



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSEFA FERREIRA GUERRA

***KIDNEY TRANSPLANT: DONOR ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION AS A MARKER OF PROGNOSIS IN RENAL
GRAFT FUNCTION***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
ARNALDO JOSÉ DE CASTRO FIGUEIREDO
EDGAR MIGUEL CALVO LOUREIRO TAVARES DA SILVA

ABRIL/2023

KIDNEY TRANSPLANT: DONOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A MARKER OF PROGNOSIS IN RENAL GRAFT FUNCION

Author: Josefa Ferreira Guerra

Filiation: Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

Electronic Mail Address: josefaguerra99@gmail.com

Co-adviser: Edgar Miguel Calvo Loureiro Tavares da Silva

Filiation: Urology and Renal Transplantation Department, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal

Electronic Mail Address: edtavares@fmed.uc.pt

Adviser: Arnaldo José de Castro Figueiredo

Filiation: Urology and Renal Transplantation Department, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal

Electronic Mail Address: acjfigueiredo@gmail.com

INDEX

1.	<i>LIST OF ABBREVIATIONS</i>	5
2.	<i>LIST OF TABLES</i>	6
3.	<i>ABSTRACT</i>	7
4.	<i>RESUMO</i>	9
5.	<i>INTRODUCTION</i>	10
6.	<i>METHODS</i>	12
7.	<i>RESULTS</i>	16
8.	<i>DISCUSSION</i>	20
9.	<i>CONCLUSIONS</i>	22
10.	<i>ACKNOWLEDGEMENTS</i>	23
11.	<i>REFERENCES</i>	24

1. LIST OF ABBREVIATIONS

CKD	Chronic Kidney Disease
ESKD	End-Stage Kidney Disease
RRT	Renal Replacement Therapy
ECD	Expanded Criteria Donors
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
KDRI	Kidney Donor Risk Index
KDPI	Kidney Donor Profile Index
AHA	American Heart Association
ED	Erectile Dysfunction
CHUC	Centro Hospitalar E Universitário De Coimbra

2. LIST OF TABLES

Table 1	Macroscopic characteristics assessment scales
Table 2	Endothelium damage assessment (AHA Classification)
Table 3	Transplant outcome – Graft function
Table 4	Macroscopic Assessment

3. ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage kidney disease. Expanded criteria donors may have conditions or diseases that can diminish transplant outcomes, making it necessary to assess the link between graft quality and transplant outcomes to improve donor selection. This study aims to investigate if there is a link between donor endothelium dysfunction and renal transplant outcomes, with the potential for new donor selection criteria and techniques to improve recipient prognosis and quality of life.

Methods: We collected 21 fragments of mesenteric arteries and 6 cavernous tissue fragments from organ donors, along with kidney grafts that were later transplanted. The fragments were tested for endothelium damage using the AHA Classification and functional testing. Macroscopic features of the graft and donor were examined and classified. Cavernous tissue fragments were not evaluated. Kidney transplant outcome was appraised based on graft function and serum creatinine levels. Data were analyzed using descriptive statistics.

Results: The study included 14 kidney transplants with eligible artery specimens for AHA classification. Out of the 11 ECD transplants, 2 lost function due to vascular/urologic reasons. AHA classification showed slight endothelial damage in 9 out of 11 inferior mesenteric arteries. 8 patients had immediate function, 4 had late function, and 2 kidneys had primary dysfunction. Macroscopic results were consistent with histological results. The donor with AHA score = 0 had lowest histological endothelium damage and best macroscopic assessment.

Discussion: Donor age is linked to worse transplant outcomes due to age-related changes. Older donors seemed to have more atherosclerotic lesions and worse macroscopic characteristics, which may explain the predictive role of age in graft function. Functional tests were performed on half of the samples, but they did not prove to be useful for the study. This reduced the number of viable samples but helped in selecting the right tests for the study. Our study's limitations included inadequate cavernous tissue specimens and a low number of samples for inferential statistical tests.

Conclusion: Our study proposes that using grafts from older donors with higher levels of atherosclerosis, especially expanded criteria donors, may result in lower macroscopic graft quality and worse transplant outcomes. Although a statistically significant effect was not established between histological atherosclerosis and transplant outcome, we believe a connection may exist. We did not achieve our primary goal of discovering a new pre-transplant graft quality assessment tool, but it is a starting point for future research. We suggest further investigation with larger donor pools.

Keywords: End-Stage Kidney Disease; Kidney transplant; Graft Function; Donor selection criteria; Endothelium; Atherosclerosis

4. RESUMO

Introdução: A transplantação renal é o tratamento de eleição para a doença renal crónica terminal. Os dadores de critério expandido podem ter comorbilidades que prejudicam o resultado do transplante. O nosso estudo pretende investigar a relação entre a disfunção endotelial do dador e os resultados do transplante renal para potencialmente indicar novos critérios de seleção de dadores e técnicas para melhorar o prognóstico e qualidade de vida do doente transplantado.

Métodos: Colhemos 21 fragmentos de artéria mesentérica e 6 fragmentos de tecido do corpo cavernoso dos dadores de órgãos, juntamente com os enxertos renais que foram posteriormente transplantados. O dano endotelial foi avaliado de acordo com a Classificação da AHA e testes funcionais. As características macroscópicas do enxerto e do dador foram examinadas e classificadas. Os fragmentos de tecido do corpo cavernoso não foram analisados. O resultado do transplante renal foi avaliado de acordo com a função do enxerto e os valores da creatinina sérica. Os dados foram analisados usando estatística descritiva.

Discussão: A idade do dador associa-se a piores resultados em transplantação devido a alterações próprias da idade. Os dadores mais velhos pareceram ter maior grau de aterosclerose e piores características macroscópicas. Isto pode explicar o papel preditivo da idade na função do enxerto. Realizámos testes funcionais em metade das amostras. Os resultados não se provaram uteis e diminuíram o número de amostras viáveis, mas auxiliaram na seleção dos testes corretos para o estudo. As limitações do estudo incluem um baixo número de amostras de tecido do corpo cavernoso e um número insuficiente de amostras para realizar testes de estatística inferencial.

Conclusão: O nosso estudo propõe que usar enxertos de dadores mais velhos, especialmente de dadores de critério expandido pode resultar numa menor qualidade macroscópica do enxerto e a piores resultados em transplantação. Apesar de não termos estabelecido um efeito estatisticamente significativo entre a aterosclerose microscópica e o resultado do transplante, cremos que essa relação pode existir. Não atingimos o objetivo primário do estudo – estabelecer uma nova ferramenta para avaliar a qualidade do enxerto antes do transplante -, mas consideramos ser um ponto de partida para trabalhos futuros. Sugerimos investigação futura com grupos amostrais maiores.

Palavras-chave: Doença Renal Crónica Terminal; Transplantação Renal; Função Renal; Critérios de seleção de dadores; Endotélio; Aterosclerose

5. INTRODUCTION

Chronic Kidney Disease (CKD) progresses to end-stage kidney disease (ESKD), which requires renal replacement therapy (RRT) - hemodialysis, peritoneal dialysis, or kidney transplantation. Kidney transplantation remains the treatment of choice, providing better outcomes and lower costs¹⁻³.

Living donor transplantation has proven to have both higher long-term patient and graft survival rates^{4,5} rather than deceased donor transplantation⁴. There is an everlasting tendency for much higher deceased donor donations rather than living donor donations (90% deceased donor grafts Vs 10% living donor grafts in Portugal, 2020⁶).

