{20, 33, 113, 114}	A trombose vascular é um evento de carácter multifatorial, tanto do dador (fatores como o IMC) como do recetor (DM1 e DRC que predispõem a um estado de hipercoagulabilidade aumentado). ^{32, 114} A profilaxia mais usada é constituída por agentes antiplaquetários e anticoagulação com enoxaparina, ou heparina intravenosa com base no tempo de tromboplastina parcial ativada ou varfarina. ¹¹⁷⁻¹²⁰
Realização de diálise prévia	O transplante renal preemptivo (transplante antes do início da diálise) é considerado o modo ideal de transplante em doentes com DRC. ¹²⁴⁻¹²⁸ Alguns estudos referem que a diálise peritoneal, em comparação com a hemodiálise, pode estar associada a taxas mais altas de trombose pancreática, infeções intra-abdominais e relaparotomia precoce após TSRP. ^{126, 135, 136}	Doentes submetidos a TSRP apresentam menos complicações e melhores resultados a longo prazo, comparativamente a doentes que permanecem em diálise. ⁸⁻¹⁰ Em doentes que ainda não se encontram em diálise, o TSRP é equivalente, se não superior, ao transplante de LDK. ¹³¹⁻¹³³ A diálise no TSRP é considerada um risco significativo independente para a sobrevida do doente e enxertos, especialmente se a duração foi de 12 meses ou mais. ^{125, 130, 133} O tipo de diálise administrada (peritoneal ou hemodiálise) não parece influenciar o <i>outcome</i> . Os doentes com DM e DRC candidatos a TSRP devem ser referenciados antes de iniciarem tratamento de diálise. ^{64, 137-139}
IMC	Recetores obesos foram sujeitos a um tempo de cirurgia superior a recetores com IMC normal, assim como obtiveram um valor superior de HbA1c nos 12 meses após o transplante. ^{140, 142}	Um IMC do recetor superior a 30 kg/m2 está particularmente associado a maiores complicações cirúrgicas, bem como infeções e trombose vascular. ^{33, 143, 144}
Raça	Foram relatados risco de insuficiência renal tardia e perda enxerto de pâncreas em doentes AA comparação com doentes não-AA, nos EUA. ¹⁴⁵	A raça do recetor não parece afetar o <i>outcome</i> do TSRP. ^{37, 146} Deve procurar identificar-se e abordar desigualdades no acesso aos cuidados de saúde em doentes de minorias étnicas.
Doença coronária e doença vascular periférica	O diagnóstico de doença arterial coronária previamente à cirurgia está relacionado com a diminuição da sobrevida do doente e dos enxertos. ^{188, 189}	Nos doentes com DRC e doença arterial coronária obstrutiva, a revascularização atenua os riscos cardiovasculares antes do processo de transplantação. ^{150, 151} Recomenda-se que candidatos a TSRP sejam sujeitos a uma avaliação rigorosa pré e pós-operatória dos riscos de doença cardiovascular, salientando aqueles possíveis de modificar ou prevenir. ^{148, 152, 153}
Idade	Alguns centros excluem candidatos a TSRP com base na sua idade, sendo referido <i>cut-off</i> entre 45 a 50 anos. ^{112, 155}	O risco de eventos cardiovasculares <i>major</i> não parece ser influenciado pela idade do doente, mas sim pelo tempo de evolução da sua DM e diagnóstico de doenças cardiovasculares prévias. ¹⁴⁹ O TSRP permanece um tratamento valioso em doentes com DM e DRC, mesmo que estes apresentem idade mais avançada, pelo que os mesmos não devem ser excluídos com base apenas no fator idade. ^{142, 156-158}

Tardio	Rejeição crónica	A rejeição crónica é a principal causa de falência do enxerto após 1 ano. ⁸²	A correta escolha e aplicação dos protocolos de imunossupressão é essencial para prevenir a ocorrência destes eventos. A função pancreática deve também ser regularmente monitorizada e, se necessário, deverá ser feita biópsia para confirmar o diagnóstico. ^{48, 69} Deve procurar encontrar-se o ponto de equilíbrio entre o controle da atividade imunológica o mais eficaz possível e ausência de complicações <i>major</i> de imunossupressão.
	Infeção	As infeções são muito frequentes, podendo a sua gravidade culminar na perda de função dos enxertos, sépsis e mesmo na morte do recetor. ^{48, 162} O BKV é responsável por causar nefropatia intersticial inflamatória. ^{170, 171}	A coexistência das duas infeções, <i>Pneumocystis</i> e CMV, é um indicador de imunossupressão excessiva. Deve ser aplicada profilaxia em todos os doentes submetidos a TSRP: - CMV: Profilaxia com valganciclovir. ^{48, 163} - PJP: Sulfametoxazol-trimetoprim nos 6 a 12 meses subsequentes à cirurgia. ¹⁶⁴ - BKV: Rastrear, através de técnicas de PCR de urina ou plasma, todos os recetores de transplante mensalmente durante 9 meses, e depois a cada 3 meses até 2 anos pós-transplante. Se viremia elevada, deve ser reduzida a imunossupressão, tendo em conta os riscos imunológicos do doente, a carga viral e o grau de comprometimento renal. ^{172, 181, 190-193}
	Doença cardiovascular	É relatada uma alta taxa de doenças cardiovasculares em doentes submetidos a TSRP. ⁴⁸ Os pseudoaneurismas são uma das principais causas de hemorragia pancreática tardia, podendo levar a um sangramento fatal. ^{48, 173, 174}	Reforçar a importância do acompanhamento multidisciplinar dos submetidos a TSRP, nomeadamente nas áreas da doença cardiovascular. As biópsias, quando necessárias, devem ser ecoguiadas e os enxertos posteriormente avaliados por eco-doppler, de forma a prevenir e diagnosticar PA. ^{173, 174, 194, 195}
	Malignidade	A PTLD é uma complicação potencialmente fatal, sendo considerada a segunda causa mais comum de neoplasia em doentes transplantados, independentemente do órgão enxertado. ¹⁷⁵ Os recetores de órgãos apresentam maior risco de neoplasias após o transplante, destacando-se os cancros de pele não melanocíticos. ^{179, 180}	A infeção por EBV, posteriormente ao transplante, é considerada um dos principais fatores de risco para adquirir PTLD, além da imunossupressão farmacológica. ^{176, 177} Os doentes submetidos a TSRP devem ser informados relativamente ao risco a que estão sujeitos para cancro de pele não melanocítico e orientados sobre medidas de fotoproteção. ^{180, 182}
	Autoimunidade	Apesar de incomum, a recorrência da autoimunidade após o TSRP culmina na perda do enxerto pancreático. ^{35, 184}	Quando surgem níveis elevados de glicemia em jejum e baixos níveis séricos de peptídeo C, deve suspeitar-se da presença de autoimunidade pancreática, sendo confirmada pela presença de autoanticorpos séricos e de insulite na biópsia do enxerto. ^{35, 185, 186} Os valores de autoanticorpos devem ser monitorizados rotineiramente, principalmente o anti-GADA. ^{185, 186}

