



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA ISABEL DE OLIVEIRA PINHO

TRANSPLANTAÇÃO RENAL DE DADOR VIVO

RELATO DE UM CASO

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA E TRANSPLANTAÇÃO RENAL

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

BELMIRO ATAÍDE COSTA PARADA

PEDRO TIAGO COELHO NUNES

MARÇO/2013

TRANSPLANTAÇÃO RENAL DE DADOR VIVO: RELATO DE UM CASO

Ana Isabel de Oliveira Pinho ¹

Dr. Belmiro Ataíde Costa Parada ²

Mestre Pedro Tiago Coelho Nunes ³

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
pinho.aoliveira@gmail.com

²Assistente convidado da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
/Assistente Hospitalar de Urologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra –
E.P.E., Portugal

³Assistente da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal /Assistente
Hospitalar de Urologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – E.P.E., Portugal

Março/2013

LIVING-DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Ana Isabel de Oliveira Pinho ¹

Belmiro Ataíde Costa Parada

Pedro Tiago Coelho Nunes

¹Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
pinho.aoliveira@gmail.com

March/2013

“ Trabalhar na transplantação é quase sempre um acto de paixão recompensado pelos frequentes sucessos clínicos (...) ”

Fernando Macário

Presidente da Sociedade Portuguesa de Transplantação

“ Quando soube que havia possibilidade de contribuir para que o meu marido tivesse melhor qualidade de vida logo me disponibilizei a doar o rim. Emocionalmente sinto-me FELIZ, fisicamente sinto-me muito bem ”

Testemunho da dadora

“Após transplante tenho melhor qualidade de vida tanto a nível familiar, como social e profissional. Sinto-me mais activo e dinâmico no meu dia-a-dia. (..)”

Testemunho do receptor

RESUMO

Objectivo: Aprofundar conhecimentos acerca da Transplantação Renal tendo por base a realidade do centro português mais activo neste domínio.

Introdução: A insuficiência renal crónica é um problema global de saúde pública com tendência a aumentar. A Transplantação Renal de Dador Vivo assume-se como a melhor terapêutica substitutiva da função renal

Apresentação do caso: Seguiu-se um caso de segundo transplante renal de dador vivo. Doente e respectivo dador foram acompanhados desde a avaliação pré-transplante, cirurgia e num período de 3 meses pós-transplante.

Trata-se de um doente de 36 anos, diagnosticado como insuficiente renal crónico aos 22., recebendo transplante renal de dador vivo. Devido a disfunção crónica do enxerto há necessidade de ser integrado em programa de hemodiálise 11 anos depois. Beneficia novamente de transplantação renal de dador vivo após um período de 14 meses em diálise.

No período de acompanhamento pós-transplante não há a registar quaisquer intercorrências tanto no doente como na dadora.

Conclusão: A transplantação renal de dador vivo exige grande capacitação técnico-científica para que se atinja o sucesso.

PALAVRAS-CHAVE

Transplantação Renal; Transplantação Renal de Dador Vivo; Insuficiência Renal Crónica; Doença Renal Crónica Terminal; Compatibilidade HLA; Nefrectomia Laparoscópica; Imunossupressão.

ABSTRACT

Objectives: Have a better knowledge about kidney transplantation based on the reality of the Portuguese most active center in this field.

Introduction: Chronic kidney disease is a rising global health problem. Living Donor Kidney Transplantation (LDKT) is considered the best modality of renal replacement therapy for patients with end-stage renal disease.

Case presentation: we followed a patient who underwent second living-donor kidney transplantation and his donor since the pre-transplant evaluation, surgery and post-transplant care.

36-year-old man, who at the age of 22 was diagnosed with chronic renal disease and underwent LDKT. Due to chronic deterioration of graft function, 11 years later he began hemodialysis. He received a second living-donor kidney after 14 months on dialysis.

After a three months follow-up no complications were reported in both patient and donor.

Conclusion: Living-Donor kidney transplantation demands a great technical and scientific capacity to achieve success.

KEYWORDS

Kidney Transplantation; Living-Donor Kidney Transplantation; Chronic Kidney Disease; End-Stage Renal Disease; HLA - matching; Laparoscopic Nephrectomy; Immunosuppression.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE | 7 |
| ABREVIATURAS | 8 |
| ÍNDICE DE TABELAS | 9 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 10 |
| INTRODUÇÃO | 11 |
| MATERIAIS E MÉTODOS | 14 |
| APRESENTAÇÃO DO CASO | 15 |
| DO DIAGNÓSTICO AO PRIMEIRO TRANSPLANTE..... | 15 |
| FALÊNCIA DO ENXERTO | 17 |
| PREPARAÇÃO PARA SEGUNDO TRANSPLANTE..... | 19 |
| <i>Elegibilidade do candidato</i> | 19 |
| <i>Disfunção crónica do enxerto</i> | 20 |
| <i>Avaliação do potencial dador</i> | 22 |
| <i>Investigação da compatibilidade do par</i> | 22 |
| SEGUNDO TRANSPLANTE..... | 25 |
| <i>Cuidados do Pós - Operatório</i> | 30 |
| • Dadora..... | 30 |
| • Receptor..... | 31 |
| <i>Seguimento pós - transplante</i> | 33 |
| DISCUSSÃO | 37 |
| CONCLUSÃO | 50 |
| AGRADECIMENTOS | 51 |
| REFERÊNCIAS | 52 |

ABREVIATURAS

Algumas abreviaturas usadas comumente poderão estar omissas nesta listagem.

ANZDATA – Australian and New Zealand Dialysis and Transplantation DATA

ASST – Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação

CDC – Citotoxicidade Dependente de Complemento

DN – Data de Nascimento

DP – Diálise Peritoneal

DPCA – Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória

DRCT – Doença Renal Crónica Terminal / Insuficiência Renal Crónica Terminal/ Insuficiência Renal Crónica estágio V

FAV – Fístula Arterio-Venosa

HD – Hemodiálise

HLA – Human Leucocyte Antigen

HTA – Hipertensão Arterial

IRC – Insuficiência Renal Crónica

MMF – Micofenolato Mofetil

Pmh – Por milhão de habitante

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TRDV – Transplantação Renal de Dador Vivo

TSFR – Terapêutica Substitutiva da Função Renal

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabela 1 – Informações básicas, dados antropométricos e antecedentes pessoais do receptor.</i> | <i>19</i> |
| <i>Tabela 2 – Investigação laboratorial de infeções no receptor.</i> | <i>20</i> |
| <i>Tabela 3 – Exames realizados ao receptor no estudo pré-transplante.</i> | <i>21</i> |
| <i>Tabela 4 – Informações básicas, dados antropométricos e antecedentes pessoais do dador.</i> | <i>22</i> |
| <i>Tabela 5 – Estudos de histocompatibilidade. Tipagem HLA.</i> | <i>24</i> |
| <i>Tabela 6 – Exames analíticos realizados ao dador e respectivo resultado.</i> | <i>24</i> |
| <i>Tabela 7 – Exames realizados ao dador e respectivo resultado.</i> | <i>25</i> |
| <i>Tabela 8 – Tabela Terapêutica do receptor.</i> | <i>31</i> |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| <i>Figura 1 – Cronologia esquemática dos principais eventos entre o diagnóstico IRC e o transplante.</i> | <i>16</i> |
| <i>Figura 2 – Esquematização da cronologia dos eventos relevantes entre o 1º e o 2º transplante.....</i> | <i>18</i> |
| <i>Figura 3 – Determinação da Taxa de Filtração Glomerular por método radioisotópico.</i> | <i>23</i> |
| <i>Figura 4 – Acessos abdominais para nefrectomia laparoscópica transperitoneal direita: Posicionamento dos trocares e pinça para afastamento do fígado.....</i> | <i>25</i> |
| <i>Figura 5 – Acessos abdominais para nefrectomia laparoscópica transperitoneal direita: Pormenor da incisão de Pfannelstiel para extracção do rim.</i> | <i>26</i> |
| <i>Figura 6 – Visão através da óptima flexível colocada através do trocar: Isolamento do ureter</i> | <i>26</i> |
| <i>Figura 7– Visão através da óptima flexível colocada através do trocar: Laqueação da artéria renal com clips Hem -O-Lock.....</i> | <i>27</i> |
| <i>Figura 8 – Rim em isquémia fria.....</i> | <i>27</i> |
| <i>Figura 9 – Rim após anastomes vasculares e descamplagem dos vasos ilíacos externos.....</i> | <i>28</i> |
| <i>Figura 10 – Final do transplante. Rim implantado na fossa ilíaca esquerda.</i> | <i>29</i> |
| <i>Figura 11 – Aspecto final após encerramento.</i> | <i>29</i> |
| <i>Figura 12 – Variação dos valores da creatinina plasmática da dadora.....</i> | <i>30</i> |
| <i>Figura 13 – Esquema da terapêutica com Corticoesteróide.....</i> | <i>32</i> |
| <i>Figura 14 – Variação dos valores da creatinina plasmática do doente.</i> | <i>32</i> |
| <i>Figura 15 – Variação dos valores de Azoto Ureico plasmático do doente.</i> | <i>33</i> |
| <i>Figura 16 – Variação dos níveis de creatinina sérica do receptor nos 3 meses e meio pós - transplante.</i> | <i>34</i> |
| <i>Figura 17 – Inibidor da Calcineurina – Tacrolimus.</i> | <i>35</i> |

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Crónica (IRC) é um problema de saúde pública, atingindo globalmente grandes proporções. Quando, no decurso da doença, os rins se tornam total e permanentemente incapazes de exercer a sua principal função – filtração dos resíduos em circulação – chegou-se a um estado de Doença Renal Crónica Terminal (Insuficiência Renal Crónica Terminal; Doença Renal Crónica estadio V – DRCT).¹

Para ilustrar esta “epidemia”, no final de 2010 registavam-se, nos Estados Unidos da América, 594 374 doentes em DRCT.², sendo que 63,4% destes tinham menos de 65 anos.²

Para continuar a viver urge que estes doentes sejam integrados num Tratamento Substitutivo da Função Renal (TSFR).

Como TSFR temos a Hemodiálise (HD), a Diálise Peritoneal (DP) e a Transplantação Renal. Esta última provou ser a terapêutica mais efectiva na substituição da função renal.^{1, 3-6}

Várias são as evidências na literatura que assumem a transplantação renal como sendo mais favorável que a diálise (HD ou DP), quer se fale em sobrevivência^{7, 8}, qualidade de vida⁹ ou custo-efectividade da TSFR^{10, 7,11}. Uma análise de *McDonald et al.* no período de 1991 a 2000 (utilizando ANZDATA) reportou um risco de mortalidade a longo prazo 80% menor naqueles que tinham sido transplantados comparativamente aos que continuavam em lista de espera.¹²

Sendo a TSFR de eleição, a transplantação renal não pode ser oferecida a todos os candidatos à sua realização. Na base deste impedimento está, fundamentalmente, a escassez de órgãos.

Por um lado, o número de insuficientes renais crónicos continua a aumentar, face a uma crescente prevalência de Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial na população – principais causas de IRC^{3,13} – por outro, o número de órgãos recolhidos de cadáver não acompanha este aumento, tendo mesmo sofrido uma diminuição^{14,15} o que se traduz por uma constante disparidade entre procura e oferta.¹⁶

Esta conjuntura impulsionou de forma extraordinária a transplantação renal de dador vivo (TRDV). Realizado pela primeira vez com sucesso em 1954, entre irmãos gémeos, no *Hospital Peter Bent Brigham* em Boston¹⁷, o transplante utilizando rim de dador vivo surge como uma estratégia válida para colmatar a crescente escassez de órgãos. Aliás, vários estudos documentam as vantagens da TRDV comparativamente ao uso de rins de cadáver.⁴⁻⁶ *Andreoni KA et al.* reportou uma sobrevivência aos 1, 3, 5 anos de 95%, 88% e 80% para os receptores de um rim de dador vivo e taxas de 91%, 80% e 70% para aqueles em se utilizou rim proveniente de cadáver.¹⁸

Portugal encontra-se em posição dianteira no panorama internacional no respeitante ao número de transplantes renais, registando-se em 2011 cerca de 50 transplantes por milhão de habitante (pmh).^{14,19} Este número fica, no entanto, aquém das necessidades da lista de espera.