We face a low supply on deceased donor organs. Graft shortage is a major step back in treating ESKD patients as it limits transplant procedures, increases waiting list times^{7,8} and implies recipient selection. Longer waiting times lead to worse transplant outcomes⁹.

This shortage is faced by searching for expanded criteria donors (ECD) to increase organ availability. Deceased donors who are at least 60 years old, or between 50-59 years old with two of the following characteristics - history of hypertension, a serum creatinine level greater than 1.5 mg/dL (132.6 μ mol/L), or death due to cerebrovascular causes, are considered as ECD donors¹⁰. Thus, ECD can have history of conditions/diseases or behaviors which may diminish transplant outcome. Some of these expanded criteria are diabetes, or malignancy, being hemodynamically unstable, cardiopulmonary death, having abnormal organ function or anatomical abnormalities on renal arteries, among others^{11,12}.

Thus, it is relevant to address the link between graft quality and transplant outcomes to perform a wider, faster, and better selection of organ donors. Graft evaluation relies on several tools, like donor's estimated glomerular filtration rate (eGFR)¹³, Kidney donor risk index (KDRI) and kidney donor profile index (KDPI)¹⁴ and the processes through which the graft is retrieved, conserved, and transported that can determine ischemia reperfusion injury¹⁵. Our study aims to provide another tool to improve graft quality assessment.

Endothelial and Erectile tissue dysfunction: marker for graft quality and transplant outcome?

The kidney requires a strong and healthy vasculature to function properly. The same applies to a transplant graft: its long-term function *depends critically on the condition of the vasculature*¹⁶. *Popa, E. et al* stated that, additionally to the transplant related aggressions to

the endothelium, the *original* state of the donor's endothelium, which mirrors the donor's medical history, can be a predictor of worse prognostic¹⁶.

Endothelium damage to donor's tissue may be linked to acute rejection phenomena like *proliferation of the underlying smooth muscle cells, intimal thickening, atherosclerosis, and eventually graft dysfunction*¹⁶.

We address endothelial damage by the atherosclerotic lesions found in vessel walls. The American Heart Association (AHA) proposed a histological classification for atherosclerotic lesions (1995) where these are described as a sequence of histological stages, which correlate with clinical syndromes within the same disease spectrum¹⁷. The specificities about this classification will be addressed later.

Erectile dysfunction (ED) and endothelium damage are linked by the same pathogenic mechanisms (abnormal nitric oxide action) as penile erection itself consists of a vascular event¹⁸⁻²⁰. Thus, ED patients are more likely to have abnormal vascular events^{19,20}, which can jeopardize graft function and the transplant outcome.

Our study seeks to assess if there is a link between the donor's endothelium dysfunction, translated by arteries and cavernous tissue damage, and renal transplant immediate and medium-term outcomes on the graft recipient. This can lead to new donor selection criteria, treatments, techniques, or procedures to prevent such events and improve the recipient prognosis and quality of life after the transplant.

6. METHODS

This prospective study was conducted with data collected between October 2022 and March 2023. During this period, the transplant team collected 21 fragments of mesenteric artery and 6 specimens of cavernous tissue from diseased organ donors, from whom kidney grafts were also harvested (16 men, 8 women, aged 27-84). The kidneys were biopsied, and the suitable grafts were later transplanted into ESKD patients at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). After the transplantation, the patients received standard care, which consisted of immunosuppressive therapy and supportive measures.

Informed Consent and Ethics Committee

To access patient data through the clinical software *SClinico*, we submitted a proposal to the Ethics Committee of Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

We asked to access the information of patients who would undergo kidney transplantation surgery at Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC. These patients were eligible for enrolment if the transplant team was able to harvest samples of inferior mesenteric artery and/or cavernous tissue from their organ donor.

All patients eligible for our study would be asked to sign an informed consent form after being explained the implications of enrollment.

The proposal was accepted, and we were allowed to proceed with our study.

Graft and fragment attainment and management

CHUC transplant team was called into service when a patient was pronounced as a potential organ donor. All patients meeting this criterion were considered eligible for enrollment.

The team then harvested the kidney, as well as fragments of inferior mesenteric arteries and cavernous tissue. These fragments were either conserved in a formalin solution until its analysis by an anatomopathological professional or sent to the lab closely after its retrieval for functional testing.

Macroscopic evaluation of the graft and donor

During the harvest, the surgeons were asked to closely examine the macroscopic features of both the graft and the donor. They inspected characteristics such as the quality of the graft, the donor's quantity of visceral fatty tissue, the condition of the ostium, as well as the general donor and renal artery atherosclerosis.

After the surgery, the surgeons were asked to classify these characteristics by ascending levels, as follows (table 1).

Table 1 – Macroscopic characteristics assessment scales

	1	2	3	4	5
Quality of the Graft	Very good	Good	Reasonable	Bad	Very bad
Donor's Atherosclerosis	None	Low	Mild	Severe	-
Renal artery atherosclerosis	None	Low	Mild	Severe	-
Ostium	Normal	Narrowed	Plaque present	-	-
Donor's Fatty tissue	Low	Normal	Plenty	-	-

Endothelium Damage assessment – Functional Testing

About half of the collected arteries (10 out of 21 specimens) were subjected to functional tests at Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. The fragments were cut into 4-5 mm pieces and inserted into a device suspended between two metal hooks. After placing the arteries, the device was filled with a 9% NaCl solution and rinsed five times before testing began.

The testing itself consisted of immersing the arteries in acetylcholine and sodium nitroprusside solutions. Noradrenaline was used to verify the vessel's contractile function in advance.

In the endothelium, acetylcholine binds to muscarinic receptors that are coupled with G-proteins. This induces a temporary increase in the levels of free calcium inside the cell which leads to the activation of multiple cellular responses, including the synthesis of nitric oxide²¹.

Nitric oxide is released from the endothelium by the constitutive calcium-calmodulin-dependent enzyme nitric oxide synthase. It causes a series of reactions leading to several effects on the endothelium itself, one of which corresponding to its dilatation²².

In this experiment we expected to evaluate the endothelium dependent dilation. Thus, we first emerged the arteries in the acetylcholine solution. Then, to assure the endothelium was capable of relaxing, we emerged the arteries in the nitric oxide solution.

If endothelium damage was present, we were expecting to see a larger non endothelium dependent dilatation, i.e. maximum dilatation would be accomplished only when adding the nitric oxide solution. This means that the endothelium is capable of dilating, but it is not capable of producing nitric oxide in response to the effect of acetylcholine.

A computer software measured the effect of these solutions on the vessel endothelium, converting it into a graphic view.

These fragments were not suitable for further testing.

Endothelium Damage assessment – AHA Classification

The remaining artery fragments (11 out of 21) were analyzed by a CHUC's pathologist using as reference the AHA Atherosclerosis classification¹⁷. This classification relies on the histological appearance of the vessel wall, providing increasing levels of lesion^{17,23}.

- I** - Initial lesion with isolated macrophage foam cells (intimal xanthoma or fatty streak)
- II** - Fatty streak with multiple foam cell layers (mainly intracellular lipid accumulation)
- III** - Pre-atheroma with extracellular lipid pools
- IV** - Atheroma with a confluent extracellular lipid core
- V** - Fibro-atheroma
- VI** - Complex plaque with possible surface defect or hemorrhage or thrombus or some combination
- VII** - Calcified plaque
- VIII** - Fibrotic plaque without lipid core

The arteries were also classified according to the percentage of reduction of the luminal diameter.