Referências:

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. Epub 2021/12/10. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107-11. Epub 2020/03/17. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PubMed PMID: 32175717;
3. Donate-Correa J, Luis-Rodriguez D, Martin-Nunez E, Tagua VG, Hernandez-Carballo C, Ferri C, et al. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med.* 2020;9(2). Epub 20200207. doi: 10.3390/jcm9020458.
4. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
5. Wai PY, Sollinger HW. Long-term outcomes after simultaneous pancreas-kidney transplant. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(1):128-34. doi: 10.1097/MOT.0b013e328341b0b5.
6. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, Kleinclauss C, Gruessner RW, Matas AJ, et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant.* 2009;23(4):437-46. Epub 20090602. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.00998.x.
7. Huang E, Wiseman A, Okumura S, Kuo HT, Bunnapradist S. Outcomes of preemptive kidney with or without subsequent pancreas transplant compared with preemptive simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Transplantation.* 2011;92(10):1115-22. doi: 10.1097/TP.0b013e31823328a6.
8. Boggi U, Vistoli F, Andres A, Arbogast HP, Badet L, Baronti W, et al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II - recommendations. *Am J Transplant.* 2021;21 Suppl 3(Suppl 3):17-59. Epub 20210729. doi: 10.1111/ajt.16750.
9. Ventura-Aguilar P, Ruiz JC, Sequeira P, Dominguez-Gil B, en nombre del Grupo Espanol de Estudio del Trasplante de P. Kidney-pancreas transplantation - An excellent treatment alternative for the patient with insulin-dependent diabetes and advanced chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2023. Epub 20230831. doi: 10.1016/j.nefro.2022.06.009.
10. Lentine KL, Alhamad T, Cheungpasitporn W, Tan JC, Chang SH, Cooper M, et al. Impact of Functional Status on Outcomes of Simultaneous Pancreas-kidney Transplantation: Risks and Opportunities for Patient Benefit. *Transplant Direct.* 2020;6(9):e599. Epub 20200821. doi: 10.1097/TXD.0000000000001043.
11. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE, American Diabetes A. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(4):935. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc06-9908.
12. Cayabyab F, Nih LR, Yoshihara E. Advances in Pancreatic Islet Transplantation Sites for the Treatment of Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:732431. Epub 20210913. doi: 10.3389/fendo.2021.732431.
13. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):464-70. doi: 10.1053/ajkd.2003.50057..
14. Casanova D, en nombre de Grupo Espanol de Trasplante de P. Pancreas transplantation: 50 years of experience. *Cir Esp.* 2017;95(5):254-60. Epub 20170605. doi: 10.1016/j.ciresp.2017.02.005.

15. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001;233(4):463-501. doi: 10.1097/0000658-200104000-00003.
16. Meirelles Junior RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(2):305-9. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3163.
17. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg.* 1998;228(3):284-96. doi: 10.1097/0000658-199809000-00002.
18. Bastos M, Campos MV, Baptista C, Alves R, Bastos C, Mota A, et al. [Pancreas transplantation]. *Acta Med Port.* 2004;17(1):100-5. Epub 2005/01/08. PubMed PMID: 15636734.
19. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Pietrabissa A, Costa A, et al. A simplified technique for the en bloc procurement of abdominal organs that is suitable for pancreas and small-bowel transplantation. *Surgery.* 2004;135(6):629-41. doi: 10.1016/j.surg.2003.10.011.
20. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2011;8(1):6-16. Epub 20110510. doi: 10.1900/RDS.2011.8.6.
21. Scalea JR, Cooper M. Current concepts in the simultaneous transplantation of kidney and pancreas. *J Intensive Care Med.* 2012;27(4):199-206. Epub 20110516. doi: 10.1177/0885066610396813.
22. Boggi U, Amorese G, Marchetti P, Mosca F. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations. *Clin Transplant.* 2011;25(1):4-12. Epub 20101216. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01381.x.
23. Ming CS, Chen ZH. Progress in pancreas transplantation and combined pancreas-kidney transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6(1):17-23.
24. Odorico JS, Pirsch JD, Becker YT, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Werwinski C, et al. Results of solitary pancreas transplantation with enteric drainage: is there a benefit from monitoring urinary amylase levels? *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1700. doi: 10.1016/s0041-1345(00)02648-8.
25. Kandaswamy R, Stock PG, Miller JM, Booker SE, White J, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Pancreas. *American Journal of Transplantation.* 2024;24(2):119-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.01.013>.
26. Kandaswamy R, Stock PG, Miller JM, White J, Booker SE, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2023;23(2 Suppl 1):S121-S77. Epub 2023/05/03. doi: 10.1016/j.ajt.2023.02.005.
27. Klassen DK, Hoen-Saric EW, Weir MR, Papadimitriou JC, Drachenberg CB, Johnson L, et al. Isolated pancreas rejection in combined kidney pancreas transplantation. *Transplantation.* 1996;61(6):974-7. doi: 10.1097/00007890-199603270-00024.
28. Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Storozhev RV, Anisimov YA. Surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single-center experience. *Asian J Surg.* 2016;39(4):232-7. Epub 20160205. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.11.003.
29. Fehrenbach U, Thiel R, Bady PD, Auer TA, Kahl A, Geisel D, et al. CT fluoroscopy-guided pancreas transplant biopsies: a retrospective evaluation of predictors of complications and success rates. *Transpl Int.* 2021;34(5):855-64. Epub 20210313. doi: 10.1111/tri.13849.
30. Silva MdLSSMd. Transplante duplo de rim e pâncreas: evolução clínica e metabólica e significado da expressão de autoimunidade antiilhotas pancreáticas [Dissertation]. [Porto]: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; 2014. 302p. Doctor of Medical Science.
31. Malaise J, Arbogast H, Illner WD, Tarabichi A, Dieterle C, Landgraf R, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: analysis of rejection. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2856-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.05.027.