No final de 2011, o nosso país contava 17 533 doentes em TSFR (10.562.178 hab.²⁰). Sendo que 2391 eram novos casos. A transplantação renal (dador vivo e dador cadáver) é a TSFR em 36,7% dos casos.¹³ Dados mais recentes da Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação (ASST) revelam que no primeiro semestre de 2012 foram realizados 216 transplantes renais no Portugal, 66 dos quais nos *Hospitais da Universidade de Coimbra*.¹⁵

Volvido quase meio século da realização do primeiro transplante renal de dador vivo por Linhares Furtado nos HUC, este trabalho foca-se na realidade do centro de transplantação renal que mais transplantes efectua no País, confrontando-a com o actual estado de arte da transplantação renal de dador vivo através da exposição de um caso. Fez-se o seguimento de receptor e dador desde a fase de pré-transplante, cirurgia e 3 meses do pós-transplante.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para elaboração deste trabalho fez-se uma pesquisa na literatura médica internacional através da base de dados *PubMed* utilizando os seguintes termos em combinação: “*Renal Transplantation*”, “*Living Donor Renal Transplantation*”, “*Chronic Kidney Disease*”, “*End-Stage Renal Disease*”, “*Laparoscopic Donor Nephrectomy*”, “*Immunosuppressants*”, “*EAU guidelines*” e “*HLA mismatching*”. Os critérios de inclusão dos artigos prenderam-se com a sua publicação em revistas científicas de renome na área de estudo, com o número de citações dos mesmos e com a sua data de publicação, seleccionando-se preferencialmente artigos recentes. Foram ainda incluídos artigos citados pelos estudos seleccionados pelos critérios acima descritos.

Realizou-se também uma pesquisa por forma a conhecer o “*estado de arte*” em Portugal sobre a temática, recorrendo-se à DATA disponível em “Portal da Saúde”, “Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação – Ministério da Saúde”, “Sociedade Portuguesa de Transplantação”, “Sociedade Portuguesa de Nefrologia” e “Associação Portuguesa de Urologia”.

Para o caso de estudo foi feito o seguimento de um doente já em consultas de pré-transplante no *Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra* e do respectivo candidato a dador.

As imagens que constam deste trabalho foram recolhidas aquando da cirurgia de transplante do caso de estudo.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Doente de 36 anos (DN: 23/9/1976), sexo masculino, insuficiente renal crónico desde 1998 por Nefropatia IgA. Inicia Hemodiálise em 1999. Submetido a transplante renal de dador vivo em Maio de 2000 – mãe como dadora.

Por falência do transplante (nefropatia crónica do enxerto) inicia terapêutica substitutiva da função renal em Setembro de 2011, primeiro Hemodiálise e posteriormente Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória.

Transplantado em Dezembro de 2012 com rim de dador vivo – esposa.

DO DIAGNÓSTICO AO PRIMEIRO TRANSPLANTE

Doente de 22 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes até então, apresenta-se com um quadro de anorexia, náuseas e vômitos em Dezembro de 1998. Após investigação clínica e estudos analíticos é diagnosticado como hipertenso e insuficiente renal. Iniciou regime terapêutico com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (*Captopril*) em associação a um bloqueador dos canais de cálcio (*Amlodipina*). Em seguimento em consultas de nefrologia, realiza, em Março de 1999, biópsia renal que documentou histologia compatível com Nefropatia por IgA.

Assistiu-se a uma deterioração progressiva da função renal e em Junho de 1999 o quadro evolui para Insuficiência Renal Crónica Terminal, sendo o doente integrado em programa de Hemodiálise, três sessões semanais (com construção de FAV proximal esquerda).

Em Fevereiro de 2000, o doente foi encaminhado para os Hospitais da Universidade, onde inicia consultas de pré-transplante.

Após avaliação clínica e realização dos exames pré-transplante, foi indicado como elegível para transplantação renal.

Pai e mãe voluntariaram-se como dadores. Ambos com condições idênticas mas, por mostrar maior motivação, foi escolhida a mãe como dadora (48 anos, sem comorbilidades a registar). Não foi encontrada incompatibilidade do sistema AB0/Rh – dador e receptor: 0 Rh+.

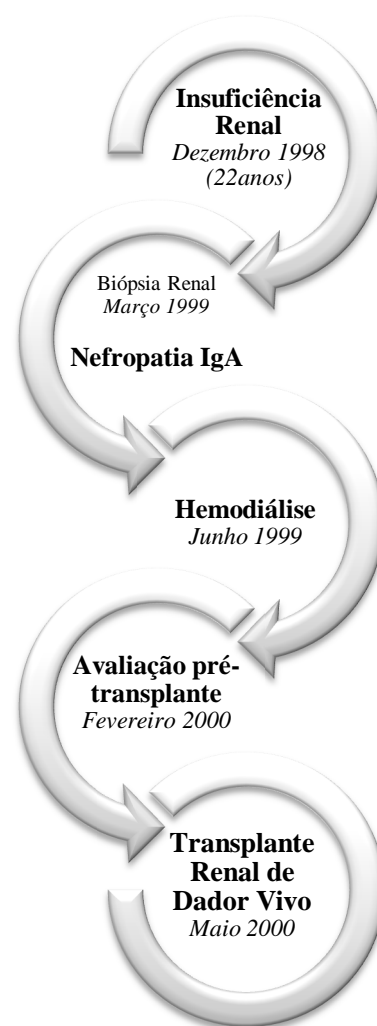


Figura 1 – Cronologia esquemática dos principais eventos entre o diagnóstico IRC e o transplante.

Nos testes de tipagem *HLA* verificou-se uma compatibilidade de dois Ag da classe A (*A*02;A*03*); um Ag da classe B (*B*58*); um Ag na classe DR (*DR*07*). Os testes de *cross-match* de linfócitos por CDC (citotoxicidade dependente de complemento) e *citometria de fluxo* foram negativos.

Foi feita imunossupressão pré-transplante com o esquema diário de 2g de *MMF*, 0,2 mg/Kg de *Tacrolimus* e 8mg/Kg de *Metilprednisolona*.

O transplante foi realizado a 30 de Maio de 2000 – rim esquerdo na fossa ilíaca direita. Não há registo de complicações intra-operatórias. Verificou-se função imediata do enxerto. A registar um pós-operatório complicado com fístula uretérica (resolvida cirurgicamente a 12 e 16 de Junho).

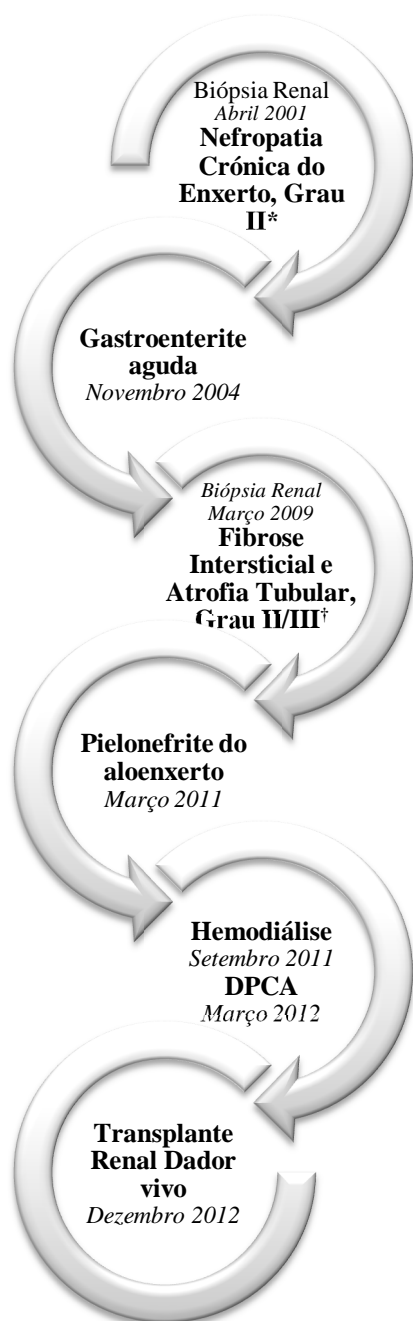
FALÊNCIA DO ENXERTO

Com valores de creatinina sérica estabilizados em 1,6 mg/dL, o doente manteve-se em seguimento anual do pós-transplante sob o esquema imunossupressor de manutenção com inibidor da calcineurina (*Tacrolimus*), antimetabólico (*MMF*), corticosteroide (*Prednisolona*) e terapêutica de controlo da hipertensão arterial.

Seguidamente far-se-á uma descrição sucinta das intercorrências registadas no período que mediou o primeiro transplante e a disfunção crónica do enxerto.

Em Abril de 2001, aproximadamente um ano após o transplante, regista-se aumento dos valores de creatinina sérica (5,2 mg/dL) e de retenção azotada. O doente relatou dejecções diarreicas e negou qualquer outra sintomatologia associada. Durante o internamento é realizada biópsia renal possibilitando o diagnóstico histológico de *Nefropatia Crónica do Enxerto, Grau II, Banff 97*.

Assinala-se, em Novembro de 2004, nova agudização da disfunção do enxerto com níveis de creatinina próximos dos 6 mg/dL acompanhando um quadro de gastroenterite aguda e aumento das transaminases. Suspende *MMF* por 48h.



Em Fevereiro de 2009 apresenta novo aumento dos valores de creatinina sérica (3mg/dL), na sequência do qual é realizada nova, biópsia renal que revelou nefropatia crónica do enxerto (*Fibrose intersticial e atrofia tubular*), *Grau II/III de Banff 2007*.

Em Março de 2011 o doente é admitido no serviço de urgência com um quadro de febre, polaquiúria, lombalgia e dor no local do enxerto. Regista-se, consequentemente, um internamento de nove dias, sob o diagnóstico de pielonefrite do aloenxerto renal por *E. Coli multissensível*, após o que o doente tem alta com valores de creatinina de 3,8 mg/dL e diurese de 3500 mL/24h.

Em Maio de 2011 inicia consultas de estudo para nova transplantação renal.

Figura 2 – Esquematização da cronologia dos eventos relevantes entre o 1º e o 2º transplante.
DPCA, Diálise Peritoneal Ambulatória Contínua

* Classificação Banff 97
† Classificação de Banff2007

PREPARAÇÃO PARA SEGUNDO TRANSPLANTE

Elegibilidade do candidato

O doente foi alvo de minuciosa avaliação que o considerou candidato a receber a transplantação renal como TSFR. Esta avaliação prendeu-se com o despiste de condições que contra indicam o transplante ou requerem tratamento prévio à realização do mesmo. (Tabelas 1, 2 e 3) Especial atenção na investigação de neoplasias, infecções e risco cardiovascular.

| | |
|-----------------------------------|--|
| Sexo | Masculino |
| Idade - Data De Nascimento | 36 Anos – (1976/5/29) |
| Peso | 84 Kg |
| Altura | 172 cm |
| IMC | 28,39 kg/cm ² |
| ASC^a | 1,97m ² |
| Antecedentes Fisiológicos | Sem alergias medicamentosas conhecidas; Nega hábitos tabágicos, etílicos ou toxicómanos; HD 12 meses (Junho/99 – Maio/2000) e 6 meses (Set/2011 – Março/2012); DPCA 9 meses (Março/2012 – Novembro/2012); Suporte transfusional (concentrado eritrocitário) em 1999, Maio/2000 e Set/2011; |
| Antecedentes Patológicos | IRC desde 1998; Hipertensão arterial conhecida desde 1998; Hiperuricémia; |
| Antecedentes Cirúrgicos | Transplante fossa ilíaca direita em Maio/2000 (dador vivo); Cirurgias correcção de <i>leak</i> urinário em Junho de 2000; Cirurgia colocação do cateter de Tenckhoff em Janeiro/2012 FAV proximal esquerda construída em 1999 (não funcionante); |
| Antecedentes Familiares | Sem história familiar de doença renal. Sem história de outras doenças de carácter hereditário. |

Tabela 1 – Informações básicas, dados antropométricos e antecedentes pessoais do receptor.

Dados na altura do transplante.

IMC, Índice de Massa Corporal; ASC, Área de Superfície Corporal; IRC, Insuficiência Renal Crónica; HD, Hemodiálise; DPCA, Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória;

^a Calculada pela fórmula de Dubois

| | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------|
| Serologia [‡] | <i>Toxoplasma</i> | Imune |
| | <i>Epstein-Barr</i> | Neg |
| | <i>CMV</i> | Imune |
| | <i>Epstein -Barr</i> | Neg |
| | <i>Herpes Simplex</i> | Neg |
| | HBV | Neg |
| | HCV | Neg |
| | HIV 1 e 2 | Neg |

Tabela 2 – Investigação laboratorial de infeções no receptor.

Neg, Títulos negativos segundo o limite assumido no laboratório do Serviço de Patologia Clínica dos HUC.

[‡] Testes realizados durante o estudo de elegibilidade para a transplantação e repetidos no dia anterior ao transplante.