The cavernous tissue was not analyzed as we were not able to collect enough specimens for a fruitful testing protocol.

Transplant outcome appraisal

First, we assessed whether the kidney was suitable for transplant based on the biopsy results (Remuzzi Score) and if the graft was still functioning at the time of data collection. When these criteria were met, we measured the serum creatinine levels one month and three months after the procedure. We also considered whether the graft had immediate or late function and the post-operative diuresis.

Statistical data analysis

The data were analyzed using SPSS software (v28.0). We conducted a descriptive statistical analysis, including range, mean, and standard deviation values. The collected data were not suitable for performing an inferential statistical analysis.

7. RESULTS

The final dataset included solely transplants in which the collected arteries were eligible to be evaluated according to the AHA classification. As previously mentioned, no tests were performed for cavernous tissue specimens. Hence, no results were drawn from these.

The age of the transplanted kidney donors ranged from 27 to 84 years, with a mean of 64 years and a standard deviation of 16.256 years.

Optimally, 11 donors provide 22 kidneys for transplant (R stands for Right Kidney whereas L stands for Left Kidney). Only 14 transplants occurred. Out of these, 11 were ECD.

From the remaining kidneys, 4 were allocated to another transplant center and 4 were discarded after biopsy according to the Remuzzi score.

Function was lost for 2 grafts. Both were due to vascular/urologic reasons. Thus, we were able to evaluate the outcome of 12 functioning kidneys.

Endothelium Damage assessment – Functional Testing

The collected artery specimens did not dilate when emerged in the acetylcholine solution. However, they all presented the same score in terms of dilatation (maximum dilatation) when emerged in the nitric oxide solution.

This meant that, at the time of the experiment, the endothelium was dysfunctional in all the samples.

As these arteries were not subjected to further testing, the corresponding graft transplant outcomes were not analyzed in this study.

Endothelium Damage assessment – AHA Classification

Table 2 summarizes the endothelium damage assessment on the harvested inferior mesenteric artery samples.

We found signs of slight endothelial damage in 9 out of 11 inferior mesenteric arteries, with AHA classifications ranging from I to II. One specimen scored grade V on the AHA classification, corresponding to the presence of a fibroatheroma. Only one artery did not show

any signs of endothelial damage. It belonged to the youngest donor in the study, a 27-year-old man.

Regarding the luminal diameter, 10 out of 11 specimens showed a decrease up to 20%. One sample showed a stenosis of 80%. The mean value was a decrease of 15,83% with a standard deviation of 5,36%.

Table 2 – Endothelium damage assessment (AHA Classification)

<i>Donor</i>	Diameter (cm)	AHA Classification	Decrease in luminal diameter (%)
I	1,2	V	80
II	0,7	I	10
III	1,5	I	5
IV	1	I	20
V	0,9	I	5
VI	3,8	0	0
VII	0,5	I	5
VIII	1,7	II	10
IX	0,7	II	10
X	2	I	5
XI	0,9	I	5

Transplant Outcome – Graft function

As shown in Table 3, out of the 14 transplants performed, 8 patients had immediate function, 4 patients had late function, and 2 kidneys had primary dysfunction. Among the cases, 12 out of 14 had immediate diuresis.

Creatinine levels at 1-month post-op ranged from 0,85 to 8,36 mg/dL, with a mean value of 2,13 mg/dL and a standard deviation of 0,58 mg/dL, while at 3 months post-op the range was 0,83 to 3,47 mg/dL, the mean value was 1,64 mg/dL with a standard deviation of 0,22 mg/dL.

Table 3 – Transplant outcome – Graft function

<i>Donor</i>	Post-op diuresis	Graft Function	Creat 1M	Creat 3M
<i>I - R</i>	No	Late	2,06	1,34
<i>I - L</i>	Yes	Late	8,36	3,47
<i>III - R</i>	Yes	Immediate	1,03	1,29
<i>III - L</i>	Yes	Immediate	1,13	1,05
<i>IV - R</i>	Yes	Primary dysfunction		
<i>IV - L</i>	Yes	Late	2,26	2,83
<i>V - R</i>	Yes	Late	2,43	1,90
<i>V - L</i>	Yes	Immediate	1,28	1,02
<i>VI</i>	Yes	Immediate	1,84	1,50
<i>VII</i>	No	Primary Dysfunction		
<i>IX - R</i>	Yes	Immediate	0,85	0,83
<i>IX - L</i>	Yes	Immediate	1,23	1,40
<i>X - R</i>	Yes	Immediate	1,48	1,42
<i>X - L</i>	Yes	Immediate	1,70	1,68

Histological Vs Macroscopic assessment

Most macroscopic results were consistent with the histological ones, showing reasonable to very good characteristics and low endothelium damage. The mean values were 3,67 for graft quality (Standard deviation = 0,159; scale 1-5), 2,00 for donor's atherosclerosis (Standard deviation = 0,239), 1,87 for renal artery atherosclerosis (Standard deviation = 0,236), 1,60 for the condition of the ostium (Standard deviation = 0,235), and 1,87 for the donor's fatty tissue (Standard deviation = 0,133).

The artery with lowest histological endothelium damage (Donor VI – AHA 0) showed the best results concerning the macroscopic assessment (5/1/1/1/1).

Most donors had similar results for both kidneys, except for donor IV whose left kidney had a normal ostium, while a plaque was present on the right side.

Table 4 – Macroscopic Assessment

<i>Donor</i>	AHA	Graft Quality	Donor's Atherosclerosis	Renal artery atherosclerosis	Ostium	Donor's Fatty tissue
<i>I - R</i>	V	-	-	-	-	-
<i>I - L</i>		-	-	-	-	-
<i>III - R</i>	I	2	1	1	1	2
<i>III - L</i>		2	1	1	1	2
<i>IV - R</i>	I	3	3	3	3	2
<i>IV - L</i>		3	3	3	1	2
<i>V - R</i>	I	1	1	1	1	1
<i>V - L</i>		1	1	1	1	1
<i>VI</i>	0	1	1	1	1	1
<i>VII</i>	I	3	4	3	3	2
<i>IX - R</i>	II	2	2	1	1	2
<i>IX - L</i>		2	2	1	1	2
<i>X - R</i>	II	2	2	2	1	2
<i>X - L</i>		2	2	2	1	2

8. DISCUSSION

To our knowledge, the atherosclerosis of the donor artery's assessment is not yet used as a tool to assess the graft quality in kidney transplantation. Donor selection criteria brought better outcomes to kidney transplantation, but organ shortage and the consequent use of ECD can be a threat to these outcomes if graft quality is not guaranteed. When considering accepting kidneys from deceased donors with diverse characteristics for kidney transplant candidates on the waiting list, it is crucial to have knowledge of the relationship between donor characteristics and kidney transplant outcomes²⁴. This is especially important when making time-sensitive decisions. Therefore, we believe it is of high importance to find new approaches to graft quality assessment.

Our study aimed to point out new tools for fast and easy assessment of graft quality and improve transplant outcomes. We intended to determine if there is a connection between donor's endothelium damage and the outcome. If so, endothelium damage assessment could potentially be used as a pre-transplant test. In the future, these tests could be standard practice.

To pursue our goal, we decided to compare histological endothelium damage with macroscopic assessment and graft function after transplantation.

The inferior mesenteric artery sample with better score on both histological pattern and macroscopic evaluation belonged to a non-ECD, a young man. The remaining donors (most of them ECD), which had higher grades of atherosclerosis and lower scores on macroscopic evaluation, were older. Donor age is proven to be linked to worse transplant outcomes²⁵. This is due to microscopic, macroscopic, and functional age-related changes²⁶.