32. Sharda B, Jay CL, Gurung K, Harriman D, Gurram V, Farney AC, et al. Improved surgical outcomes following simultaneous pancreas-kidney transplantation in the contemporary era. *Clin Transplant*. 2022;36(11):e14792. Epub 20220908. doi: 10.1111/ctr.14792.
33. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors--a multivariate analysis. *Transplantation*. 2004;78(8):1188-92. doi: 10.1097/01.tp.0000137198.09182.a2.
34. Vistoli F, Kauffmann EF, Boggi U. Pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021;26(4):381-9. doi: 10.1097/MOT.0000000000000900.
35. Martins L, Malheiro J, Henriques AC, Dias L, Dore J, Oliveira F, et al. Pancreas-kidney transplantation and the evolution of pancreatic autoantibodies. *Transplant Proc*. 2009;41(3):913-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.01.068.
36. Ang KL, Asderakis A, Ilham MA, Elker D, Zaidi A, Ablorsu E, et al. Pancreas Donor Risk Index and Preprocurement Pancreas Suitability Score for Prediction of Pancreas Transplant Outcomes. *Exp Clin Transplant*. 2021;19(11):1197-203. doi: 10.6002/ect.2021.0263.
37. Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am J Transplant*. 2010;10(4):837-45. Epub 20100201. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02996.x.
38. Wullstein C, Woeste G, de Vries E, Persijn GG, Bechstein WO. Acceptance criteria of pancreas grafts: how do surgeons decide in Europe? *Transplant Proc*. 2005;37(2):1259-61. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.12.146.
39. Ayami MS, Grzella S, Kykalos S, Viebahn R, Schenker P. Pancreas Donor Risk Index but Not Pre-Procurement Pancreas Allocation Suitability Score Predicts Pancreas Graft Survival: A Cohort Study from a Large German Pancreas Transplantation Center. *Ann Transplant*. 2018;23:434-41. Epub 20180626. doi: 10.12659/AOT.910014.
40. Salamanca-Bustos JJ, Campos-Hernandez JP, Sanchez-Hidalgo JM, Arjona-Sanchez A, Sanchez-Gonzalez A, Arenas-Bonilla AJ, et al. Validation of the Pancreatic Donor Risk Index in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Performed in Cordoba Hospital From 2000 to 2015. *Transplant Proc*. 2016;48(9):3037-9. Epub 2016/12/10. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.07.049.
41. Blok JJ, Kopp WH, Verhagen MJ, Schaapherder AF, de Fijter JW, Putter H, et al. The Value of PDRI and P-PASS as Predictors of Outcome After Pancreas Transplantation in a Large European Pancreas Transplantation Center. *Pancreas*. 2016;45(3):331-6. Epub 2015/10/17. doi: 10.1097/MPA.0000000000000485.
42. Kaku K, Okabe Y, Kubo S, Sato Y, Mei T, Noguchi H, et al. Utilization of the Pancreas From Donors With an Extremely High Pancreas Donor Risk Index: Report of the National Registry of Pancreas Transplantation. *Transpl Int*. 2023;36:11132. Epub 2023/06/02. doi: 10.3389/ti.2023.11132.
43. Kjosén G, Horneland R, Nordheim E, Aandahl EM, Line PD, Rydenfelt K, et al. Validating the US pancreas donor risk index in a Norwegian population, a retrospective observational study. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(3):345-51. Epub 20220207. doi: 10.1080/00365521.2021.2012590.
44. Smigielska K, Skrzypek P, Czerwinski J, Michalak G, Durlík M, Grochowicki T, et al. Usefulness of Pancreas Donor Risk Index and Pre-Procurement Pancreas Allocation Suitability Score: Results of the Polish National Study. *Ann Transplant*. 2018;23:360-3. Epub 2018/05/26. doi: 10.12659/AOT.909654.
45. Mittal S, Lee FJ, Bradbury L, Collett D, Reddy S, Sinha S, et al. Validation of the Pancreas Donor Risk Index for use in a UK population. *Transpl Int*. 2015;28(9):1028-33. doi: 10.1111/tri.12563.
46. Vigia E, Ramalhete L, Ribeiro R, Barros I, Chumbinho B, Filipe E, et al. Pancreas Rejection in the Artificial Intelligence Era: New Tool for Signal Patients at Risk. *J Pers Med*. 2023;13(7). Epub 2023/07/29. doi: 10.3390/jpm13071071.
47. Definition of Pancreas Graft Failure. Accessed January 5, 2024. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1572/policynotice_20150701_pancreas.pdf