Disfunção crónica do enxerto

Estando já em lista de espera activa para transplantação renal, assiste-se a um constante agravamento da função renal com níveis de creatinina de 8mg/dL, agravamento dos valores de retenção azotada e queixas de artrite gotosa (ácido úrico - 10,8 mg/dL), anemia severa (Hb de 7,5 g/dL) e perfil tensional progressivamente mais alto. Face a esta disfunção crónica avançada do enxerto, inicia-se, em Setembro de 2011, hemodiálise com acesso vascular por cateter venoso central tunelizado na veia jugular interna direita. Recebe três unidades de concentrado eritrocitário por anemia severa com resposta positiva no hemograma. Concomitantemente inicia toma de *Darbopoetina alfa*, 80mg semanais. É integrado em programa regular de hemodiálise na sua área de residência (4h, 3 sessões semanais).

O doente recusou construção de FAV para Hemodiálise, optando por Diálise Peritoneal. Em Janeiro de 2012 é colocado cateter de *Tenckhoff* e em Março entra em programa de Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória (DPCA) [sistema *Baxter*[®], com 3 permutas diárias no esquema: 2000 mL *physioneal*[®] (glucose 1,36%) + 2000 mL *physioneal*[®] (glucose 1,36%) + 2000 mL *extraneal*[®] (*isodextrin* 7.5%)]. No primeiro mês, o doente apresentou queixas de prurido que cedeu posteriormente.

Radiografia do tórax

Sem alterações referenciáveis

Electrocardiograma

Bradicardia Sinusal, 47 bpm;; traçados compatíveis com hipertrofia ventricular esquerda

Ecocardiograma

Dilatação ligeira das cavidades esquerdas. Boa função biventricular. Fração de ejeção VE estimada em 68%

Ecografia Abdominal /Renal/Vesical

Estudo ecográfico do andar superior do abdómen dentro dos parâmetros de normalidade;

Rins nativos atróficos e desdiferenciados.

Aloenxerto na FID (10,9 cm) com discreto aumento da ecogenecidade cortical - diminuição da diferenciação parenquimo-sinusal. Espessamento do urotélio. Quisto cortical simples no pólo inferior direito (7mm)

Sem dilatação do sistema excretor. Bexiga sem alterações

Eco - Doppler Visceral

Eco - Doppler Periférico

Eixo aorto-ilíaco sem alterações morfológicas ou espectrais;

Sem alterações das estruturas arteriais dos membros inferiores. Avaliação com Doppler cor mostrou preenchimento das estruturas arteriais, atestando a sua permeabilidade

Tabela 3 – Exames realizados ao receptor no estudo pré-transplante.
Bpm, Batimentos Por Minuto; VE, Ventrículo Esquerdo; FID, Fossa Ilíaca Direita.

Manteve-se em programa de DPCA até ao transplante no esquema supracitado, com permutas de 40 minutos, efluente límpido, sem sedimento, sem fibrina. Tinha uma diurese residual de 1500 cc/24h.

Nos nove meses que o doente esteve em DPCA apenas a registar discretos edemas periféricos, não se verificando quaisquer outras intercorrências.

O receptor iniciou imunossupressão no dia 30 de Novembro de 2012 (4 dias antes do transplante) com o esquema diário: *Tacrolimus* 17 mg toma única; *Ácido Micofenólico* (*Myfortic*®) 360 mg, 3 tomas; *Prednisolona* 20 mg.

Avaliação do potencial dador

O pai foi o candidato inicial à doação mas no decorrer da avaliação clínica, foi detectada má função cardíaca, ditando a recusa do mesmo como dador. Dá-se início ao estudo da esposa como candidata à doação. (Tabela 4)

De modo a ser eleita como dadora em vida de rim, a candidata foi submetida a uma criteriosa avaliação clínica bem como a um detalhado conjunto de exames protocolados. (Tabelas 6 e 7) Ver Figura 3.

Investigação da compatibilidade do par

Foi testada compatibilidade do sistema ABO Rh: par receptor-dador ORh⁺; histocompatibilidade através da tipagem de antígenos *HLA* (tabela 5); *Cross-match* de linfócitos (Células T e B) por citometria de fluxo e CDC (citotoxicidade dependente de complemento), com resultado negativo nos cross-match efectuados.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Sexo | Feminino |
| Idade - Data de Nascimento | 34 Anos – (1978/5/7) |
| Peso | 67 Kg |
| Altura | 164 cm |
| IMC | 24,91 kg/cm ² |
| ASC^a | 1,73 m ² |
| Antecedentes Pessoais | Sem comorbilidades; Sem alergias medicamentosas conhecidas; Nega hábitos tabágicos, etílicos ou toxicómanos; Parto distócico em 2003; Parto eutócico em 200 ; Amigdalectomia em 1998. |
| Antecedentes Familiares | Sem história familiar de doença renal. Sem história de outras doenças de carácter hereditário. |

Tabela 4 – Informações básicas, dados antropométricos e antecedentes pessoais do dador.
 Dados na altura do transplante. De referir que a dadora perdeu 30 Kg em 8 meses com dieta e exercício físico.
IMC, Índice de Massa Corporal; ASC, Área de Superfície Corporal
^a Calculada pela fórmula de Dubois

A 14 de Novembro de 2012 foi colhido o consentimento informado. A dadora revelou-se consciente dos riscos inerentes à dádiva, não solicitando nenhum esclarecimento adicional, mostrando-se bastante motivada para a doação.

No mesmo dia foi feita a proposta para transplante à Entidade de Verificação da Admissibilidade de Colheita para Transplantes (EVA).

RIBEIRO ISABEL MARIA JOAQUIM
 ID:19780501472
 DoB:1978-05-07

No.

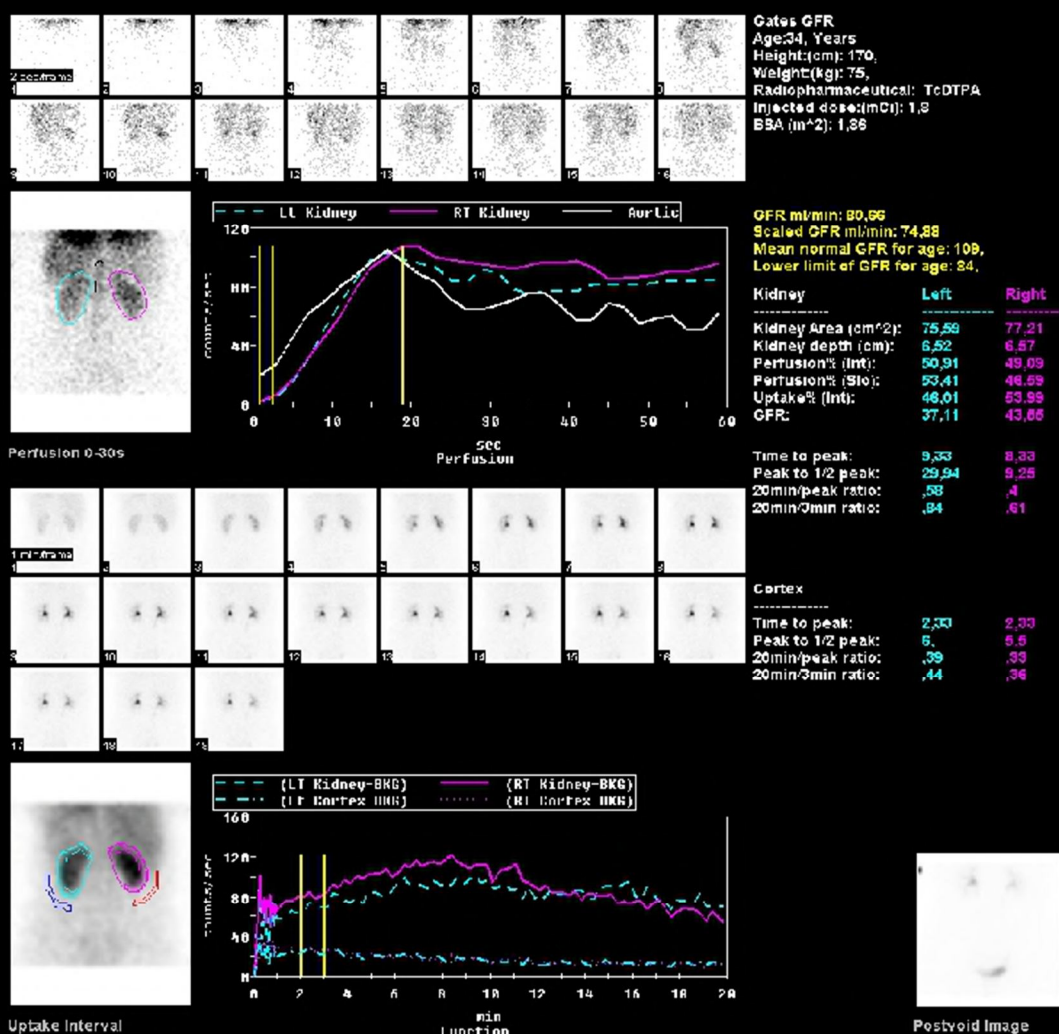


Figura 3 – Determinação da Taxa de Filtração Glomerular por método radioisotópico.

Foi usado 1861 uCi de DTPA – Tc99m. Sangue colhido aos 60 e 180 minutos.

Observa-se superfície de projecção renal e actividade funcional preservadas bilateralmente e de forma quase simétrica. Rim direito: 54%; Rim esquerdo: 46%.

Fase de eliminação inicia-se em tempo normal, decorrendo lentamente devido a estase funcional que não condiciona obstrução.

TFG com base na depuração plasmática de radiofármacos (normalizada): 98ml/min/1,73m².

Exame realizado no Serviço de Medicina Nuclear, HUC.

| | |
|----------|--|
| Receptor | HLA – A *02,*03; B *07,*58; DRB1 *07,*15 |
| Dador | HLA – A *01,*29; B *07,*38; DRB1 *04,*14 |

Tabela 5 – Estudos de histocompatibilidade. Tipagem HLA.

Constata-se que o par receptor-dador partilha um Ag no locus HLA-B, (compatibilidade HLA-B*07).

| | | | |
|--|---|---|---------------------------------------|
| Hemograma | Leucócitos | 7,0 x 10 ⁹ /L | |
| | Eritrócitos | 4,66 x 10 ¹² /L | |
| | Hemoglobina | 14,5 g/dL | |
| | Plaquetas | 247 x 10 ⁹ /L | |
| Hemostase | TP; INR; Fibrinogénio | N | |
| | Inibidores da coagulação Antitrombina III (funcional); Proteína S Livre; Ag; Proteína C (funcional) | N | |
| Bacteriologia | Urina | Positivo p <i>Staph. aureus</i> † | |
| Serologia | <i>Toxoplasma</i> | Neg | |
| | <i>Rubéola</i> | Imune | |
| | <i>CMV</i> | Imune | |
| | Epstein -Barr | Neg | |
| | <i>Treponema pallidum</i> (R.P.R) | Não reactivo | |
| | HBV | Neg | |
| | HCV | Neg | |
| HIV 1 e 2 | Neg | | |
| Sumária da Urina (Urina tipo II) | Cor; Aspecto; Glicose; Bilirrubina; Acetona; Densidade; Hemoglobina; pH; Proteínas; Urobilinogénio; Nitritos; Leucócitos | N | |
| Sedimento Urinário | Cilindros; Leucócitos; Células de descamação; Eritrócitos; Cristais; Cilindros patológicos; Células do tracto urinário superior | N | |
| Bioquímica - Sangue | Ionograma | Cálcio; Sódio; Potássio; Cloro; Osmolalidade; Fosfatos | N |
| | Função Renal | Creatinina (IDMS); Azoto Ureico; Ácido Úrico | 0,77 mg/dL 18,6 mg/dL 4,5 mg/dL |
| | Função Hepática | ALT; AST; FA; Gama GT; Bil. Total | N |
| | | LDH; CK; Glicose Colesterol Total; Colesterol-HDL; Triglicerídeos | N N |
| Electroforese de Proteínas - Soro | Albumina; Alfa1; Alfa2; Beta; Gama | N | |
| Doseamentos Urina 24h* | Clearance Creatinina (depuração) | 136,4 mL/min | |
| | Creatinina | 82,9 mg/dL | |
| | Resultado/Tempo | 1492 mg/tempo | |
| | Proteínas | 6,0 mg/dL | |
| | Resultado/tempo | 108,0 mg/tempo | |

Tabela 6 – Exames analíticos realizados ao dador e respectivo resultado.

Exames realizados no âmbito da avaliação para possível doação em vivo de rim.