Since atherosclerosis is an age-related disease²⁷, our results are compatible with the premise that older donors have more atherosclerotic lesions and worse macroscopic characteristics. However, the extent to which these donor characteristics affect graft function remains debatable²⁸. According to a systematic review conducted in 2015, vascular injury, including arteriolar hyalinosis and atherosclerosis, was associated with graft failure in five studies, while three studies did not find such association²⁹. However, among 11 studies investigating the relation between vascular injury and graft function, 7 reported an association between the both²⁹. These studies employed the estimated glomerular filtration rate at 6 months as an indicator for graft function.

Oda A. et al conducted a study performing biopsies 1 hour after reperfusion on 113 transplanted kidneys. The donors were categorized into groups based on their level of

atherosclerosis in the interlobular artery. The findings indicated that grafts with fewer atherosclerotic lesions had better serum creatinine levels in both short-term and long-term measurements³⁰.

Pre-existing vascular damage is typically evaluated retrospectively since it is not considered a routine pre-transplant test²⁹. Following the transplant, tissues are susceptible to various forms of changes and injuries. Thus, studies such as ours, which aim to document injuries and their effects prior to the occurrence of those changes, can assist in drawing stronger and more robust conclusions.

There were several limitations to our study, one of which was the inadequate number of cavernous tissue specimens available for testing. Consequently, we were unable to draw any conclusions or make any predictions based on the results.

We were also not able to run inferential statistic tests to correlate our available data due to a low number of samples. Kidney transplant is not a rare event, but we depended on graft availability to harvest samples. Therefore, we would need more time than we had available for collecting enough samples.

We also conducted functional tests on half of our samples. Most samples belonged to ECD. Therefore, it was reasonable to assume we would find evidence of endothelium damage. However, as all samples had the same score of dilation, we were not able to draw any conclusions as it was not possible to discriminate differences in the endothelium performance among them.

These results could mean that the endothelium was in fact dysfunctional in all the donors. Nonetheless, we cannot rule out the possibility that the observed dysfunction is due to endothelium deterioration caused by ischemia. This could be a result of the waiting time between sample collection and testing.

This allowed us to sort the right tests to perform on our samples but lowered the number of viable samples.

9. CONCLUSIONS

Our study suggests that the use of older donor's grafts and therefore ECD, which have higher grades of atherosclerosis due to their age, could potentially result in lower scores for macroscopic graft quality. This may lead to worse transplant outcomes. Although we could not establish a statistically significant effect between histological atherosclerosis and transplant outcome, we are of the opinion that there may be a link between them.

Despite not being able to achieve our primary goal of finding a new tool for pre-transplant graft quality assessment, we believe that our study could potentially serve as the foundation for such research. Thus, we suggest that further investigation should be conducted in the future, with larger donor pools.

10. ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my gratitude to my adviser Professor Arnaldo Figueiredo and my co-adviser Doctor Edgar Tavares da Silva for all the guidance and support during this project.

I am also grateful to the whole team that helped this project to come true: Doctor Rui Almeida, Doctor Manuel Lopes, Professor Salomé Pires, Professor Margarida Abrantes, Doctor Luís Rodrigues, Professor Sónia Santos, Professor Paulo Mata-Fome and Doctor Rafaela Clamote. I would like to extend my thanks to all the health professionals that helped us with our work.

I am indebted to my family, for their unwavering support and encouragement during my academic journey and for teaching me to always work for my ambitions.

Finally, I would like to acknowledge my friends for all the understanding, patience, and support throughout this journey: to Beatriz, for being my rock through it all; to Sara, for being my companion, even at a distance; to my housemates, Maria Inês, Madalina, Pedro, Rui, and Rodrigo for always making me feel at home; to Adriana and Maria Adriana for being the wise voices in my life; to Ricardo, Mateus, Sergio, Luís, Juan, Maria, Beatriz and Margarida, for their solid friendships; To Bárbara, Tobias, and Filipe, for staying; To Ana Rita, Madalena, Mariana, Maria Inês, Diana, Sara, Guilherme, Gonçalo and Daniel for their kindness and friendship which I hope endures for a long time.

11. REFERENCES

1. United States Renal Data System. Healthcare expenditures for persons with ESRD. 2018 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *2018 USRDS annual data report* **2**, 519–528 (2018).
2. Wolfe, R. A. *et al.* Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine* **341**, 1725–1730 (1999).
3. Laupacis, A. *et al.* A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* **50**, 235–242 (1996).
4. Nemati, E., Einollahi, B., Lesan Pezeshki, M., Porfarziani, V. & Reza Fattahi, M. Does Kidney Transplantation With Deceased or Living Donor Affect Graft Survival? *Nephrourol Mon* **6**, (2014).
5. Barsotti, M. *et al.* [Living donor kidney transplant: the crossover modality]. *G Ital Nefrol* **26**, 488–98 (2009).
6. Ana, G. *et al.* Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation 2020. *Gabinete do Registo da Doença Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia* (2021).
7. Wenig, A. J., Koizumi, N., Nayeypour, M. & Ortiz, J. Evaluation of Whether Kidney Paired Donations Improve Overall Transplant Center Performance. *Experimental and Clinical Transplantation* **18**, 164–168 (2020).
8. Rostaing, L. Transplantation rénale. *Nephrol Ther* **13**, 6S25-6S29 (2017).
9. Meier-Kriesche, H.-U. *et al.* Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* **58**, 1311–1317 (2000).
10. Merion, R. M. Deceased-Donor Characteristics and the Survival Benefit of Kidney Transplantation. *JAMA* **294**, 2726 (2005).
11. Mandal, A. K., Kalligonis, A. N. & Ratner, L. E. Expanded Criteria Donors: Attempts to Increase the Renal Transplant Donor Pool. *Adv Ren Replace Ther* **7**, 117–130 (2000).
12. Serur, D. & Charlton, M. Expanded Criteria Living Donors: How Far Can We Go? *Progress in Transplantation* **22**, 129–132 (2012).
13. Torreggiani, M. *et al.* Outcomes in Living Donor Kidney Transplantation: The Role of Donor's Kidney Function. *Kidney Blood Press Res* **46**, 84–94 (2021).
14. Nagy, I., Varga, A. K., Balázsfalvi, N. & Nemes, B. Quality Assessment of Donor Kidneys and the Tendency of Kidney Acceptance: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* **53**, 1414–1417 (2021).
15. Tingle, S. J. *et al.* Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2019) doi:10.1002/14651858.CD011671.pub2.
16. Popa, E. R. *et al.* Donor-derived circulating endothelial cells after kidney transplantation. *Transplantation* **74**, 1320–1327 (2002).