48. Maupoey Ibanez J, Bosca Robledo A, Lopez-Andujar R. Late complications of pancreas transplant. *World J Transplant.* 2020;10(12):404-14. doi: 10.5500/wjt.v10.i12.404.
49. Rickels MR, Stock PG, de Koning EJP, Piemonti L, Pratschke J, Alejandro R, et al. Defining outcomes for beta-cell replacement therapy in the treatment of diabetes: a consensus report on the Igls criteria from the IPITA/EPITA opinion leaders workshop. *Transpl Int.* 2018;31(4):343-52. doi: 10.1111/tri.13138.
50. Munoz-Bellvis L, Lopez-Sanchez J. Donor risk factors in pancreas transplantation. *World J Transplant.* 2020;10(12):372-80. doi: 10.5500/wjt.v10.i12.372.
51. Barlow AD, Hosgood SA, Nicholson ML. Current state of pancreas preservation and implications for DCD pancreas transplantation. *Transplantation.* 2013;95(12):1419-24. doi: 10.1097/TP.0b013e318285558f.
52. National Standards for Organ Retrieval from Deceased Donors 2021. Accessed December 17, 2023. <https://www.odt.nhs.uk/odt-structures-and-standards/clinical-leadership/retrieval-advisory-group/>
53. Fernandez LA, Di Carlo A, Odorico JS, Levenson GE, Shames BD, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation from donation after cardiac death: successful long-term outcomes. *Ann Surg.* 2005;242(5):716-23. doi: 10.1097/01.sla.0000186175.84788.50.
54. Melih KV, Boynuegri B, Mustafa C, Nilgun A. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2019;51(4):1096-100. Epub 20190222. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.02.013.
55. Swanson KJ, Muth B, Aziz F, Garg N, Mohamed M, Bloom M, et al. Kidney delayed graft function after combined kidney-solid organ transplantation: A review. *Transplant Rev (Orlando).* 2022;36(3):100707. Epub 20220521. doi: 10.1016/j.trre.2022.100707.
56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
57. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279-96. Epub 20110919. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x.
58. van Loo ES, Krikke C, Hofker HS, Berger SP, Leuvenink HG, Pol RA. Outcome of pancreas transplantation from donation after circulatory death compared to donation after brain death. *Pancreatology.* 2017;17(1):13-8. Epub 20161107. doi: 10.1016/j.pan.2016.11.002.
59. Siskind E, Akerman M, Maloney C, Huntoon K, Alex A, Siskind T, et al. Pancreas transplantation from donors after cardiac death: an update of the UNOS database. *Pancreas.* 2014;43(4):544-7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000084.
60. Leemkuil M, Leuvenink HGD, Pol RA. Pancreas Transplantation from Donors after Circulatory Death: an Irrational Reluctance? *Curr Diab Rep.* 2019;19(11):129. Epub 20191118. doi: 10.1007/s11892-019-1238-y.
61. Kim SJ, Gill JS. H-Y incompatibility predicts short-term outcomes for kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2025-33. Epub 20090618. doi: 10.1681/ASN.2008101110.
62. Li Z, Mei S, Xiang J, Zhou J, Zhang Q, Yan S, et al. Influence of donor-recipient sex mismatch on long-term survival of pancreatic grafts. *Sci Rep.* 2016;6:29298. Epub 20160712. doi: 10.1038/srep29298.
63. Colling C, Stevens RB, Lyden E, Lane J, Mack-Shipman L, Wrenshall L, et al. Greater early pancreas graft loss in women compared with men after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2005;19(2):158-61. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00236.x.
64. Coffman D, Jay CL, Sharda B, Garner M, Farney AC, Orlando G, et al. Influence of donor and recipient sex on outcomes following simultaneous pancreas-kidney transplantation in the new millennium: Single-center experience and review of the literature. *Clin Transplant.* 2023;37(1):e14864. Epub 20221207. doi: 10.1111/ctr.14864.
65. Schaffer M, Bartmann V, Wunsch A, Traska T, Schenker P, Michalski S, et al. [Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Influence of donor and recipient gender]. *Chirurg.* 2007;78(10):928-35. doi: 10.1007/s00104-007-1362-0.

66. Coffman D, Jay CL, McCracken E, Sharda B, Garner M, Webb C, et al. Does dialysis modality or duration influence outcomes in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients? Single center experience and review of the literature. *Clin Transplant*. 2023;37(6):e15009. Epub 20230511. doi: 10.1111/ctr.15009.
67. Messner F, Etra JW, Haugen CE, Bosmuller C, Maglione M, Hackl H, et al. Sex matching does not impact the outcome after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(11):e13717. Epub 20191004. doi: 10.1111/ctr.13717.
68. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(10):1966-73. Epub 20200907. doi: 10.1007/s00125-020-05203-7.
69. Shih MS, Shyr BU, Shyr BS, Chen SC, Shyr YM, Wang SE. Pancreas transplant with enteric drainage at a single institute in Asia. *Asian J Surg*. 2022;45(1):412-8. Epub 20210804. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.07.028.
70. Monroy-Cuadros M, Salazar A, Yilmaz S, McLaughlin K. Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):483-7. Epub 20051111. doi: 10.1093/ndt/gfi252.
71. El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F. Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium. *World J Transplant*. 2016;6(2):255-71. doi: 10.5500/wjt.v6.i2.255.
72. Mei S, Huang Z, Dong Y, Chen Z, Xiang J, Zhou J, et al. Pancreas preservation time as a predictor of prolonged hospital stay after pancreas transplantation. *J Int Med Res*. 2021;49(2):300060520987059. doi: 10.1177/0300060520987059.
73. Siskind E, Amodu L, Liu C, Akerman M, Stodghill J, Wali R, et al. A comparison of portal venous versus systemic venous drainage in pancreas transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019;21(2):195-203. Epub 20180828. doi: 10.1016/j.hpb.2018.07.018.
74. Cattral MS, Bigam DL, Hemming AW, Carpentier A, Greig PD, Wright E, et al. Portal venous and enteric exocrine drainage versus systemic venous and bladder exocrine drainage of pancreas grafts: clinical outcome of 40 consecutive transplant recipients. *Ann Surg*. 2000;232(5):688-95. doi: 10.1097/0000658-200011000-00011.
75. Sa JR, Gonzalez AM, Melaragno CS, Saitovich D, Franco DR, Rangel EB, et al. [Pancreas and islet transplantation in patients with diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):355-66. doi: 10.1590/s0004-27302008000200024.
76. Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, Aslani N, McGilvray ID, et al. Portal venous versus systemic venous drainage of pancreas grafts: impact on long-term results. *Am J Transplant*. 2012;12(1):226-32. Epub 20111104. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03756.x.
77. Rogers J, Farney AC, Orlando G, Farooq U, Al-Shraideh Y, Stratta RJ. Pancreas transplantation with portal venous drainage with an emphasis on technical aspects. *Clin Transplant*. 2014;28(1):16-26. Epub 20131108. doi: 10.1111/ctr.12275.
78. Barbas AS, Al-Adra DP, Goldaracena N, Dib MJ, Selzner M, Sapisochin G, et al. Pancreas Transplantation With Portal-Enteric Drainage for Patients With Endocrine and Exocrine Insufficiency From Extensive Pancreatic Resection. *Transplant Direct*. 2017;3(9):e203. Epub 20170809. doi: 10.1097/TXD.0000000000000721.
79. Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(1):94-102. doi: 10.1097/MOT.0000000000000146.
80. Kandaswamy R, Stock PG, Skeans MA, Gustafson SK, Sleeman EF, Wainright JL, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 1:47-72. doi: 10.1111/ajt.12020.
81. Amorese G, Lombardo C, Tudisco A, Iacopi S, Menonna F, Marchetti P, et al. Induction and Immunosuppressive Management of Pancreas Transplant Recipients. *Curr Pharm Des*. 2020;26(28):3425-39. doi: 10.2174/1381612826666200430111620.

82. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg.* 2009;250(4):618-30. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b76d2b.
83. Pierce DR, Gruessner A, Campara M, DiCocco P, Spaggiari M, Tzvetanov I, et al. Impact of early corticosteroid withdrawal on simultaneous pancreas-kidney transplant long-term outcomes: Single center experience and comparison to the International Pancreas Transplant Registry. *Clin Transplant.* 2023:e15063. Epub 20230701. doi: 10.1111/ctr.15063.
84. Malheiro J, Martins L, Fonseca I, Gomes AM, Santos J, Dias L, et al. Steroid withdrawal in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a 7-year report. *Transplant Proc.* 2009;41(3):909-12. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.03.036.
85. Jordan ML, Chakrabarti P, Luke P, Shapiro R, Vivas CA, Scantlebury VP, et al. Results of pancreas transplantation after steroid withdrawal under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation.* 2000;69(2):265-71. doi: 10.1097/00007890-200001270-00012.
86. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11-23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
87. May FNJ, Rees MT, Griffin S, Fildes JE. Understanding immunological response to desensitisation strategies in highly sensitised potential kidney transplant patients. *Transplant Rev (Orlando).* 2021;35(2):100596. Epub 20210115. doi: 10.1016/j.trre.2021.100596.
88. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(3):242-51. doi: 10.1056/NEJMoa0707894.
89. Mamode N, Bestard O, Claas F, Furian L, Griffin S, Legendre C, et al. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transpl Int.* 2022;35:10511. Epub 20220810. doi: 10.3389/ti.2022.10511.
90. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JD, Martinez F, et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With High Levels of Preformed DSA: The Necker High-Risk Transplant Program. *Transplantation.* 2017;101(10):2440-8. doi: 10.1097/TP.0000000000001650.
91. Berney T, Malaise J, Morel P, Toso C, Demuylder-Mischler S, Majno P, et al. Impact of HLA matching on the outcome of simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 2:ii48-53, ii62. doi: 10.1093/ndt/gfh1082.
92. Chaigne B, Geneugelijk K, Bedat B, Ahmed MA, Honger G, De Seigneux S, et al. Immunogenicity of Anti-HLA Antibodies in Pancreas and Islet Transplantation. *Cell Transplant.* 2016;25(11):2041-50. doi: 10.3727/096368916X691673.
93. Neidlinger NA, Odorico JS, Sollinger HW, Fernandez LA. Can 'extreme' pancreas donors expand the donor pool? *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13(1):67-71. doi: 10.1097/MOT.0b013e3282f44a51.
94. Nishime K, Miyagi-Shiohira C, Kuwae K, Tamaki Y, Yonaha T, Sakai-Yonaha M, et al. Preservation of pancreas in the University of Wisconsin solution supplemented with AP39 reduces reactive oxygen species production and improves islet graft function. *Am J Transplant.* 2021;21(8):2698-708. Epub 20201225. doi: 10.1111/ajt.16401.
95. Humar A. Pancreas donors. *Curr Opin Organ Transplant.* 2007;12(1):73-6. doi: 10.1097/MOT.0b013e328012dd88.
96. Sutherland DE, Gruessner R, Gillingham K, Moudry-Munns K, Dunn D, Brayman K, et al. A single institution's experience with solitary pancreas transplantation: a multivariate analysis of factors leading to improved outcome. *Clin Transpl.* 1991:141-52.
97. Spaggiari M, Bissing M, Campara M, Yeh CC, Tzvetanov I, Jeon H, et al. Pancreas Transplantation From Pediatric Donors: A United Network for Organ Sharing Registry Analysis. *Transplantation.* 2017;101(10):2484-91. doi: 10.1097/TP.0000000000001736.

98. Almeida C, Sala I, Malheiro J, Correia S, Silvano J, Ribeiro C, et al. Impact of Donor Age on Long-Term Outcomes in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2023;55(6):1404-7. Epub 20230523. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.04.017.
99. Ling JEH, Choo SZ, Polkinghorne KR, Kanellis J. Solid pancreas transplant outcomes with increased donor and recipient ages compared with reference ages: a systematic review. *Intern Med J.* 2022;52(9):1569-86. Epub 20220623. doi: 10.1111/imj.15464.
100. Tomimaru Y, Kobayashi S, Ito T, Iwagami Y, Yamada D, Akita H, et al. Clinical impact of pancreas donor age on outcomes following pancreas transplantation: Analysis of a nationwide registry in Japan. *Pancreatology.* 2021;21(2):473-9. Epub 20210112. doi: 10.1016/j.pan.2021.01.002.
101. Schulz T, Schenker P, Flecken M, Kapischke M. Donors with a maximum body weight of 50 kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(2):1268-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.12.252.
102. Ito T, Kenmochi T, Aida N, Kurihara K, Kawai A, Suzuki A, et al. The Outcomes of Pancreatic Transplantation from Pediatric Donors-A Single Institution Experience. *J Clin Med.* 2019;8(9). Epub 2019/09/07. doi: 10.3390/jcm8091386.
103. Christensen K, Kennedy A, Kim R, Martinez E, Campsen J. Pancreatic Grafts from Pediatric Donors Do Not Appear to Grow After Transplantation into Adults. *Cureus.* 2018;10(9):e3363. Epub 2018/12/05. doi: 10.7759/cureus.3363.
104. Fernandez LA, Turgeon NA, Odorico JS, Levenson G, Pirsch JD, Becker BN, et al. Superior long-term results of simultaneous pancreas-kidney transplantation from pediatric donors. *Am J Transplant.* 2004;4(12):2093-101. doi: 10.1046/j.1600-6143.2004.00599.x.
105. Maglione M, Ploeg RJ, Friend PJ. Donor risk factors, retrieval technique, preservation and ischemia/reperfusion injury in pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(1):83-8. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c29ef.
106. Berney T, Boffa C, Augustine T, Badet L, de Koning E, Pratschke J, et al. Utilization of organs from donors after circulatory death for vascularized pancreas and islet of Langerhans transplantation: recommendations from an expert group. *Transpl Int.* 2016;29(7):798-806. Epub 20150924. doi: 10.1111/tri.12681.
107. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg.* 2017;104(7):907-17. Epub 20170410. doi: 10.1002/bjs.10515.
108. Mittal S, Gilbert J, Friend PJ. Donors after circulatory death pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(4):372-6. doi: 10.1097/MOT.0000000000000437.
109. Despacho n.º 14341/20213 REQUISITOS PARA COLHEITA DE ÓRGÃOS EM DADORES FALECIDOS EM PARAGEM CARDIOCIRCULATÓRIA. Accessed December 20, 2023. https://www.pgdisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=2267&tabela=leis&ficha=1&pagina=1
110. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, Parr E, Gruessner AG, Sutherland DE. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery.* 2000;127(5):545-51. doi: 10.1067/msy.2000.104742.
111. Mahajan N, Heer MK, Trevillian PR. Renal transplant anastomotic time-Every minute counts! *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1024137. Epub 20230118. doi: 10.3389/fmed.2022.1024137.
112. Sutherland DE, Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World J Surg.* 2001;25(4):487-96. Epub 20010411. doi: 10.1007/s002680020342.
113. Kopp WH, van Leeuwen CAT, Lam HD, Huurman VAL, de Fijter JW, Schaapherder AF, et al. Retrospective study on detection, treatment, and clinical outcome of graft thrombosis following pancreas transplantation. *Transpl Int.* 2019;32(4):410-7. Epub 20181226. doi: 10.1111/tri.13384.
114. Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;17(1):87-92. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834ee717.