TP, tempo de protrombina; INR, Relação Normalizada; N, resultado englobado no intervalo de valores considerados normais no laboratório do Serviço de Patologia Clínica, HUC; Neg, títulos negativos segundo o limite assumido no laboratório do Serviço de Patologia Clínica dos HUC. † Análise realizada posteriormente teve resultado negativo. * Volume de urina: 1800 cc

| | |
|---|--|
| Radiografia do tórax | Sem alterações referenciáveis. |
| Electrocardiograma | Sem alterações. Ritmo sinusal de 53 bpm. |
| Ecocardiograma | Boa função sistólica e diastólica; Fracção de ejeção VE de 67%; Sinais Doppler de regurgitação mitral discreta e tricúspide fisiológica ligeira. Sem outras alterações. |
| Ecografia Abdominal /Renal/Vesical | Rins sem alterações de localização, de volume, de contornos ou de textura. Sem sinais de estase urinária alta ou nefro-litíase. Estudo do andar superior abdominal sem alterações ecográficas referenciáveis. |
| Angio – TC Renal | AR d ^{ta} única com 7. 8 mm de calibre ^a , sem estenoses. Duas AR esq., a principal com 7. 5 mm de e outra com cerca 4, 6 mm de calibre. Sem evidências de estenoses. Veias renais únicas à d ^{ta} e à esq., sem alterações. Rins na sua topografia habitual com dimensões conservadas, normal secreção e sem sinais de processo expansivo, dilatação do excretor ou litíase. Aorta sem alterações. |

Tabela 7 – Exames realizados ao dador e respectivo resultado.

Exames realizados no estudo para possível doação renal em vivo.

^a Calibres na emergência das artérias.

bpm, Batimentos Por Minutos; VE, Ventriculo Esquerdo; AR, Artéria Renal; D^{ta}, Direita; Esq, Esquerdo(a).

SEGUNDO TRANSPLANTE

O transplante foi realizado a quatro de Dezembro de 2012.

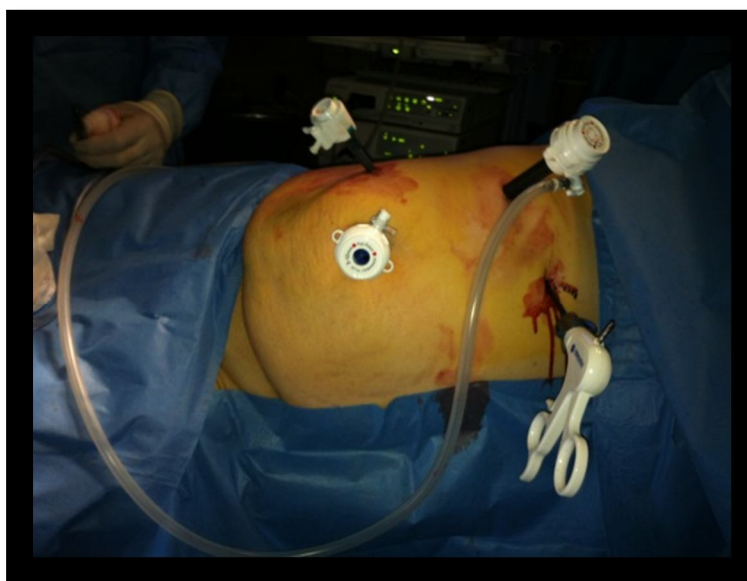


Figura 4 – Acessos abdominais para nefrectomia laparoscópica transperitoneal direita: Posicionamento dos trocares e pinça para afastamento do fígado

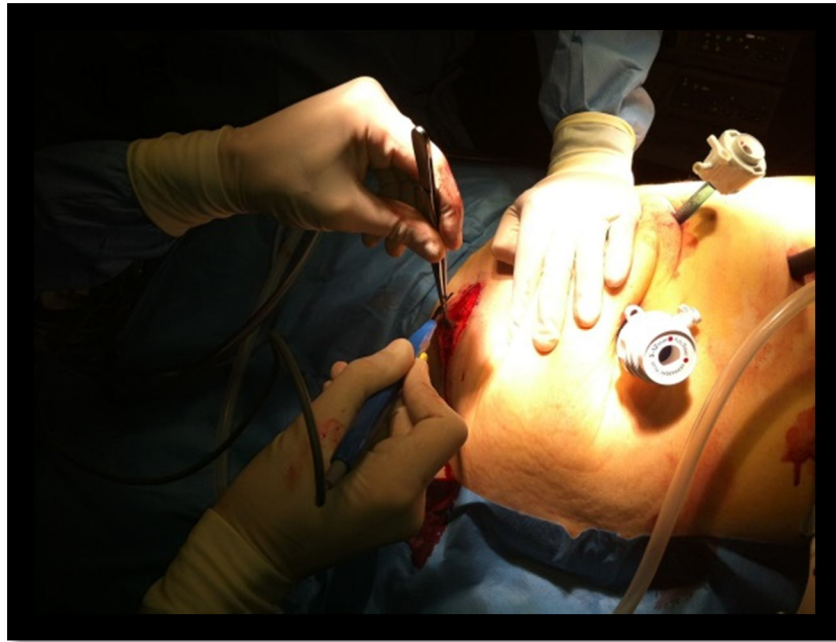


Figura 5 – Acessos abdominais para nefrectomia laparoscópica transperitoneal direita: Pormenor da incisão de Pfannelstiel para extracção do rim.

O rim doado foi colhido através de nefrectomia direita laparoscópica com 3 portas abdominais (12/12/15 mm), pinça percutânea para afastamento do fígado e extracção do rim por incisão de *Pfannelstiel*. (Figuras 4 e 5)

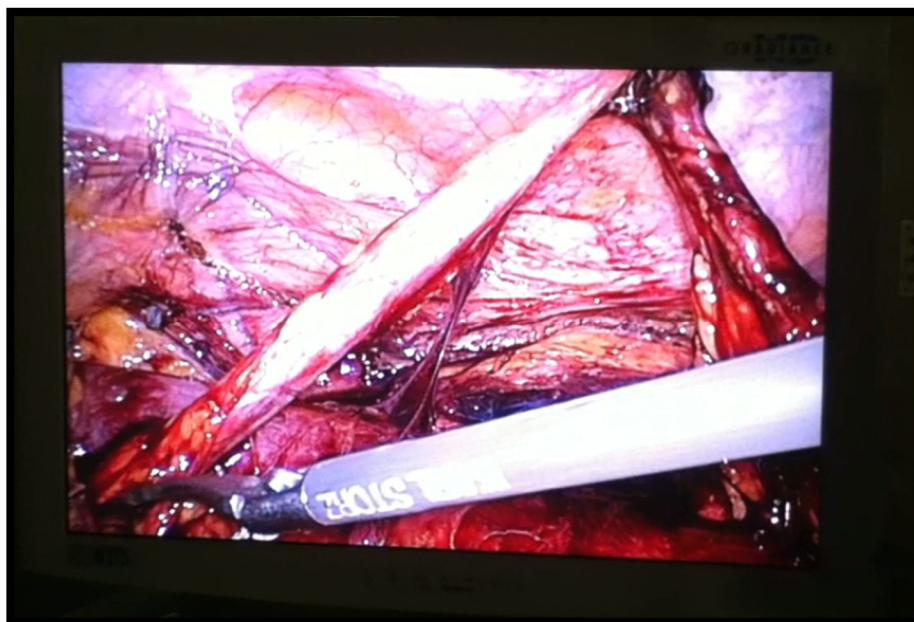


Figura 6 – Visão através da óptima flexível colocada através do trocar: Isolamento do ureter

Os vasos renais foram isolados e laqueados com *clips Hem-O-Lok* (*Weck Closure System, USA*) (Figura 7); O ureter foi isolado e dissecado com especial cuidado para manter intacto o tecido periureteral evitando assim a desvascularização ureteral. (Figura 8)



Figura 7– Visão através da óptima flexível colocada através do trocar: Laqueação da artéria renal com clips Hem -O-Lock.

O rim foi recolhido, perfundido com solução de preservação Celsior[®] colocado num recipiente com gelo. (Figura 8) Registou-se um tempo de isquemia quente de dois minutos e quinze segundos. A cirurgia estendeu-se por duas horas não se registando complicações intra-operatórias. As perdas hemáticas estimadas foram de 100cc.



Figura 8 – Rim em isquémia fria. Rim após recolha colocado em gelo e perfundido com Celsior[®]

O receptor estava já preparado na mesa do bloco operatório adjacente, o rim doado (rim direito) foi transplantado na fossa ilíaca esquerda, sem complicações. (Figura 11)

As anastomoses vasculares (vasos renais aos vasos ilíacos externos – anastomoses termino-laterais) realizaram-se com sutura polipropileno - *Prolene 6x0*. (Figura 9)

Há a registar uma artéria renal curta com trifurcação precoce e veia renal com confluência tardia de três ramos.

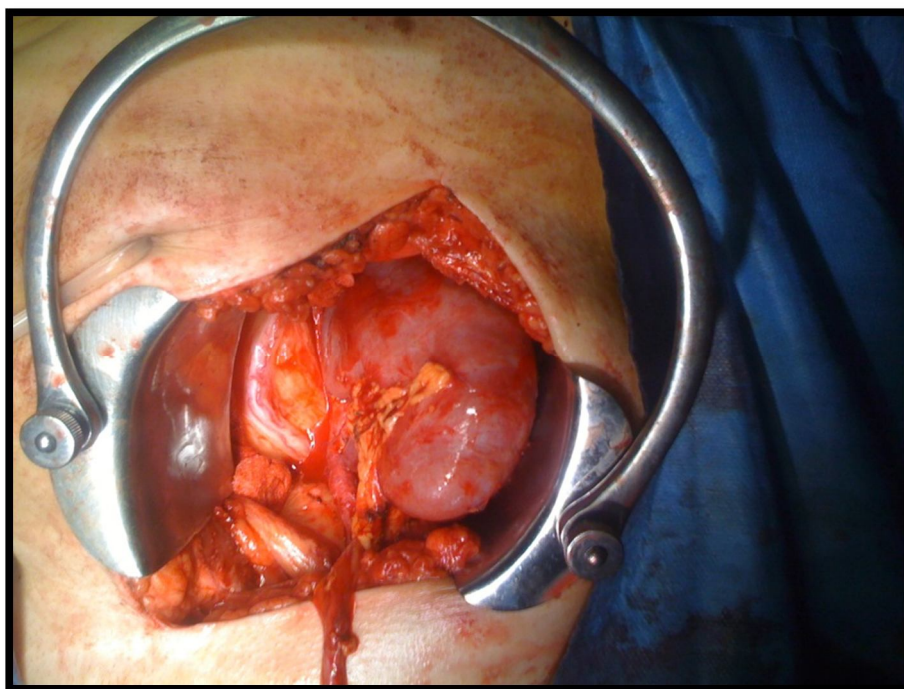


Figura 9 – Rim após anastomes vasculares e descamplagem dos vasos ilíacos externos.

Após descamplagem verificou-se reperfusão total do rim. Verificando-se um tempo de isquemia fria inferior a uma hora.

A implantação do ureter na mucosa vesical realizou-se através de ureteroneocistostomia pela técnica de *Taguchi*, com a colocação de *stent-duplo J*.

De realçar diurese imediata do enxerto. (Figura 9)

Durante a intervenção cirúrgica o doente recebeu 80cc de *Manitol*, *Furosemida* 60 mg e duas unidades de concentrado eritrocitário.

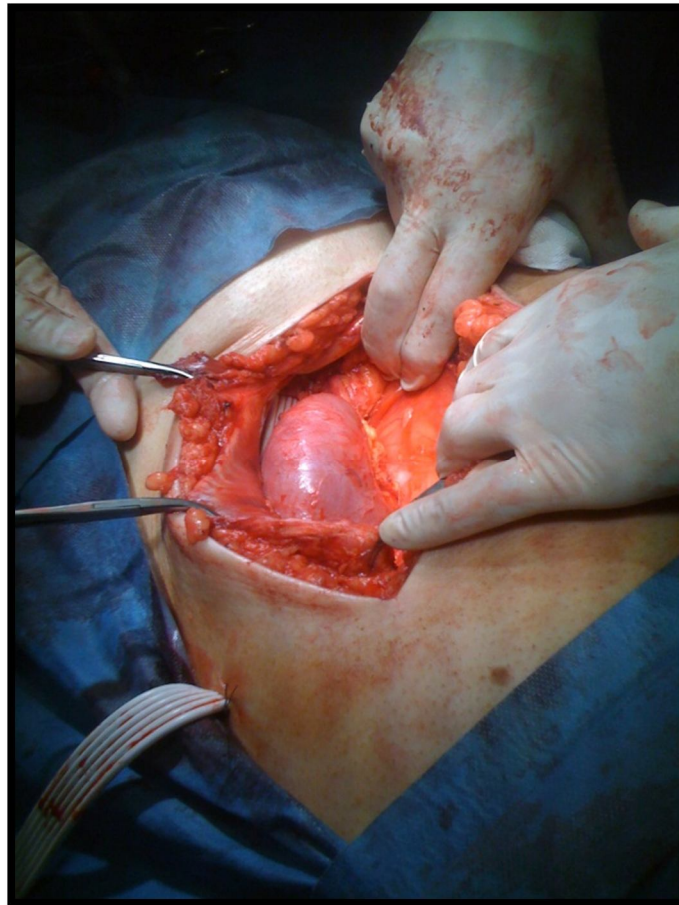


Figura 10 – Final do transplante. Rim implantado na fossa ilíaca esquerda.