17. Stary, H. C. *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the council on arteriosclerosis, American heart association. *Circulation* vol. 92 1355–1374 Preprint at <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1355> (1995).
18. Aversa, A. *et al.* Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man. *International Journal of Urology* **17**, 38–47 (2010).
19. Solomon, H., Man, J. W., Wierzbicki, A. S. & Jackson, G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* **91**, 230–231 (2003).
20. Watts, G. F., Chew, K.-K. & Stuckey, B. G. The erectile–endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **4**, 263–273 (2007).
21. Edwards, J. M., McCarthy, C. G. & Wenceslau, C. F. The Obligatory Role of the Acetylcholine-Induced Endothelium-Dependent Contraction in Hypertension: Can Arachidonic Acid Resolve this Inflammation? *Curr Pharm Des* **26**, 3723–3732 (2020).
22. Tousoulis, D., Kampoli, A.-M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou, C. & Stefanadis, C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Curr Vasc Pharmacol* **10**, 4–18 (2012).
23. Majdouline, Y. *et al.* Endovascular shear strain elastography for the detection and characterization of the severity of atherosclerotic plaques: In vitro validation and in vivo evaluation. *Ultrasound Med Biol* **40**, 890–903 (2014).
24. Sharif, A. Deceased Donor Characteristics and Kidney Transplant Outcomes. *Transplant International* **35**, (2022).
25. Dayoub, J. C., Cortese, F., Anžič, A., Grum, T. & de Magalhães, J. P. The effects of donor age on organ transplants: A review and implications for aging research. *Exp Gerontol* **110**, 230–240 (2018).
26. Craig, T. *et al.* The Digital Ageing Atlas: integrating the diversity of age-related changes into a unified resource. *Nucleic Acids Res* **43**, D873–D878 (2015).
27. Tyrrell, D. J. & Goldstein, D. R. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol* **18**, 58–68 (2021).
28. Torreggiani, M. *et al.* Outcomes in Living Donor Kidney Transplantation: The Role of Donor's Kidney Function. *Kidney Blood Press Res* **46**, 84–94 (2021).
29. Wang, C. J., Wetmore, J. B., Crary, G. S. & Kasiske, B. L. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation* **15**, 1903–1914 (2015).
30. Oda, A., Morozumi, K. & Uchida, K. Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts. *Clin Transplant* **13 Suppl 1**, 6–12 (1999).

APPENDIX

1. Proposal submitted to the Ethics Committee

	PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	Mod.CE_01/10 Próxima Revisão: Dezembro/2023
Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra		Página 1 de 6

Antes de preencher este formulário, leia atentamente as respetivas instruções de preenchimento
Todos os campos são de preenchimento obrigatório

1. IDENTIFICAÇÃO DA EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO

1.1 IDENTIFICAÇÃO DO(A) INVESTIGADOR(A)

Nome (completo): JOSEFA FERREIRA GUERRA
Morada: RUA DO JUNCAL, 124
C. Postal: 3060-190 - 190 Localidade: CANTANHEDE
Telemóvel: 912587062 Endereço de e-mail: JOSEFAGUERRA99@GMAIL.COM

1.2. IDENTIFICAÇÃO DO INVESTIGADOR COORDENADOR (se aplicável)

Nome (completo): Arnaldo José de Castro Figueiredo
Telemóvel: 966314066 Endereço de e-mail: ajcfigueiredo@gmail.com

1.3. IDENTIFICAÇÃO DO(S) CO-INVESTIGADOR(ES) (se aplicável)

Nome (completo): Edgar Miguel Calvo Loureiro Tavares da Silva
Telemóvel: 966722274 Endereço de e-mail: edtavares@fmed.uc.pt

Nome (completo): Luís Miguel Amaral Rodrigues
Telemóvel: 965771436 Endereço de e-mail: luis.ardrigues@hotmail.com

Nome (completo): NÃO APLICÁVEL
Telemóvel: NÃO APLICÁVEL Endereço de e-mail: NÃO APLICÁVEL

Nome (completo): NÃO APLICÁVEL
Telemóvel: NÃO APLICÁVEL Endereço de e-mail: NÃO APLICÁVEL

1.4. IDENTIFICAÇÃO DO PROMOTOR

JOSEFA FERREIRA GUERRA

2. IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

Título do projeto: AVALIAÇÃO DO GRAU DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DO DADOR COMO MARCADOR DE PROGNÓSTICO DA FUNÇÃO DO ENXERTO NA TRANSPLANTAÇÃO RENAL I KIDNEY TRANSPLANT: DONOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A MARKER OF PROGNOSIS IN RENAL GRAFT FUNCION
Tipo de estudo: COORTE PROSPETIVA
Finalidade do estudo: PROJETO ACADÉMICO – TRABALHO FINAL DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

	PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	Mod.CE_01/10 Próxima Revisão: Dezembro/2023
Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra		Página 2 de 6

Serviço(s) onde o projeto será executado:

Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC, Serviço de Nefrologia do CHUC, ICBR Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research

Existem outros centros, nacionais ou não, onde a mesma investigação será feita?

- Sim Não

Em caso afirmativo indique qual/quais:

NÃO APLICÁVEL

3. JUSTIFICAÇÃO CIENTÍFICA DA INVESTIGAÇÃO

A disfunção erétil, apresentando mecanismos fisiopatológicos biologicamente semelhantes à disfunção endotelial, tem sido equacionada enquanto marcador clínico precoce para aterosclerose, disfunção endotelial de grandes vasos e outras patologias vasculares, bem como possível preditor de eventos agudos desta natureza. A função renal no doente transplantado depende não só do estado endotelial do próprio, mas também do estado endotelial do enxerto. Posto isto, a avaliação indireta do estado endotelial do dador de órgão a partir do estado endotelial do seu corpo cavernoso e da avaliação vascular de artérias do dador poderá representar um dado valioso na predição do *outcome* e no seguimento do doente transplantado, antevendo potenciais complicações e desbridando caminho para eventuais estratégias de prevenção.

4. PARTICIPANTES ABRANGIDOS NA INVESTIGAÇÃO

4.1. Grupo de estudo

Número:

CrITÉrios de inclusão/exclusão utilizados:

Doentes submetidos a cirurgia de transplantação renal no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do CHUC, no período compreendido entre o início do presente estudo e o mês de maio de 2023 e cujo dador de órgão, tenha sido alvo de colheita de um ramo da aorta e/ou biópsia do tecido cavernoso no âmbito do presente estudo.

Indique como se processará o seu recrutamento:

O recrutamento será realizado pelo investigador coordenador atendendo aos critérios de inclusão e exclusão previamente mencionados – doente sujeito a transplante renal, cujo dador de órgão do sexo masculino tenha sido alvo de biópsia do tecido cavernoso no âmbito do presente estudo.

4.2 Grupo de controle

Número:

CrITÉrios de inclusão/exclusão utilizados:

NÃO APLICÁVEL

Indique como se processará o seu recrutamento:

NÃO APLICÁVEL

Especifique se o estudo abrange grÁvidas, maiores incapazes e/ou menores de idade:

NÃO ABRANGE OS GRUPOS MENCIONADOS.

5. OUTROS DADOS SOBRE O PROJETO

	PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	Mod.CE_01/10 Próxima Revisão: Dezembro/2023
Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra		Página 4 de 6

Que benefícios imediatos poderão advir para os participantes pela sua anuência em participar no estudo?

NÃO EXISTEM BENEFÍCIOS IMEDIATOS PARA OS PARTICIPANTES, DADO QUE NÃO OCORRERÁ INTERVENÇÃO.

8. PROTEÇÃO DE DADOS DOS PARTICIPANTES

Medidas tomadas para assegurar a proteção de dados.

8.1 Responsável pelo tratamento de dados

Nome (completo): JOSEFA FERREIRA GUERRA

Telemóvel: 912587062 Endereço de e-mail: JOSEFAGUERRA99@GMAIL.COM

8.2. Categoria de Dados Pessoais

Identifique todos os dados pessoais e/ou especiais a que pretende ter acesso:

SEXO/GÉNERO; IDADE; INFORMAÇÃO CLÍNICA RELEVANTE, COMO ESTADO GERAL PÓS-TRANSPLANTE E PROCESSO CLÍNICO DO INTERNAMENTO/SEGUIMENTO E EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO, COMO ESTUDOS ANALÍTICOS E SUMÁRIAS DE URINA.