115. Miranda MPd, Melo DEd. Trombose venosa em paciente submetido a transplante de pâncreas-rim simultâneo. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. 2018;20(Supl.).
116. Raveh Y, Ciancio G, Burke GW, Figueiro J, Chen L, Morsi M, et al. Susceptibility-directed anticoagulation after pancreas transplantation: A single-center retrospective study. *Clin Transplant*. 2019;33(7):e13619. Epub 20190623. doi: 10.1111/ctr.13619.
117. Gopal JP, Dor FJ, Crane JS, Herbert PE, Papalois VE, Muthusamy AS. Anticoagulation in simultaneous pancreas kidney transplantation - On what basis? *World J Transplant*. 2020;10(7):206-14. doi: 10.5500/wjt.v10.i7.206.
118. Burke GW, 3rd, Ciancio G, Figueiro J, Buigas R, Olson L, Roth D, et al. Hypercoagulable state associated with kidney-pancreas transplantation. Thromboelastogram-directed anti-coagulation and implications for future therapy. *Clin Transplant*. 2004;18(4):423-8. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00183.x.
119. Vaidya A, Muthusamy AS, Hadjianastassiou VG, Roy D, Elker DE, Moustafellos P, et al. Simultaneous pancreas--kidney transplantation: to anticoagulate or not? Is that a question? *Clin Transplant*. 2007;21(4):554-7. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00689.x.
120. Scheffert JL, Taber DJ, Pilch NA, Chavin KD, Baliga PK, Bratton CF. Clinical outcomes associated with the early postoperative use of heparin in pancreas transplantation. *Transplantation*. 2014;97(6):681-5. doi: 10.1097/01.TP.0000437790.26255.5d.
121. Aboalsamh G, Anderson P, Al-Abbassi A, McAlister V, Luke PP, Sener A. Heparin infusion in simultaneous pancreas and kidney transplantation reduces graft thrombosis and improves graft survival. *Clin Transplant*. 2016;30(9):1002-9. Epub 20160711. doi: 10.1111/ctr.12780.
122. Ai Li E, Farrokhi K, Zhang MY, Offerni J, Luke PP, Sener A. Heparin Thromboprophylaxis in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Transpl Int*. 2023;36:10442. Epub 20230201. doi: 10.3389/ti.2023.10442.
123. Grochowicki T, Galazka Z, Madej K, Frunze S, Nazarewski S, Jakimowicz T, et al. Surgical complications related to transplanted pancreas after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(8):2818-21. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.012.
124. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002;74(10):1377-81. doi: 10.1097/00007890-200211270-00005.
125. Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(6):592-7. doi: 10.1097/MNH.0b013e32833e04f5. PubMed PMID: 20827196.
126. Martins LS, Malheiro J, Pedrosa S, Almeida M, Dias L, Henriques AC, et al. Pancreas-Kidney transplantation: Impact of dialysis modality on the outcome. *Transpl Int*. 2015;28(8):972-9. Epub 20150408. doi: 10.1111/tri.12565.
127. Parajuli S, Swanson KJ, Patel R, Astor BC, Aziz F, Garg N, et al. Outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplants based on preemptive transplant compared to those who were on dialysis before transplant - a retrospective study. *Transpl Int*. 2020;33(9):1106-15. Epub 20200618. doi: 10.1111/tri.13665.
128. Brunkhorst R, Lufft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch G, Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. *Transplantation*. 2003;76(1):115-9. doi: 10.1097/01.TP.0000070225.38757.81.
129. Montagud-Marrahi E, Cuadrado-Payan E, Hermida E, Cacho J, Cucchiari D, Revuelta I, et al. Preemptive simultaneous pancreas kidney transplantation has survival benefit to patients. *Kidney Int*. 2022;102(2):421-30. Epub 20220527. doi: 10.1016/j.kint.2022.04.032.
130. Dong Y, Zhou J, Li Z, Xiang J, Mei S, Gu Y, et al. Influence of dialysis duration on outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplant. *Clin Transplant*. 2021;35(4):e14238. Epub 20210217. doi: 10.1111/ctr.14238.
131. Morath C, Zeier M, Dohler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(8):1557-63. Epub 20080521. doi: 10.1681/ASN.2007070804.