Figura 11 – Aspecto final após encerramento.

Cuidados do Pós - Operatório

- *Dadora*

A dadora recebeu analgesia com *Metamizol magnésico* endovenoso. Foram ainda prescritos *Tramadol* e *Paracetamol* em SOS; Realizada antibioterapia com *Cefoxitina*, três tomas desde o dia da cirurgia.

Nos dois primeiros dias do pós-operatório a dadora permaneceu no leito com queixas algícas abdominais [dor – 6 (0 correspondendo a ausência de dor e 10 a dor máxima)], sem sinais de irritação peritoneal. Mantinha drenagem hemática de ~ 200cc diários.

No terceiro dia de pós-operatório foi removido o dreno e a doente tolerava alimentação entérica. Foi dada alta para o domicílio, registando-se uma boa evolução clínica sustentada pelo documentado nos estudos analíticos – evolução satisfatória dos parâmetros inflamatórios, função hepática, renal e hemograma. (Figura 12)

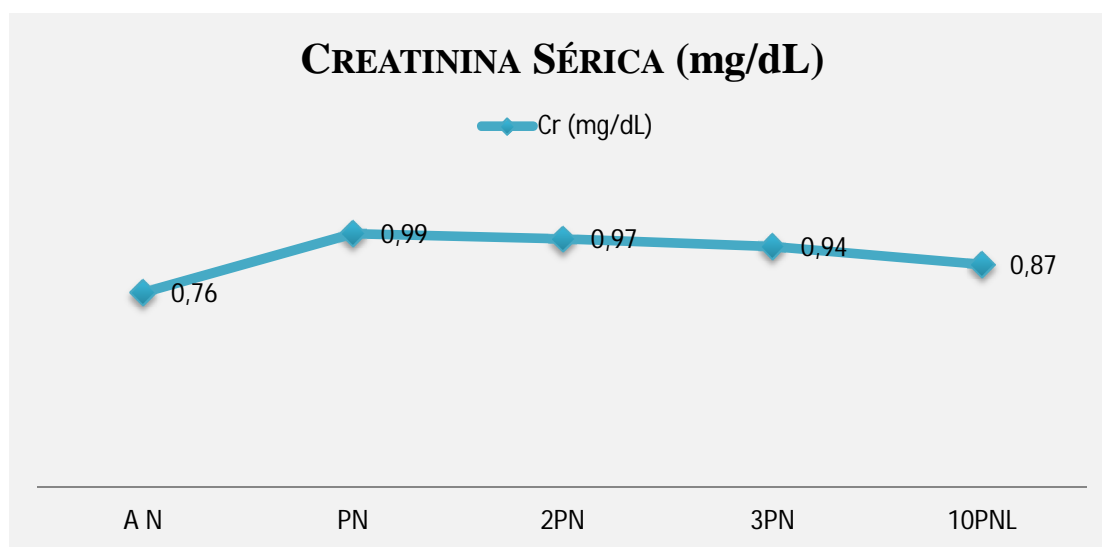


Figura 12 – Variação dos valores da creatinina plasmática da dadora.

AN, Antes da Nefrectomia; PN, dias pós-Nefrectomia

Níveis de creatinina obtidos pelo método IDMS.

- *Receptor*

O transplantado recebeu terapêutica farmacológica segundo o que consta da tabela 8.

| | |
|------------------------|--|
| Analgesia (SOS) | Metamizol Magnésico Tramadol |
| Imunossupressão | Timoglobulina (imunoglobulina antilinfócitos) 25 mgIV Ácido Micofenólico (360 mg) 2id Tacrolimus (17mg) Metilprednisolona * |
| Antibioterapia | Cefazolina (1000 mg) IV Sulfametoxazol (400mg) + Trimetropim (80mg) † |
| Tromboprofilaxia | Enoxaparina Sódica (20mg) SC |
| Profilaxia anti-vírica | Valganciclovir 450 mg † |
| | Clemastina 2mg + Paracetamol 1000mg IV ‡ |

Tabela 8 – Tabela Terapêutica do receptor.

*Segundo esquema da figura 13. †Iniciou ao terceiro dia pós-transplante ‡Por terapêutica com Timoglobulina

Foram ainda prescritos *Captopril* 25 mg em caso de pico hipertensivo e *Furosemida* como adjuvante da diurese.

Não se registaram intercorrências no pós-operatório. Verificou-se uma descida rápida dos parâmetros de retenção azotada. (Figuras 14 e 15)

O doente teve alta para o domicílio no sexto dia após transplante com o esquema de imunossupressão diário: *Ácido Micofenólico* 1440 mg + *Tacrolimus* 19 mg + *Prednisolona* 20 mg.

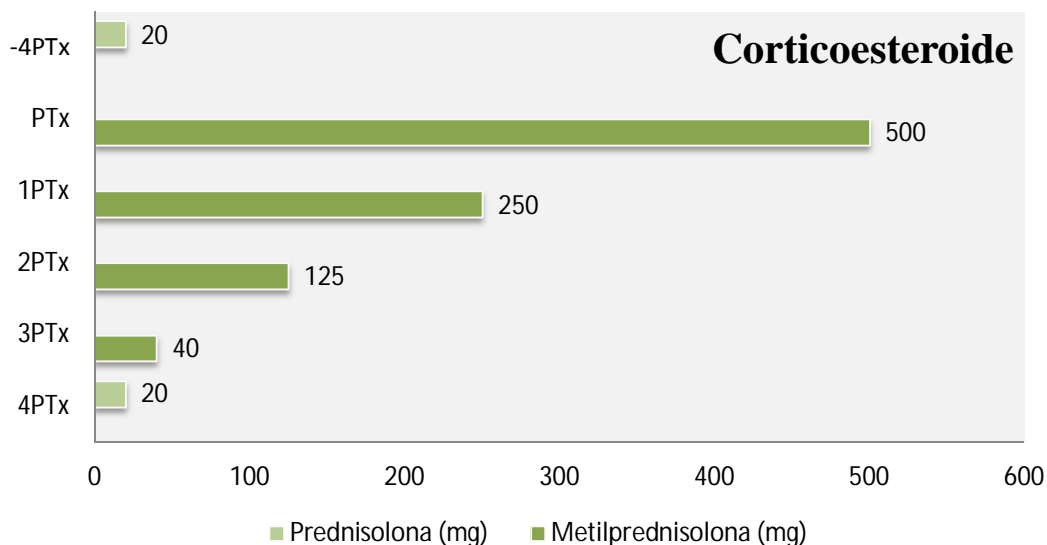


Figura 13 – Esquema da terapêutica com Corticoesteróide.
 PTx, Dias pós transplante

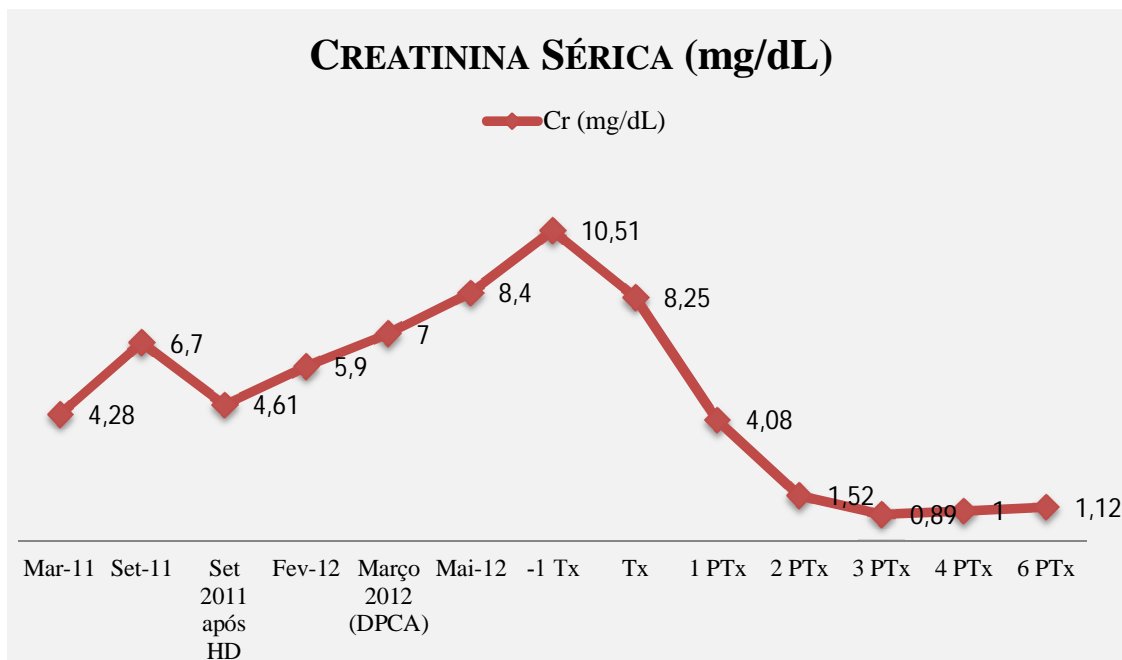


Figura 14 – Variação dos valores da creatinina plasmática do doente.
 DPCA, Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória; -1 Tx, dia anterior ao transplante; Tx, Transplante;
 PTx, dias pós-transplante

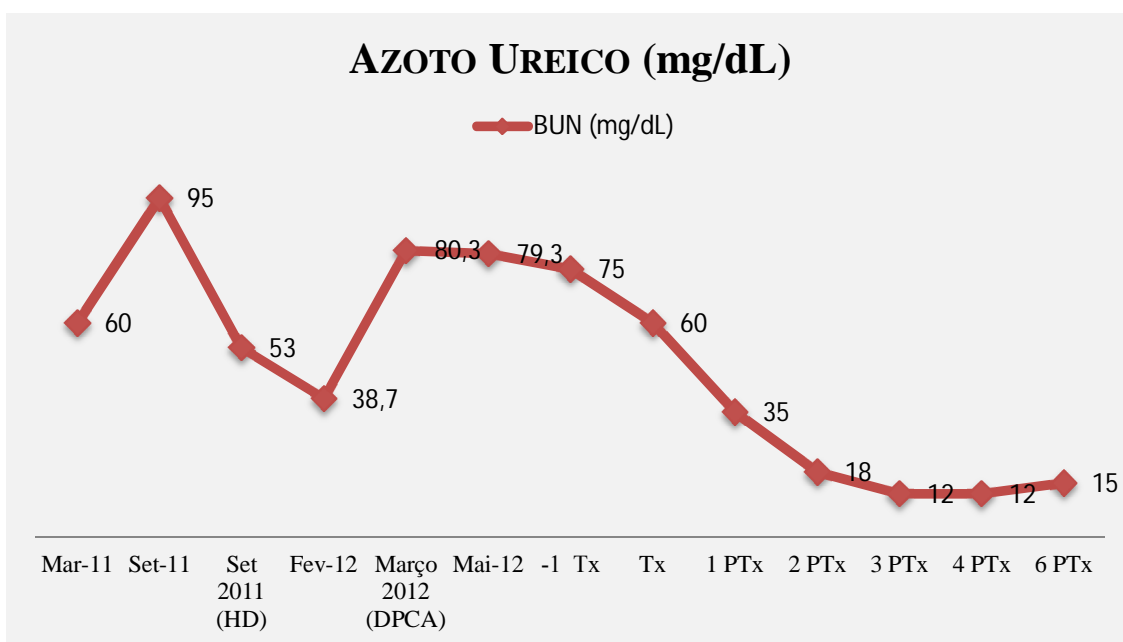


Figura 15 – Variação dos valores de Azoto Ureico plasmático do doente.
 BUN, Blood Urea Nitrogen; DPCA, Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória; -1 Tx, dia anterior ao transplante; Tx, Transplante; PTx, dias pós-transplante
 Os valores de Fev-12/ Março 2012 (DPCA) e Mai-12 foram obtidos através dos níveis de Ureia com o factor de conversão 0,46667.