8.3 Colheita/Recolha de Dados Pessoais

• **Direta (ao próprio):**

Presencial Por impresso Telefone Inquérito on-line Outro

• **Indireta:**

Processo Clínico Registos de outras Instituições Familiares Outro

8.4 Tratamento de Dados Pessoais

Indicar a forma como são armazenados ou gravados os dados recolhidos:

OS DADOS, APÓS COLHEITA E ANONIMIZAÇÃO, SERÃO INSERIDOS NUMA BASE DE DADOS CRIADA NO ÂMBITO DO PRESENTE ESTUDO.

8.5 Medidas de segurança

Indicar as medidas técnicas e organizativas adotadas para segurança dos dados pessoais:

8.5.1. O participante é identificado por código especificamente criado para este estudo?

Sim Não

8.5.2. Em caso afirmativo, quem realiza a codificação dos dados?

Investigador Promotor Outro (especifique)

8.5.2. Onde ficam os dados pessoais tratados?

numa base de dados / ficheiro do Investigador
 numa base de dados / ficheiro do Hospital ou Instituição
 numa base de dados / ficheiro do Promotor
 numa base de dados / ficheiro fora da União Europeia

8.5.3. É criado um biobanco?

Sim Não

8.5.4. Existe Comunicação de Dados Pessoais a terceiros?

	PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	Mod.CE_01/10 Próxima Revisão: Dezembro/2023
Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra		Página 5 de 6

Sim Não

8.5.5. Existem Fluxos de Dados Pessoais transfronteiriços para fora da EU/EEE?

Sim Não

8.5.6. Indicar o Prazo Máximo de Conservação dos Dados

24 MESES

9. CONFLITO DE INTERESSES

NÃO EXISTEM CONFLITOS DE INTERESSE A DECLARAR.

10. CONSENTIMENTO

A expressão do consentimento informado terá forma escrita, conforme a Lei.

Descreva resumidamente o conteúdo da informação a transmitir ao participante:

O PARTICIPANTE SERÁ INFORMADO DOS SEUS DIREITOS ENQUANTO PARTICIPANTE, DA SUA TOTAL LIBERDADE PARA INGRESSAR OU NÃO NO PRESENTE ESTUDO, DO DIREITO E GARANTIA AO ANONIMATO, FINALIDADES DO ESTUDO E DA UTILIZAÇÃO DOS SEUS DADOS, REMUNERAÇÃO ASSOCIADA PARA AMBAS AS PARTES (NESTE CASO, QUE NÃO EXISTIRÁ REMUNERAÇÃO).

11. RELATIVAMENTE AO ESTUDO

a) Data prevista de início: 01/02/2022 Data prevista de conclusão: 31/05/2023

b) Existe reembolso e/ou ressarcimento aos participantes

- Pelas deslocações: Sim Não
- Pelas faltas ao serviço: Sim Não
- Por danos resultantes da sua participação no estudo: Sim Não

c) Em caso afirmativo especifique a entidade que assume a responsabilidade pelo reembolso e/ou ressarcimento das despesas:

NÃO APLICÁVEL

d) Existe um Seguro afeto a este Projeto de Investigação (especifique):

NÃO APLICÁVEL

e) Do estudo resulta alguma espécie de benefício financeiro ou outro para o investigador e/ou instituição?

Sim Não

Em caso afirmativo especifique:

NÃO APLICÁVEL

Os dados obtidos constituirão propriedade exclusiva de companhia farmacêutica ou de outra entidade?

Sim Não

Em caso afirmativo especifique a entidade:

NÃO APLICÁVEL

 <p>FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE COIMBRA</p>	PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	Mod.CE_01/10 Próxima Revisão: Dezembro/2023
Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra		Página 6 de 6

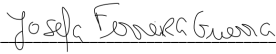
TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, abaixo assinado(a), declaro por minha honra, na qualidade de investigador, que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras.

Comprometo-me a respeitar o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais dos participantes, vinculando-me ainda ao estrito cumprimento do dever de sigilo e de confidencialidade a que me encontro legalmente obrigado.

Declaro também que durante o estudo serão respeitadas todas as disposições legais em vigor e as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (1964 e subsequentes revisões) e da Organização Mundial de Saúde.

Data do pedido de aprovação: 28/03/2022




(assinatura)

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA

A Comissão,

Reunião de ___/___/___

2. Informed Consent form

 <p>1290 FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE COIMBRA</p>	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	Documento adaptado do Modelo de Consentimento Informado da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Página 1 de 5		

INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE

TÍTULO DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO: Disfunção endotelial do tecido cavernoso em dadores de órgão: influência na função renal pós-transplante | Endothelial dysfunction in donor's cavernous tissue and short term outcome in renal transplant recipients

PROMOTOR: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

INVESTIGADOR COORDENADOR/ORIENTADOR: Dr. Edgar Tavares da Silva

CENTRO DE ESTUDO CLÍNICO: Faculdade De Medicina Da Universidade De Coimbra | Serviço De Urologia E Transplantação Renal Do Centro Hospitalar E Universitário De Coimbra

INVESTIGADOR: Josefa Ferreira Guerra

MORADA: Polo Das Ciências Da Saúde, Unidade Central, Piso -1 3000-548 Coimbra, Portugal | Centro Hospitalar E Universitário De Coimbra Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075, Coimbra, Portugal

CONTACTO TELEFÓNICO: (+351) 912587062

NOME DO PARTICIPANTE: _____

É convidado(a) a participar voluntariamente neste estudo porque vai realizar/realizou um transplante renal no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

As informações que se seguem destinam-se a esclarecê-lo acerca da natureza, alcance, consequências e risco do estudo, de modo a permitir que, depois de esclarecido, se encontre capaz de decidir participar, ou não, neste estudo.

Caso não tenha qualquer dúvida acerca do mesmo, deverá tomar a decisão de participar ou não. Se não quiser participar não sofrerá qualquer tipo de penalização. Caso queira participar, ser-lhe-á solicitado que assine e date este formulário.

Após a sua assinatura e a do Investigador, ser-lhe-á entregue uma cópia, que deve guardar.


1. INFORMAÇÃO GERAL E OBJETIVOS DO ESTUDO

Este estudo irá decorrer no Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra em colaboração com a Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e tem por objetivo verificar se existe uma relação entre o estado endotelial do tecido cavernoso do dador de órgão e a função renal do recetor no período pós-transplante. Futuramente, esta relação poderá mostrar-se útil na pesquisa de estratégias para prevenção de complicações.

Trata-se de um estudo observacional, pelo que o tratamento e seguimento a que será sujeito não se alterará para os efeitos deste estudo.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), de modo a garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes incluídos e garantir prova pública dessa proteção.

Serão incluídos 20 doentes.

	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	Documento adaptado do Modelo de Consentimento Informado da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Página 2 de 5		

2. PLANO E METODOLOGIA DO ESTUDO:

Este estudo não influenciará o seu tratamento. Todo o procedimento decorrerá como estipulado pela equipa que o acompanha. Após o transplante, o investigador terá acesso aos seus dados clínicos, no sentido de avaliar a função renal e posteriormente tentar relacionar essa função com os dados recolhidos ao dador do órgão. A utilização destes dados não lhe trará qualquer incómodo, uma vez que serão colhidos apenas dados clínicos já apurados pela equipa que o segue, sem que tenha de realizar qualquer exame ou questionário adicional.