132. Weiss AS, Smits G, Wiseman AC. Twelve-month pancreas graft function significantly influences survival following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):988-95. Epub 20090430. doi: 10.2215/CJN.04940908.
133. Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, Bunnapradist S. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):1047-58. Epub 20130125. doi: 10.1093/ndt/gfs582.
134. Kim RD, Oreopoulos DG, Qiu K, McGilvray ID, Greig PD, Wright E, et al. Impact of mode of dialysis on intra-abdominal infection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2005;80(3):339-43. doi: 10.1097/01.tp.0000168150.42491.37.
135. Malaise J, Squifflet JP, Van Ophem D, Group ES. Influence of the type of renal replacement therapy on peritonitis rate after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34(7):2823. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03529-7.
136. Nakache R, Weinbroum A, Breitman I, Merhav H, Omi-Wasserlauf R, Klausner J. Surgical risk of pancreas transplantation: the influence of pretransplant management with peritoneal dialysis. *Transplant Proc*. 2001;33(6):2947. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02264-3.
137. Surowiecka A, Feng S, Matejak-Gorska M, Durlik M. Influence of Peritoneal or Hemodialysis on Results of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2020;18(1):8-12. Epub 20191113. doi: 10.6002/ect.2019.0204.
138. Marcacuzco A, Jimenez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Cambra F, Caso O, et al. Outcome of patients with hemodialysis or peritoneal dialysis undergoing simultaneous pancreas-kidney transplantation. Comparative study. *Clin Transplant*. 2018;32(6):e13268. Epub 20180517. doi: 10.1111/ctr.13268.
139. Raiha J, Helanterä I, Ekstrand A, Nordin A, Sallinen V, Lempinen M. Effect of Pretransplant Dialysis Modality on Outcomes After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. 2019;24:426-31. Epub 20190719. doi: 10.12659/AOT.916649.
140. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1097-105. doi: 10.1056/NEJM199910073411501.
141. Afaneh C, Rich B, Aull MJ, Hartono C, Kapur S, Leiser DB. Pancreas transplantation considering the spectrum of body mass indices. *Clin Transplant*. 2011;25(5):E520-9. Epub 20110509. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01475.x.
142. Afaneh C, Rich BS, Aull MJ, Hartono C, Leiser DB, Kapur S. Pancreas transplantation: does age increase morbidity? *J Transplant*. 2011;2011:596801. Epub 20110604. doi: 10.1155/2011/596801.
143. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo HT, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, et al. Obesity was associated with inferior outcomes in simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation*. 2010;89(9):1117-25. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d2bfb2.
144. Rogers J, Chavin KD, Baliga PK, Lin A, Emovon O, Afzal F, et al. Influence of mild obesity on outcome of simultaneous pancreas and kidney transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1096-101. doi: 10.1016/j.gassur.2003.09.013.
145. Young CJ, MacLennan PA, Mannon EC, Reed RD, Shelton BA, Hanaway MJ, et al. Redefining the Influence of Ethnicity on Simultaneous Kidney and Pancreas Transplantation Outcomes: A 15-year Single-center Experience. *Ann Surg*. 2020;271(1):177-83. doi: 10.1097/SLA.0000000000002816.
146. Rogers J, Jay CL, Farney AC, Orlando G, Jacobs ML, Harriman D, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in Caucasian versus African American patients: Does recipient race influence outcomes? *Clin Transplant*. 2022;36(5):e14599. Epub 20220131. doi: 10.1111/ctr.14599.
147. Sucher R, Rademacher S, Jahn N, Brunotte M, Wagner T, Alvanos A, et al. Effects of simultaneous pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone on the outcome of peripheral vascular diseases. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):453. Epub 20191209. doi: 10.1186/s12882-019-1649-7.

148. Ramphul R, Fernandez M, Firoozi S, Kaski JC, Sharma R, Banerjee D. Assessing cardiovascular risk in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation: clinical usefulness of a standardised cardiovascular assessment protocol. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):2. Epub 20180108. doi: 10.1186/s12882-017-0795-z.
149. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
150. Knapper JT, Raval Z, Harinstein ME, Friedewald JJ, Skaro AI, Abecassis MI, et al. Assessment and management of coronary artery disease in kidney and pancreas transplant candidates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019;20(2):51-8. doi: 10.2459/JCM.0000000000000742.
151. Marques J, Pereira L, Messias A, Fonseca N, Cotovio P, Ferreira A, et al. The burden of coronary heart disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation: coronary angiography as a diagnostic method for all? - a retrospective study. *J Bras Nefrol.* 2022;44(4):522-6. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0156.
152. Kassab K, Doukky R. Cardiac imaging for the assessment of patients being evaluated for kidney transplantation. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(2):543-57. Epub 20210305. doi: 10.1007/s12350-021-02561-6.
153. Yiannoullou P, Summers A, Goh SC, Fullwood C, Khambalia H, Moinuddin Z, et al. Major Adverse Cardiovascular Events Following Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation in the United Kingdom. *Diabetes Care.* 2019;42(4):665-73. Epub 20190214. doi: 10.2337/dc18-2111.
154. Kandaswamy R, Stock PG, Miller J, White J, Booker SE, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2022;22 Suppl 2:137-203. doi: 10.1111/ajt.16979.
155. Freise CE, Stock PG, Melzer JS. Increased morbidity and mortality of simultaneous pancreas-renal transplantation in patients over 49 years of age. *Transplant Proc.* 1998;30(2):292. doi: 10.1016/s0041-1345(97)01275-x.
156. Montagud-Marrahi E, Molina-Andujar A, Pane A, Ramirez-Bajo MJ, Amor A, Esmatjes E, et al. Outcomes of pancreas transplantation in older diabetic patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1). doi: 10.1136/bmjdr-2019-000916.
157. Messner F, Leemkuil M, Yu Y, Massie AB, Krendl FJ, Benjamens S, et al. Recipient age and outcome after pancreas transplantation: a retrospective dual-center analysis. *Transpl Int.* 2021;34(4):657-68. Epub 20210301. doi: 10.1111/tri.13845.
158. Gurung K, Alejo J, Rogers J, Farney AC, Orlando G, Jay C, et al. Recipient age and outcomes following simultaneous pancreas-kidney transplantation in the new millennium: Single-center experience and review of the literature. *Clin Transplant.* 2021;35(8):e14302. Epub 20210416. doi: 10.1111/ctr.14302.
159. Rovira J, Ramirez-Bajo MJ, Banon-Maneus E, Hierro-Garcia N, Lazo-Rodriguez M, Pineiro GJ, et al. Immune Profiling of Peripheral Blood Mononuclear Cells at Pancreas Acute Rejection Episodes in Kidney-Pancreas Transplant Recipients. *Transpl Int.* 2022;35:10639. Epub 2022/12/06. doi: 10.3389/ti.2022.10639.
160. Giuliani T, Ibanez JM, Montalva-Oron E, Robledo AB, Chicote CM, Sanz AH, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: which graft warns the most? *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):196. Epub 20230516. doi: 10.1007/s00423-023-02876-7.
161. Fontana I, Bertocchi M, Diviacco P, De Negri A, Magoni Rossi A, Santori G, et al. Infections after simultaneous pancreas and kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1333-5. Epub 2009/05/23. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.03.085.

162. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, Meszaros J, Czerwinski J, Wszola M, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(8):3560-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.078.
163. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-31. doi: 10.1097/TP.0000000000002191.
164. Garg N, Jorgenson M, Descourouez J, Saddler CM, Parajuli S, Astor BC, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in kidney and simultaneous pancreas kidney transplant recipients in the present era of routine post-transplant prophylaxis: risk factors and outcomes. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):332. Epub 20181121. doi: 10.1186/s12882-018-1142-8.
165. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003;71(1):115-23. doi: 10.1002/jmv.10450.
166. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, Brennan DC. BK Virus Nephropathy in Kidney Transplantation: A State-of-the-Art Review. *Viruses.* 2022;14(8). Epub 20220725. doi: 10.3390/v14081616.
167. Borriello M, Ingrosso D, Perna AF, Lombardi A, Maggi P, Altucci L, et al. BK Virus Infection and BK-Virus-Associated Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Genes (Basel).* 2022;13(7). Epub 20220721. doi: 10.3390/genes13071290.
168. Antonsson A, Green AC, Mallitt KA, O'Rourke PK, Pawlita M, Waterboer T, et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol.* 2010;91(Pt 7):1849-53. Epub 20100310. doi: 10.1099/vir.0.020115-0.
169. Antonsson A, Pawlita M, Feltkamp MC, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Harwood CA, et al. Longitudinal study of seroprevalence and serostability of the human polyomaviruses JCV and BKV in organ transplant recipients. *J Med Virol.* 2013;85(2):327-35. Epub 20121121. doi: 10.1002/jmv.23472.
170. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, Ugarte R, Mavanur M, Thomas B, et al. Histological Evolution of BK Virus-Associated Nephropathy: Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings. *Am J Transplant.* 2017;17(8):2078-91. Epub 20170606. doi: 10.1111/ajt.14314.
171. Funahashi Y. BK Virus-Associated Nephropathy after Renal Transplantation. *Pathogens.* 2021;10(2). Epub 20210202. doi: 10.3390/pathogens10020150.
172. Hirsch HH, Randhawa PS, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13528. Epub 20190410. doi: 10.1111/ctr.13528.
173. Morelli L, Di Candio G, Campatelli A, Vistoli F, Del Chiaro M, Balzano E, et al. Role of color Doppler sonography in post-transplant surveillance of vascular complications involving pancreatic allografts(). *J Ultrasound.* 2008;11(1):18-21. Epub 20071211. doi: 10.1016/j.jus.2007.10.003.
174. Arantes RM, Pantanali CA, Santos VR, Carneiro D'Albuquerque LA. Arterial Pseudoaneurysm Associated with Pancreas and Kidney Transplantation: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2017;18:198-202. Epub 20170224. doi: 10.12659/ajcr.900790.
175. Jackson K, Ruppert K, Shapiro R. Post-transplant lymphoproliferative disorder after pancreas transplantation: a United Network for Organ Sharing database analysis. *Clin Transplant.* 2013;27(6):888-94. Epub 20131003. doi: 10.1111/ctr.12252.
176. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang P, et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant.* 2012;12(3):682-93. Epub 20120106. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03896.x.
177. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation.* 2005;80(9):1233-43. doi: 10.1097/01.tp.0000179639.98338.39.

178. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:734471. Epub 2021/10/26. doi: 10.3389/fimmu.2021.734471..
179. Wisgerhof HC, van der Boog PJ, de Fijter JW, Wolterbeek R, Haasnoot GW, Claas FH, et al. Increased risk of squamous-cell carcinoma in simultaneous pancreas kidney transplant recipients compared with kidney transplant recipients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(12):2886-94. Epub 20090702. doi: 10.1038/jid.2009.181.
180. Hao X, Lai W, Xia X, Xu J, Wu Y, Lv C, et al. Skin cancer outcomes and risk factors in renal transplant recipients: Analysis of organ procurement and transplantation network data from 2000 to 2021. *Front Oncol.* 2022;12:1017498. Epub 20221124. doi: 10.3389/fonc.2022.1017498.
181. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, Perrin P, Braun-Parvez L, Heibel F, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation.* 2013;95(12):1498-505. doi: 10.1097/TP.0b013e3182921995.
182. Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. [Skin cancer in kidney transplant recipients: incidence and association with clinical and demographic factors]. *Acta Med Port.* 2013;26(2):123-6. Epub 20130531.
183. Argente-Pla M, Martinez-Millana A, Del Olmo-Garcia MI, Espi-Reig J, Perez-Rojas J, Traver-Salcedo V, et al. Autoimmune Diabetes Recurrence After Pancreas Transplantation: Diagnosis, Management, and Literature Review. *Ann Transplant.* 2019;24:608-16. Epub 20191126. doi: 10.12659/AOT.920106.
184. Pugliese A, Reijonen HK, Nepom J, Burke GW, 3rd. Recurrence of autoimmunity in pancreas transplant patients: research update. *Diabetes Manag (Lond).* 2011;1(2):229-38. doi: 10.2217/dmt.10.21.
185. Martins LS. Autoimmune diabetes recurrence should be routinely monitored after pancreas transplantation. *World J Transplant.* 2014;4(3):183-7. doi: 10.5500/wjt.v4.i3.183..
186. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996;45(7):926-33. doi: 10.2337/diab.45.7.926.
187. Sanchez Hidalgo JM, Duran Martinez M, Calleja Lozano R, Arjona Sanchez A, Ayllon Teran MD, Rodriguez Ortiz L, et al. Influence of Donor and Recipient Sex Matching in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Outcomes. *Transplant Proc.* 2021;53(9):2688-91. Epub 20211019. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.09.004.
188. Franz C, Gortz M, Wuhrl M, Kulu Y, Hoffmann K, Hackert T, et al. The Role of Pre-Procurement Pancreas Suitability Score (P-PASS) and Pancreas Donor Risk Index (PDRI) in the Outcome of Simultaneous Pancreas and Kidney or Pancreas After Kidney Transplantation. *Ann Transplant.* 2019;24:439-45. Epub 20190726. doi: 10.12659/AOT.915852.
189. Burlacu A, Genovesi S, Basile C, Ortiz A, Mitra S, Kirmizis D, et al. Coronary artery disease in dialysis patients: evidence synthesis, controversies and proposed management strategies. *J Nephrol.* 2021;34(1):39-51. Epub 20200529. doi: 10.1007/s40620-020-00758-5.
190. Hirsch HH, Randhawa P, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:179-88. doi: 10.1111/ajt.12110.
191. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, Geetha D, Gupta G, Womer K, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(8):1320-7. Epub 20120524. doi: 10.2215/CJN.00770112.
192. Zakaria ZE, Elokely AM, Ghorab AA, Bakr AI, Halim MA, Gheith OA, et al. Screening for BK Viremia/Viruria and the Impact of Management of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(Suppl 1):83-91. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.O17.
193. Demey B, Descamps V, Presne C, Helle F, Francois C, Duverlie G, et al. BK Polyomavirus Micro-RNAs: Time Course and Clinical Relevance in Kidney Transplant Recipients. *Viruses.* 2021;13(2). Epub 20210223. doi: 10.3390/v13020351.

194. Martins L, Ventura A, Costa S, Henriques A, Dias L, Sarmiento A. Long-term complications after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(3):1083-4. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00317-8.
195. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.