Seguimento pós - transplante

Nos 3 meses e meio de seguimento a avaliação da evolução pós-transplante realizou-se em consultas bissemanais no primeiro mês, semanais no segundo mês e quinzenais até ao terceiro mês. Salienta-se a boa *compliance* do doente.

Cada consulta consistiu de uma ponderada avaliação clínica concentrada na identificação de sintomatologia atribuível quer a eventos de rejeição, bem como a infecções ou efeitos tóxicos dos imunossuppressores.

Efectuadas avaliações dos parâmetros vitais e peso. Manteve peso estável. Tensão arterial controlada com bloqueador dos canais de cálcio (*Nifedipina* 30 mg/dia).

No designado período não há a registar internamentos ou quaisquer intercorrências. O transplantado não manifestou queixas.

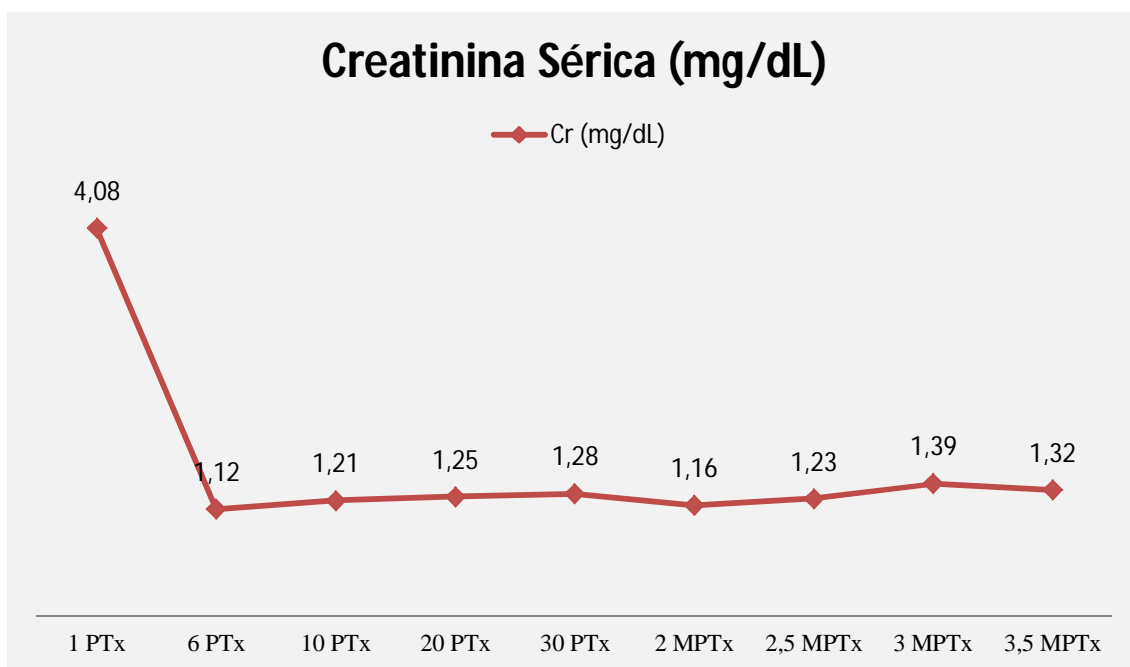


Figura 16 – Variação dos níveis de creatinina sérica do receptor nos 3 meses e meio pós - transplante.
PTx, dias pós-transplante; MPTx, Meses pós-transplante

No gráfico da Figura 16 apresenta-se a variação dos níveis de Creatinina no sangue do doente, mostrando níveis a estabilizar ~ 1,3 mg/ dL. Os níveis de Azoto Ureico têm-se fixado nos 27 mg/ dL. Registou-se um sucessivo aumento dos níveis de hemoglobina atingindo o patamar satisfatório de 14,6 g/dL. Sem alterações relevantes nos outros estudos analíticos nomeadamente ionograma, glicemia, metabolismo fosfocálcico ou transaminases. Foi ainda realizada controlo ecográfico do enxerto que não demonstrou alterações.

Realça-se ainda a monitorização das concentrações de inibidor da calcineurina (*Tacrolimus*) no sangue do doente com o objectivo de ajustar as doses do fármaco. Este controlo em conjunto com a monitorização da função renal e hepática tem como

finalidade manter o doente com imunossupressão adequada visando evitar episódios de rejeição, sem no entanto, atingir níveis tóxicos do fármaco. Procurou-se, com sucesso, não exceder concentrações superiores a 20 ng/mL. (Figura 17)

O esquema de imunossupressão tem-se mantido com a associação das três classes – *Tacrolimus* (Figura 17), *Ácido Micofenólico* 1080 mg/dia e *Prednisolona* 12,5 mg – inibidores da calcineurina, antimetabólicos e corticosteroides, respectivamente.

O *stent* duplo J foi retirado um mês após cirurgia.

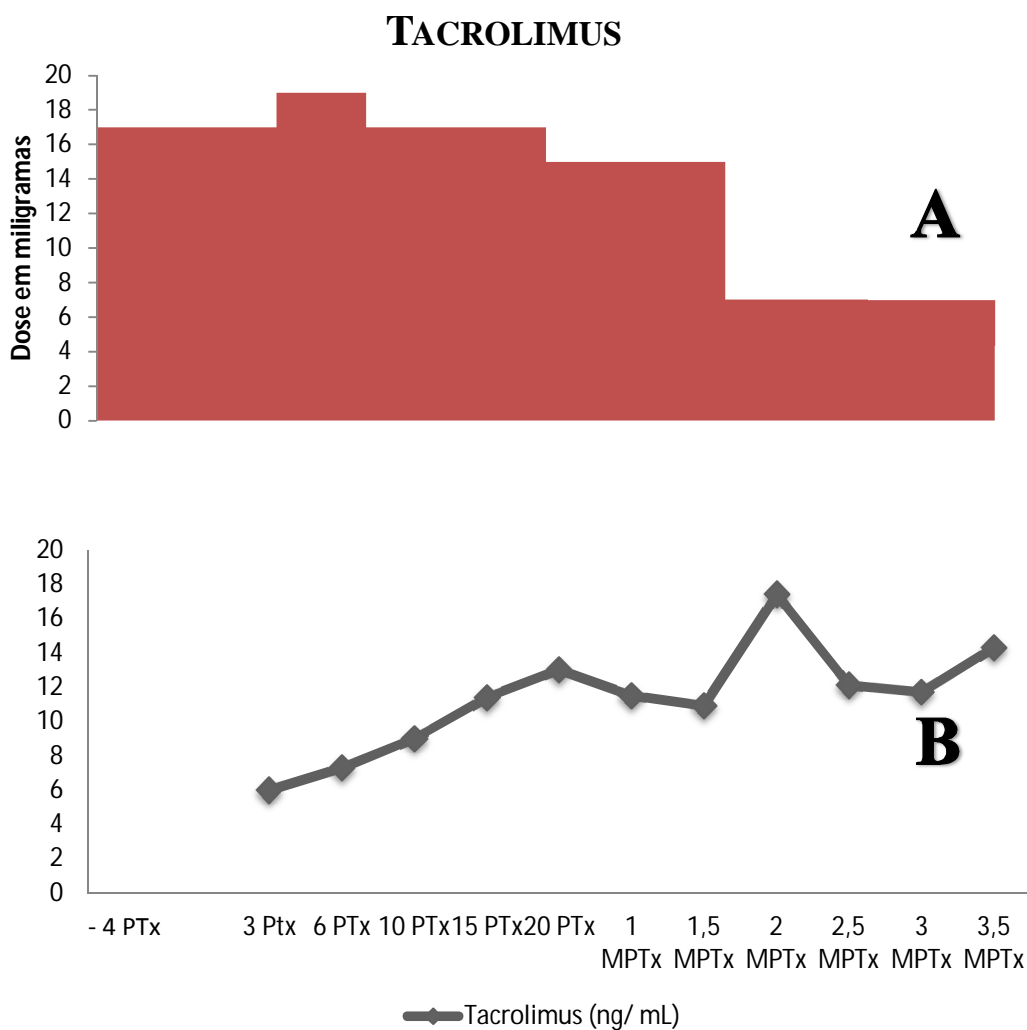


Figura 17 – Inibidor da Calcineurina – Tacrolimus.
 A) Doses prescritas e B) Monitorização da concentração do fármaco no sangue do doente
 PTx, Dias Pós-Transplante, MPTx, Meses Pós-Transplante
 Método: ACMIA

O doente será seguido em consultas mensais até atingir doze meses de pós-transplante, após os quais o seguimento far-se-á em consulta anual. Este protocolo tem obviamente a ressalva de ser alterado de acordo com a evolução do doente.

Foi também seguida a dadora, embora com periodicidade diferente – consulta na primeira semana, ao completar um mês e no final do primeiro trimestre – na evolução do pós - operatório.

Não há a referir qualquer intercorrência. A dadora em todo o tempo negou qualquer sintomatologia. Os valores de creatinina sérica desceram progressivamente até estabilizarem nos níveis registados antes da nefrectomia (~ 0,76 mg/ dL).

A dadora regressou à sua actividade laboral um mês após doação.

A dadora terá seguimento durante toda a vida, anualmente.

DISCUSSÃO

Assumindo-se como a melhor terapêutica substitutiva da função renal, a transplantação de dador vivo tem vindo a aumentar consideravelmente na Europa e Portugal segue essa tendência.^{1,21}

A TRDV associa-se a taxas de sucesso significativamente superiores comparativamente com a transplantação renal de dador cadáver, mesmo quando o par dador-receptor apresenta fraca compatibilidade *HLA*.^{1,4-6,22} Diversos factores contribuem para a interpretação deste facto.

Quando existe um dador vivo disponível, o atraso na transplantação atribuído à lista de espera é eliminado e, conseqüentemente, encurta-se em muito o tempo que o candidato acumularia em programa dialítico. Contribuindo isto, logicamente, para um melhor estado de saúde do receptor. Adicionalmente, também os dadores são exaustivamente avaliados, permitindo que a selecção recaia naqueles que têm melhores. Esta selecção não pode ser feita quando se trata de dador cadáver, sabendo-se ainda que o processo de morte cerebral está associado a uma libertação de substâncias como citocinas e outras quimiotaxinas que prejudicam a função renal.¹

Adicionalmente, o transplante de dador vivo pode ser programado o que permite iniciar terapêutica imunossupressora dias antes – correndo para uma diminuição da probabilidade de rejeição aguda. Sendo uma cirurgia electiva, possibilita uma programação prévia por parte da equipa cirúrgica, optimizando-se o procedimento. Por outro lado, o tempo de isquemia frita é incomparavelmente menor na transplantação de dador vivo.

Não menos importante é o aspecto emocional dos receptores. Ter a consciência de que outrem partilhou do seu ser para o único benefício do candidato apela a uma maior

responsabilização por parte deste último. Este facto contribui positivamente para a *compliance* dos receptores tanto no respeitante ao cumprimento da terapêutica imunossupressora como em hábitos higiénico - dietéticos.

Todos estes aspectos são determinantes para as superiores taxas de sobrevivência do enxerto associadas à transplantação renal de dador vivo.

Com o estudo/seguimento do caso apresentado foi possível compreender a complexidade que a transplantação renal de dador vivo comporta, não só no respeitante à equipa de profissionais envolvida e a todo o trabalho desenvolvido por esta, como também no que concerne ao par dador-receptor, aos seus medos e expectativas.

O transplante renal de dador vivo só tem justificação para ser realizado se, de facto, trazer potencial vantagem ao receptor, aumentando-lhe a sobrevivência de forma significativa, e, por outro lado, o risco da dádiva não acarretar riscos de maior para o dador.

Para que estas premissas fossem respeitadas o par dador-receptor foi sujeito a uma minuciosa avaliação.

Sendo que a causa cardíaca está entre as que mais contribuem para a morte de doentes com transplante funcionante^{21,23}, além de que indivíduos com doença cardíaca têm elevado risco intra-operatório, o despiste de doença cardíaca é de relevância extrema. Encontra-se aqui a justificação para os exames de avaliação da função cardíaca realizados ao receptor no estudo pré-transplante. Não esquecer ainda que o doente em questão tinha já uma história longa de IRC e HTA o que contribuí para o desenvolvimento de doença cardíaca.

Uma vez que os vasos ilíacos externos foram utilizados para as anastomoses vasculares, o estudo arterial periférico através de *ecodoppler* permitiu avaliar a ausência de placas de ateroma ou estenoses que condicionassem o sucesso da técnica e consequentemente do transplante. Não menos importante, este estudo permitiu avaliar a predisposição/risco para a ocorrência de eventos trombóticos, que a cirurgia potenciaria.