O seu anonimato será preservado neste estudo e os dados serão recolhidos de forma a não permitir a sua identificação.

Este projeto decorrerá entre 01/02/2021 e 31/05/2023.

3. PROTEÇÃO DE DADOS DOS PARTICIPANTES

3.1. RESPONSÁVEL PELOS DADOS: Josefa Ferreira Guerra

3.2. RECOLHA DE DADOS: Os dados serão recolhidos através do acesso ao processo clínico e exames complementares que tenha realizado, não lhe sendo imputada qualquer responsabilidade ou carga adicional.

3.3. TRATAMENTO DE DADOS: Os dados, após colheita e codificação, serão inseridos numa base de dados criada no âmbito do presente estudo e analisados estatisticamente.

3.4. MEDIDAS DE PROTEÇÃO ADOTADAS: A sua identidade será protegida através da anonimização dos dados recolhidos.

3.5. PRAZO DE CONSERVAÇÃO DOS DADOS: Os dados serão conservados por um prazo de 24 meses.

3.6. INFORMAÇÃO EM CASO DE PUBLICAÇÃO: Será contactado no caso de o estudo ser publicado. Para tal, deverá preencher o espaço seguinte com um endereço de e-mail para o qual enviaremos a informação. **E-MAIL:** _____

4. RISCOS E POTENCIAIS INCONVENIENTES PARA O PARTICIPANTE

Não existem riscos ou incómodos, dado que não existirá intervenção com os participantes (com exceção da recolha de consentimento informado).

5. POTENCIAIS BENEFÍCIOS

Não benefício imediato para si, embora esteja a contribuir para o crescimento do conhecimento científico e potenciais avanços na área da transplantação.

6. NOVAS INFORMAÇÕES


Ser-lhe-á dado conhecimento de novas informações que possam condicionar a sua participação neste estudo.

7. PARTICIPAÇÃO / RETIRADA DO CONSENTIMENTO

É inteiramente livre de aceitar ou recusar participar neste estudo. Pode retirar o seu consentimento em qualquer altura, através da notificação ao investigador, sem qualquer consequência, sem precisar de explicar as razões, sem qualquer penalização ou perda de benefícios e sem comprometer a sua relação com o investigador que lhe propõe a participação neste estudo.

O consentimento entretanto retirado não abrange os dados recolhidos e tratados até a essa data.

O investigador do estudo pode decidir terminar a sua participação neste estudo se entender

 <p>FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE COIMBRA</p>	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	<p>Documento adaptado do Modelo de Consentimento Informado da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra</p>
<p>Página 2 de 5</p>		

2. PLANO E METODOLOGIA DO ESTUDO:

Este estudo não influenciará o seu tratamento. Todo o procedimento decorrerá como estipulado pela equipa que o acompanha. Após o transplante, o investigador terá acesso aos seus dados clínicos, no sentido de avaliar a função renal e posteriormente tentar relacionar essa função com os dados recolhidos ao dador do órgão. A utilização destes dados não lhe trará qualquer incómodo, uma vez que serão colhidos apenas dados clínicos já apurados pela equipa que o segue, sem que tenha de realizar qualquer exame ou questionário adicional.

O seu anonimato será preservado neste estudo e os dados serão recolhidos de forma a não permitir a sua identificação.

Este projeto decorrerá entre 01/02/2021 e 31/05/2023.

3. PROTEÇÃO DE DADOS DOS PARTICIPANTES

3.1. RESPONSÁVEL PELOS DADOS: Josefa Ferreira Guerra

3.2. RECOLHA DE DADOS: Os dados serão recolhidos através do acesso ao processo clínico e exames complementares que tenha realizado, não lhe sendo imputada qualquer responsabilidade ou carga adicional.

3.3. TRATAMENTO DE DADOS: Os dados, após colheita e codificação, serão inseridos numa base de dados criada no âmbito do presente estudo e analisados estatisticamente.

3.4. MEDIDAS DE PROTEÇÃO ADOTADAS: A sua identidade será protegida através da anonimização dos dados recolhidos.

3.5. PRAZO DE CONSERVAÇÃO DOS DADOS: Os dados serão conservados por um prazo de 24 meses.

3.6. INFORMAÇÃO EM CASO DE PUBLICAÇÃO: Será contactado no caso de o estudo ser publicado. Para tal, deverá preencher o espaço seguinte com um endereço de e-mail para o qual enviaremos a informação. **E-MAIL:** _____

4. RISCOS E POTENCIAIS INCONVENIENTES PARA O PARTICIPANTE

Não existem riscos ou incómodos, dado que não existirá intervenção com os participantes (com exceção da recolha de consentimento informado).

5. POTENCIAIS BENEFÍCIOS

Não benefício imediato para si, embora esteja a contribuir para o crescimento do conhecimento científico e potenciais avanços na área da transplantação.

6. NOVAS INFORMAÇÕES


Ser-lhe-á dado conhecimento de novas informações que possam condicionar a sua participação neste estudo.

7. PARTICIPAÇÃO / RETIRADA DO CONSENTIMENTO

É inteiramente livre de aceitar ou recusar participar neste estudo. Pode retirar o seu consentimento em qualquer altura, através da notificação ao investigador, sem qualquer consequência, sem precisar de explicar as razões, sem qualquer penalização ou perda de benefícios e sem comprometer a sua relação com o investigador que lhe propõe a participação neste estudo.

O consentimento entretanto retirado não abrange os dados recolhidos e tratados até a essa data.

O investigador do estudo pode decidir terminar a sua participação neste estudo se entender

	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	Documento adaptado do Modelo de Consentimento Informado da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Página 4 de 5		

NÃO ASSINE O FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO A MENOS QUE TENHA TIDO A OPORTUNIDADE DE PERGUNTAR E TER RECEBIDO RESPOSTAS SATISFATÓRIAS A TODAS AS SUAS PERGUNTAS.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Título do Projeto de Investigação: Disfunção endotelial do tecido cavernoso em dadores de órgão: influência na função renal pós-transplante | Endothelial dysfunction in donor's cavernous tissue and short term outcome in renal transplant recipients


Nome do Participante:	
BI / CC:	Contactos:
Nome do Investigador: JOSEFA FERREIRA GUERRA	

No âmbito da realização do Projeto de Investigação acima mencionado, declaro que tomei conhecimento:

- a. do conteúdo informativo anexo a este formulário e aceito, de forma voluntária, participar neste estudo;
- b. da natureza, alcance, consequências, potenciais riscos e duração prevista do estudo, assim como do que é esperado da minha parte, enquanto participante;
- c. e compreendi as informações e esclarecimentos que me foram dados. Sei que a qualquer momento poderei colocar novas questões ao investigador responsável pelo estudo;
- d. que o investigador se compromete a prestar qualquer informação relevante que surja durante o estudo e que possa alterar a minha vontade de continuar a participar;
- e. e aceito cumprir o protocolo deste estudo;
- f. e autorizo a utilização e divulgação dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos e permito a divulgação desses resultados às autoridades competentes;
- g. que posso exercer o meu direito de retificação e/ou oposição, nos limites da Lei;
- h. que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem sofrer qualquer penalização. Sei também que os dados recolhidos e tratados até a essa data serão mantidos;
- i. que o investigador tem o direito de decidir sobre a minha eventual saída prematura do estudo e se compromete a informar-me do respetivo motivo;
- j. que o estudo pode ser interrompido por decisão do investigador, do promotor ou das autoridades reguladoras.