A ausência de outras comorbilidades como sendo neoplasias ou infecções foi atestada também na avaliação pré-transplante, não só através estudos analíticos, serologia para vírus, ecografias abdominal, renal e vesical como também do exame físico. Esta avaliação é de importância extrema, não só porque certas doenças afectam de forma determinante a sobrevivência do transplante, como também, o doente tinha já história de transplante anterior o que o sujeitou a anos de terapêutica imunossupressora, sendo mandatório pesquisar se estavam reunidas condições imunológicas para a submissão a outro transplante.

O impacto do tempo em lista de espera na sobrevivência/sucesso do transplante foi alvo de estudo de vários estudos, todos eles com conclusões idênticas. Há um risco acrescido de insucesso da transplantação quando esta é procrastinada e o doente passa mais tempo noutra TSFR.^{1,7,24,25}

Se nos reportarmos a dados do primeiro transplante, desde que o doente foi encaminhado para os *HUC*, decorreram aproximadamente três meses e meio até à realização do transplante. Não esquecer, no entanto, que o doente estava desde há 12 meses em programa de hemodiálise antes de entrar em consultas de pré-transplante. No respeitante ao segundo transplante, desde de que houve necessidade de integrar o doente em TSFR até ao transplante decorreram cerca de 14 meses.

No que concerne ao dador, o benefício na doação é, do ponto de vista da sua saúde, não existente ou, dificilmente se consegue estabelecer uma relação. Todo este processo deve ser o menos prejudicial possível para quem decide, altruisticamente, sujeitar-se a uma cirurgia (não isenta de riscos) para salvar a vida a outrem.

Da apresentação do caso pode confirmar-se que uma criteriosa avaliação do estado de saúde da dadora foi levada a cabo por forma a atestar que esta tinha condições para se submeter à cirurgia. Por outro lado, é também importante o despiste de algumas doenças, nomeadamente neoplasias e infecções que poderiam ser transmitidas ao receptor ou ainda de factores que contribuíssem para o aumento do risco de falência do transplante.

Destaca-se a realização da cintigrafia renal que teve como objectivo o estudo da função renal (conjunta e individual de cada rim) através da determinação da taxa de filtração glomerular com base na depuração de radioisótopos, sendo este o método de referência a usar.²⁵ Da observação da *Figura 3* (página 23) pode concluir-se que a TFG da dadora se encontrava dentro do intervalo de valores normais para a idade e sexo. Atentar que há um declínio progressivo da TFG com o envelhecimento (iniciando-se ~30 anos), sendo este reconhecido como um fenómeno fisiológico de senescência do órgão. Contudo, é necessário contemplar esse declínio aquando da avaliação da TFG do possível dador, recusando como dadores aqueles em que seja previsível que a TFG desça para valores não satisfatórios durante a sua vida (de acordo com a esperança de vida do mesmo).²⁶

A angiografia por tomografia computadorizada renal reveste-se de distinta importância para o esclarecimento da vascularização renal por forma a verificar o número de vasos e características dos mesmos, uma vez que a eleição do rim a colher é também baseada nestes parâmetros – considerando que ambos os rins apresentam função idêntica, caso contrário o rim com melhor função permanecerá no dador.^{1, 26, 27} No caso apresentado,

salvaguardada a função do rim esquerdo, foi colhido o rim direito uma vez que apresentava anatomia vascular mais propícia, com artéria renal única.

Encontram-se na literatura estudos que advogam o uso preferencial do rim esquerdo pelo maior comprimento da veia renal esquerda.^{1,28} Contudo, num estudo (não randomizado) englobando 8 séries que abrangendo um total de 722 casos, com 448 utilizando o rim esquerdo e 274 o rim direito, não foram encontradas diferenças na sobrevivência do enxerto dependentes do lado escolhido.²⁸ Por outro lado, *Hsu TH et al.* demonstraram que o tempo de isquémia quente é aumentado quando se realiza nefrectomia laparoscópica em rim com artérias múltiplas.²⁹

Todos os exames protocolados para a aceitação da candidata à doação de rim em vivo foram realizados. Estando estes também de acordo com as recomendações das últimas guidelines (Março de 2009) da Associação Europeia de Urologia.¹

Relativamente à técnica cirúrgica, o rim foi colhido por nefrectomia laparoscópica, sendo esta enunciada como a técnica de eleição.^{1, 4, 28,30} Este procedimento mostrou ter semelhantes resultados – quando comparada com a nefrectomia por laparotomia – em termos de complicações urológicas, de sobrevivência e função do enxerto, de taxa de rejeição e de taxa de mortalidade do dador. No entanto, o procedimento laparoscópico revela-se mais vantajoso quando se fala em analgesia necessária, em tempo de hospitalização, efeitos cosméticos (cicatriz mínima) e em retorno precoce às actividades regulares e laborais.^{1, 31} É certo que acarreta maior tempo cirúrgico e envolve necessidades em termos de materiais que a tornam mais dispendiosa, no entanto, no que diz respeito a custos totais da nefrectomia (o que engloba internamento hospitalar e retorno à actividade profissional) ambos os procedimentos se equivalem.³²

No caso de estudo não houve quaisquer complicações per ou pós-operatórias a registar.

Como se pode concluir do gráfico da Figura 12 ^(página 31) houve um aumento de aproximadamente 25% nos níveis de creatinina sérica após a nefrectomia, estes níveis foram diminuindo progressivamente nos três meses pós-doação, voltando aos valores registados antes desta. Resultados concordantes com os encontrados na literatura.¹

Não existem evidências que permitam concluir convictamente que o processo de doação não acarreta prejuízo – sobretudo no que concerne a consequências a longo-prazo – para a saúde do dador.

Numa meta - análise de 58 estudos englobando 5149 dadores com seguimento não menor a cinco anos, *Boudvile N. et al* concluem que os dadores apresentam elevação de 6 mmHg e 4 mmHg nas pressões artérias sistólica e diastólica, respectivamente, quando comparados com o grupo de controlos de indivíduos com idade correspondente na população geral.³³ Contudo estes achados não se associam ao diagnóstico de Hipertensão Arterial.

Vários estudos se têm centrado em compreender os mecanismos pelos quais se desenrolam as adaptações na função renal após doação, numa tentativa de avaliar se existe um o risco aumentado de desenvolver doença renal crónica entre os dadores. Alguns autores sustentam que existe um decréscimo da *taxa de filtração glomerular* de ~ 25% que se mantem estável sem que condicione uma aceleração na normal diminuição da TFG implicada com o aumento da idade.⁴ Relatam-se aumentos mínimos na excreção de albumina e aumento da incidência de proteinúria o que faz crer hiperfiltração glomerular.^{3,4,6} No entanto estas alterações adaptativas não são acompanhadas de complicações ou sintomatologia de doença renal crónica.^{3,34}

Deste modo, não estão ainda esclarecidos os mecanismos de adaptação funcional e hipertrofia que decorrem no rim remanescente.

Há a referir que o período de seguimento do dador pós-nefrectomia incluído neste trabalho foi de apenas três meses e meio pelo que é impossível concluir acerca de consequências a longo prazo.

É indispensável que a decisão de doar seja independente de qualquer pressão familiar ou outra qualquer razão que não a vontade livre do dador. A dadora foi informada de todos os riscos inerentes à doação. Durante todo o processo de pré-transplante sempre se mostrou inequivocamente motivada.

Apesar do reconhecido mérito das terapêuticas imunossupressoras³⁵, a compatibilidade entre o par dador-receptor é de importância assinalável.³⁶

Os testes de compatibilidade entre receptor e potencial dador foram realizados numa fase inicial do acompanhamento pré-transplante, uma vez que, caso não se encontrasse uma compatibilidade satisfatória entre o par, evitar-se-ia a investigação subsequente do dador.

As incompatibilidades do sistema AB0 são reconhecidas como responsáveis por eventos de rejeição hiperaguda (anticorpos reactivos contra antigénios AB0 incompatíveis do dador que destroem o endotélio renal).¹ Como documentado, não se verificaram incompatibilidades do sistema AB0 no caso apresentado.

O sucesso do transplante (sobrevivência do enxerto) está na dependência íntima da histocompatibilidade entre dador-receptor. Esta é testada tendo por base os antigénios do sistema *HLA*, antigénios estes que apresentam elevado polimorfismo. Sabe-se hoje que os *loci* de maior impacto na rejeição do transplante são *HLA-A*, *HLA-B* e *HLA-DR*, sendo estes os alvos da tipagem *HLA*.¹

Vários estudos têm procurado uma relação causal entre o número de *mismatch* de antígenos nos *loci* enunciados e o sucesso do transplante.³⁷ No par estudado, como reportado, havia um total de cinco *mismatches* na fenotipagem *HLA*. Não descurando a importância de tal fenotipagem, nos últimos anos tem-se vindo a assistir a uma melhoria das drogas imunossupressoras, além de que na transplantação de dador vivo outros factores de risco podem ser controlados, capacitando as equipas de transplante a atribuir menor significância a esta tipagem *HLA*.^{1,37, 38}

Relativamente aos estudos de *cross-match* de linfócitos, estes são de importância extrema, sendo que um *cross-match* positivo entre células do possível dador e soro do receptor dita o insucesso do transplante, associando-se a rejeição aguda do enxerto.³⁶

Foram efectuados os testes de *cross-match* utilizando quer linfócitos T, quer células B, com a vantagem de estas últimas expressarem na sua superfície antígenos *HLA* de classe II, aumentando a sensibilidade do teste. O *cross-match* por citometria de fluxo, como descrito na literatura, permite aumentar também a sensibilidade dos testes.^{1, 36}

Salienta-se a particular importância da sensibilidade na procura de anticorpos anti-*HLA* preformados no soro do doente uma vez que este tinha recebido transfusões sanguíneas e um transplante renal anterior, ambas situações com reconhecida propensão para a formação de anticorpos anti-*HLA*. Especial ênfase para o facto de a dadora possuir um antígeno no *locus HLA-DRB1 (HLA-DRB1*04)* que estava também presente na dadora do primeiro transplante e que é ausente no receptor.

Como descrito na apresentação do caso, os estudos de *cross-match* entre o soro do receptor e as células da dadora foram negativos, informativo de que não existem títulos de anticorpos anti-*HLA* classe I e II contra os antígenos de superfície das células da dadora que contra-indiquem o transplante.

Khalifeh e Horl, num estudo de 2011 reportaram que a discordância de géneros entre dador e receptor (dadores femininos e receptores masculinos) é um factor de risco a longo prazo para a sobrevivência do enxerto.⁵

Noppakun et al. apresentam conclusões acerca do impacto da idade do dador na sobrevivência do enxerto, afirmando que a selecção de um dador com idade inferior à do receptor trará benefícios, principalmente se se trata de um receptor jovem.^{1,39}

No que concerne à técnica cirúrgica do transplante, foi implantado o rim direito na fossa ilíaca esquerda do dador (doente com transplante prévio na fossa ilíaca direita).

O rim foi mantido num recipiente estéril com gelo (isquemia fria que permite diminuir a taxa metabólica).

Na generalidade dos casos, são utilizados os vasos ilíacos externos para as anastomoses vasculares, tal como no caso apresentado.

Realizou-se ureteroneocistostomia para implantação do uréter e utilizou-se um *stent duplo J* para protecção da anastomose. O uso rotineiro deste *stent* é recomendado.^{1,40}

Apesar dos avanços quer na técnica cirúrgica e cuidados pré e pós cirurgia, quer nas terapêuticas imunossupressoras disponíveis, continuam a registar-se complicações pós-transplante que não devem ser negligenciadas nos cuidados pós-operatório.^{40,41}

As principais complicações pós-transplante descritas na literatura (para além das gerais de uma cirurgia abdominal – abscessos da parede abdominal, hemorragia, hérnia incisional) podem dividir-se em vasculares e urológicas.^{40,41} Estudos sugerem que as primeiras se registam em cerca de três a 15% dos pacientes transplantados, incluindo estenoses da artéria renal, trombose quer da artéria quer da veia renal entre outros.⁴¹ Por outro lado estão a estenoses ou obstrução do ureter e *leak* urinário – fístula do ureter –

estas condições, em conjunto, estão presentes em cerca de três a 10% dos transplantados, principalmente quando um *stent duplo J* não é utilizado. Por fim, as coleções líquidas peri-enxerto que podem acometer até cerca de 50 % de todos os transplantados renais, tornando-se clinicamente evidentes em apenas 10 a 20 % dos casos.⁴¹

Enfatiza-se que algumas destas complicações se manifestam a longo prazo no curso pós-transplante sendo este seguimento de aproximadamente três meses um período curto para tirar conclusões quanto à ausência de complicações.