<i>Local e data:</i>	<i>Assinaturas</i>
	<i>Participante:</i>
	<i>Representante legal:</i>
	<i>Representante legal:</i>
	<i>Investigador (*):</i>

(*) confirmo que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, o alcance e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.

	INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO	Documento adaptado do Modelo de Consentimento Informado da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Página 5 de 5		

NÃO ASSINE O FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO A MENOS QUE TENHA TIDO A OPORTUNIDADE DE PERGUNTAR E TER RECEBIDO RESPOSTAS SATISFATÓRIAS A TODAS AS SUAS PERGUNTAS.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Título do Projeto de Investigação: Disfunção endotelial do tecido cavernoso em dadores de órgão: influência na função renal pós-transplante | Endothelial dysfunction in donor's cavernous tissue and short term outcome in renal transplant recipients

Nome do Participante:	
BI / CC:	Contactos:
Nome do Investigador: JOSEFA FERREIRA GUERRA	

No âmbito da realização do Projeto de Investigação acima mencionado, declaro que tomei conhecimento:

- k. do conteúdo informativo anexo a este formulário e aceito, de forma voluntária, participar neste estudo;
- l. da natureza, alcance, consequências, potenciais riscos e duração prevista do estudo, assim como do que é esperado da minha parte, enquanto participante;
- m. e compreendi as informações e esclarecimentos que me foram dados. Sei que a qualquer momento poderei colocar novas questões ao investigador responsável pelo estudo;
- n. que o investigador se compromete a prestar qualquer informação relevante que surja durante o estudo e que possa alterar a minha vontade de continuar a participar;
- o. e aceito cumprir o protocolo deste estudo;
- p. e autorizo a utilização e divulgação dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos e permito a divulgação desses resultados às autoridades competentes;
- q. que posso exercer o meu direito de retificação e/ou oposição, nos limites da Lei;
- r. que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem sofrer qualquer penalização. Sei também que os dados recolhidos e tratados até a essa data serão mantidos;
- s. que o investigador tem o direito de decidir sobre a minha eventual saída prematura do estudo e se compromete a informar-me do respetivo motivo;
- t. que o estudo pode ser interrompido por decisão do investigador, do promotor ou das autoridades reguladoras.

<i>Local e data:</i>	<i>Assinaturas</i>
	<i>Participante:</i>
	<i>Representante legal:</i>
	<i>Representante legal:</i>
	<i>Investigador (*):</i>

(*) confirmo que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, o alcance e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.

3. Approval by the Ethics Committee

De: Comissão Ética - FMUC comissaoetica@fmed.uc.pt
Assunto: Envio parecer CE_Proc. CE-067/2022_Josefa Guerra
Data: 29 de abril de 2022, 16:43
Para: josefaguerra99@gmail.com
Cc: ajcfigueiredo@gmail.com, edtavares@fmed.uc.pt, luis.arodrigues@hotmail.com



Exma. Senhora
Dra. Josefa Ferreira Guerra,

Cumpre-nos informar que o projeto de investigação apresentado por V. Exa. com o título **“Avaliação do grau de disfunção endotelial do dador como marcador de prognóstico da função do externo na transplantação renal | Kidney transplant: donor endothelial dysfunction as a marker of prognosis in renal graft funcion”**, foi analisado na reunião da Comissão de Ética da FMUC de 26 de abril, tendo merecido o parecer que a seguir se transcreve:

“A Comissão considera que se encontram respeitados os requisitos éticos adequados à realização do estudo, pelo que emite parecer favorável à sua realização.

Contudo, solicita que:

- 1) no formulário específico da Comissão de Ética e no formulário de consentimento informado seja corrigida a designação do Promotor, que no caso de um projeto académico é a FMUC;**
- 2) seja clarificada a modalidade de proteção de dados, se codificação se anonimização irreversível;**
- 3) a versão final dos documentos a corrigir seja enviada, com as alterações efetuadas devidamente assinaladas, para encerramento do processo administrativo”.**

Cordiais cumprimentos.

Helena Craveiro

Universidade de Coimbra • Faculdade de Medicina • STAG – Secretariado Executivo
Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-354 COIMBRA • PORTUGAL
Tel.: +351 239 857 708 (Ext. 542708) | Fax: +351 239 823 236
E-mail: comissaoetica@fmed.uc.pt | www.fmed.uc.pt

De: Comissão Ética - FMUC comissaoetica@fmed.uc.pt
Assunto: Envio parecer CE_Proc. CE-067/2022_Josefa Guerra
Data: 3 de junho de 2022, 12:35
Para: josefaguerra99@gmail.com
Cc: ajcfigueiredo@gmail.com, edtavares@fmed.uc.pt, luis.arodrigues@hotmail.com



Exma. Senhora
Dra. Josefa Ferreira Guerra,

Cumpre-nos informar que o projeto de investigação apresentado por V. Exa. com o título ***“Avaliação do grau de disfunção endotelial do dador como marcador de prognóstico da função do externo na transplantação renal | Kidney transplant: donor endothelial dysfunction as a marker of prognosis in renal graft funcion”***, foi analisado na reunião da Comissão de Ética da FMUC de 26 de maio, tendo merecido o parecer que a seguir se transcreve:

“Correções recebidas e aceites. O parecer favorável já tinha sido emitido, pelo que se encerra o processo administrativo”.

Cordiais cumprimentos.

Helena Craveiro
Universidade de Coimbra • Faculdade de Medicina • STAG – Secretariado Executivo
Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-354 COIMBRA • PORTUGAL
Tel.: +351 239 857 708 (Ext. 542708) | Fax: +351 239 823 236
E-mail: comissaoetica@fmed.uc.pt | www.fmed.uc.pt

4. Summary of Results

<i>Donor</i>	Diameter (cm)	AHA	Decrease in luminal diameter (%)	Graft Quality	Donor's Atherosclerosis	Renal artery atherosclerosis	Ostium	Donor's Fatty tissue	Post-op diuresis	Graft Function	Creat 1M	Creat 3M
<i>I - R</i>	1,2	V	80	-	-	-	-	-	No	Late	2,06	1,34
<i>I - L</i>				-	-	-	-	-	Yes	Late	8,36	3,47
<i>III - R</i>	1,5	I	5	1	1	1	1	2	Yes	Immediate	1,03	1,29
<i>III - L</i>				1	1	1	1	2	Yes	Immediate	1,13	1,05
<i>IV - R</i>	1	I	20	3	3	3	3	2	Yes	Primary dysfunction		
<i>IV - L</i>				3	3	3	1	2	Yes	Late	2,26	2,83
<i>V - R</i>	0,9	I	5	1	1	1	1	1	Yes	Late	2,43	1,90
<i>V - L</i>				1	1	1	1	1	Yes	Immediate	1,28	1,02
<i>VI</i>	3,8	0	0	1	1	1	1	1	Yes	Immediate	1,84	1,50
<i>VII</i>	0,5	I	5	3	4	3	3	2	No	Primary Dysfunction		
<i>IX - R</i>	0,7	II	10	2	2	1	1	2	Yes	Immediate	0,85	0,83
<i>IX - L</i>				2	2	1	1	2	Yes	Immediate	1,23	1,40
<i>X - R</i>	0,9	II	5	2	2	2	1	2	Yes	Immediate	1,48	1,42
<i>X - L</i>				2	2	2	1	2	Yes	Immediate	1,70	1,68