A transplantação de dador vivo permite que a terapêutica imunossupressora se inicie antes da realização do transplante. Nos HUC o doente recebe esquema imunossupressor nos quatro dias que precedem o transplante, permitindo que sejam atingidos os níveis desejados no dia da cirurgia.

A comprovada eficácia do esquema imunossupressor utilizado foi documentada em vários estudos.^{1,35,38} Alguns destes debatem-se com a escolha do inibidor da calcineurina tendo sido obtidos resultados mais favoráveis nos esquemas que utilizam *Tacrolimus* em detrimento da *Ciclosporina*.^{1,35} De modo idêntico a escolha do antimetabólico tem sido alvo de avaliação, sendo que neste caso os estudos são concordantes em dar primazia aos *derivados do Ácido Micofenólico*, reservando a *Azatioprina* para casos de não tolerância dos anteriores.^{1,35} Relativamente aos *corticosteróides* (*Prednisolona* e *Metilprednisolona*), é certo que comportam grande número de efeitos indesejáveis mas utilização dos mesmos provou ser um adjuvante importante no esquema de imunossupressão, principalmente no período inicial pós – transplante (três a 12 meses).¹

O sucesso da imunossupressão é conseguido quando o doente recebe uma dosagem suficiente para evitar eventos de rejeição sem que, no entanto, esta seja perigosa para a sua saúde.

Sendo que a cada droga imunossupressora tem efeitos secundários dose-dependentes, a utilização de um “esquema” terapêutico permite beneficiar da eficácia de cada fármaco conseguindo uma diminuição da dose a utilizar e conseqüentemente uma redução na toxicidade dos mesmos.

Relativamente ao *Tacrolimus*, sabe-se que apresenta uma estreita janela terapêutica, pelo que a monitorização da concentração do mesmo no sangue dos doentes é recomendada na literatura com elevado grau de evidência. De facto, com o controlo dos níveis de *Tacrolimus* poder-se-á evitar expor o doente a concentrações tóxicas do mesmo que são responsáveis por nefrotoxicidade (principal efeito secundário do fármaco). Nos HUC esta monitorização é prática corrente, utilizando-se o método ACMIA (*antibody conjugated magnetic immunoassay*). Alguns autores advogam que este método deve ser comparado com outros por ser documentado falsamente níveis elevados.^{42,43,44}

No caso de estudo não foi possível correlacionar qualquer sintomatologia com a variação da concentração do fármaco no sangue do doente. Salienta-se que foi utilizada a formulação que permite toma diária única.

Por forma a reduzir os efeitos secundários da utilização dos inibidores da calcineurina é aconselhado que a conversão entre *Ciclosporina* e *Tacrolimus* se vá fazendo no regime imunossupressor de manutenção.¹ Esta é também uma estratégia posta em prática no seguimento dos doentes nos HUC.

Destaca-se ainda a utilização de *Timoglobulina* no esquema de indução. Trata-se de uma droga deplectora de células T no entanto os mecanismos pelos quais se produzem as alterações na imunorregulação não estão completamente esclarecidos. Este facto acarreta o desconhecimento face aos efeitos secundários (principalmente a longo prazo) que podem advir do seu uso.⁴⁵ Dos efeitos indesejáveis conhecidos destaca-se a leucopenia e trombocitopenia. Foram documentados casos de anafilaxia e síndrome de libertação severa de citocinas.⁴⁵

Neste caso, no período de estudo, não se registou efeitos adversos da utilização da terapêutica de indução.

Os efeitos adversos gerais da terapêutica imunossupressora relacionam-se com o aumento do risco para infecções (principalmente oportunistas) e de desenvolvimento de neoplasias. O seguimento do doente permite o despiste atempado destas entidades. Especial atenção para as doenças linfoproliferativas, carcinomas renais, da pele e *sarcoma de Kaposi*.¹

Nos HUC o doente será investigado para estas entidades através de detalhado exame físico e avaliação clínica, ecografias abdominal e renal, estudos analíticos, estudo da função cardíaca (nomeadamente através de electro e ecocardiograma) e ainda radiografia do tórax para detecção de doença pulmonar ou anormalidades cardiotorácicas.

O caso apresentado é considerado um caso de excelência por ser um segundo transplante com rim de dador vivo.

Vários são as situações em que os candidatos à transplantação renal não têm oportunidade semelhante, não por que não tenham um dador vivo disponível mas porque existe incompatibilidade entre o par.

Criado em 2010, o Programa Nacional de Doação Renal Cruzada está a dar os primeiros passos. De facto, a Doação Renal Cruzada parece apresentar-se como parte da solução para aumentar o número de doentes a receber rim de dador vivo.^{46,47}

CONCLUSÃO

A transplantação renal de dador vivo não só exige um considerável número de recursos como implica o envolvimento de uma vasta equipa multidisciplinar em articulação permanente – desde a criteriosa avaliação pré-transplante do par dador-receptor, passando pelo acto cirúrgico até ao seguimento pós-transplante.

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra as condições supracitadas são respeitadas, possibilitando um acompanhamento de excelência ao par dador-receptor. Reflectindo uma consolidada actividade transplantadora do melhor que se faz a nível mundial.

Vários são os factores reconhecidos como influentes na sobrevivência do enxerto como sendo as idades do dador e receptor, o tempo acumulado em tratamento dialítico, a modalidade cirúrgica da nefrectomia, o esquema de imunossupressão escolhido, entre outros. Cabe aos profissionais intervenientes minimizar a acção daqueles que podem ser modificáveis.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Alfredo Mota por me ter permitido desenvolver o trabalho nesta área.

Ao Dr. Belmiro Ataíde Costa Parada e ao Mestre Pedro Tiago Coelho Nunes pela orientação deste trabalho.

À Dra. Lúcia Simões Santos pela atenção e disponibilidade.

Ao Pedro Miguel Costa pela confiança, constante incentivo e incondicional paciência.

À Ana Isabel Pastor por ter sido incansável.

À Joana Caldeira dos Santos, Cláudia Alexandra Teixeira e a todos aqueles que – de longe ou de perto – mais uma vez me apoiaram.

Thanks to Alexandra Irimia for all the support. What would have become of me?!

REFERÊNCIAS

- [1] Kalble T, Alcaraz A, et al. European Association of Urology: Guidelines on renal transplantation 2009.
- [2] US Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012. <http://www.usrds.org>
- [3] Levey AS, Danovitch G, et al. Living Donor Kidney Transplantation in the United States – Looking Back, Looking Forward. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(3):343-348.
- [4] Paramesh AS, Killackey MT, et al. Living Donor Kidney Transplantation: Medical, Legal and Ethical considerations. *Southern Medical Journal* 2007; 100 (12): 1208-1213.
- [5] Khalifeh N, Horl WH. Gender and Living Donor Kidney Transplantation. *Wien Med Wochenschr* 2011;161/5-6: 124-127.
- [6] Kanellis J. Justification for Living Donor Kidney Transplantation. The CARI Guidelines. *Nephrology* 2010; 15: S72-S79.
- [7] Abecassis M, Bartlett TS, et al. Kidney Transplantation as Primary Therapy For End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) Conference. *Clin J Am Nephrology* 2008; 3: 471-480.
- [8] Meier-Kriesche HU, et al. Survival Improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1293-1296.
- [9] Cameron JJ, Whiteside C, Katz, et al. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 629-37.
- [10] Winkelmayr WC, Weinstein MC, Mittleman MA, et al. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002; 22:417-430.
- [11] Narrete RV. Renal Transplantation with Living-Donor Surgical Strategies: A View with 40 years of Experience. *European Association of Urology* 2009; 56: 38-39.
- [12] McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplantation compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, (1991-2001). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2212-2215.
- [13] Sociedade Portuguesa de Nefrologia; Gabinete do Registo do Tratamento de Doença Renal Crónica Terminal; Relatório anual 2011. [online] www.spnefro.pt
- [14] Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação (ASST). [online] <http://www.portaldasaude.pt/>
- [15] ASST; Colheita e Transplantação – Resumo da actividade 1º semestre de 2012.
- [16] US Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: Kidney.
- [17] Murray JE, Tilney NL, Wilson RE, et al. Renal Transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg* 1976; 184: 565-573.
- [18] Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, et al. Kidney and Pancreas Transplantation in the United States 1996-2005. *Am J Transplant* 2007, 7: 1359-1375.
- [19] ASST; Colheita e Transplantação – Relatório Dados Preliminares 2011. [online] <http://www.portaldasaude.pt/>
- [20] Instituto Nacional de Estatística – Censos 2011 [online] censos.ine.pt
- [21] Sociedade Portuguesa De Transplantação *Registo português de transplantação renal 1980-2011*. Gabinete do registo de rim da SPT.
- [22] Knoll GA. Is Kidney Transplantation for everyone? The example of the older Dialysis Patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 2040–2044.

- [23] Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, et al. Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993-2004. *Transplantation* 2007; 84(5):611-8.
- [24] Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311-7.
- [25] Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplantation outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74: 1377-81.
- [26] Andrews P., Burnapp L., et al. Summary of the British Transplantation Society/Renal Association UK Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2012; 93(7):666-673.
- [27] Branco AW., Kondo W. et al. Nefrectomia Laparoscópica em Doador Vivo: Análise Retrospectiva de 151 Casos. *Rev bras videocir* 2007; 5(1):19-26.
- [28] Gibbons N, Nicol D. Surgical Techniques in Living Donor Nephrectomy. *Nephrology* 2012; 15, S88-S95.
- [29] Hsu TH, Su LM, Ratner LE, et al. Impact of renal artery multiplicity on outcomes of renal donors and recipients in laparoscopic donor nephrectomy. *Urology* 2003; 61: 323-327.
- [30] Nicholson ML, Elwell R. et al. Health-Related Quality of Life After Living Donor Nephrectomy: A Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Versus Open Nephrectomy. *Transplantation* 2011; 91: 457-461.
- [31] Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991; 146: 278-82.
- [32] Wolf JS Jr, Merion RM, Leichtman AB, et al. Randomized controlled trial of hand-assisted laparoscopic versus open surgical live donor nephrectomy. *Transplantation* 2001; 72: 284-90.
- [33] Gossman J, Wilhelm A, Kachel HG, et al. Long term consequences of live kidney donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single transplant center. *Am J Transplant* 2005; 5:2417-2424.
- [34] Oh CK, Yoon SN, et al. Beneficial Effects on the Renal Function of Both Recipients and Donors in Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 2310-2312.
- [35] Alexander S, Romyantzev G, et al. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1: 563-574.
- [36] Gebela HM. Braya RA. et al. Pre-Transplant Assessment of Donor-Reactive, HLA-Specific Antibodies in Renal Transplantation: Contraindication vs. Risk. *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 1488-1500.
- [37] Sua X, Zeniosa SA, et al. Diminishing Significance of HLA Matching in Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1501-1508.
- [38] Wolters HH, Heidenreich St. et al. Living Donor Kidney Transplantation: Impact of Differentiated Immunosuppressive Regimen. *Transplantation Proceedings* 2005; 37: 1616-1617.
- [39] Noppakuna K, Cosio FG. et al. Living Donor Age and Kidney Transplant Outcomes. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 1279-1286.
- [40] Rana Y.P.S., Singh D.V, et al. Urological and vascular complications in 720 renal transplantations e Lessons learned. *Indian Journal of Transplantation* 2012; 6 (3): 73-76.
- [41] Hedegard W, Saad A, et al. Management of Vascular and Nonvascular Complications After Renal Transplantation. *Tech Vasc Interventional Rad* 2009; 12:240-262.
- [42] Toraiishi T, Takeuchi H, et al. Falsely Abnormally Elevated Blood Trough Concentration of Tacrolimus Measured by Antibody-Conjugated Magnetic Immunoassay in a Renal Transplant Recipient: A Case Report. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 134-136.
- [43] Yamaoka M, Kawamura R, Shioda Y, Ogawa N, Koyama I, Saitoh T, Ikebuchi K. Analysis of the plasma concentration of tacrolimus: a useful method for distinguishing falsely elevated tacrolimus concentrations reported by the ACMIA. *Rinsho Byori*. 2010; 58(12):1188-92
- [44] Tacrolimus Official FDA information, side effects and uses. [acesso online] <http://www.drugs.com/>

- [45] Thymoglobulin® (Anti-thymocyte Globulin [Rabbit]) Product Monograph. Genzyme Canada Inc. 800-2700 Matheson Blvd East Mississauga, ON. Janeiro 2008.
- [46] Jemery M, Blumberg H. et al. Doação Renal emparelhada: avanços e direcções futuras. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 380-384
- [47] Diário da República, 1.ª série — N.º 163 — 23 de Agosto de 2010; Portaria n.º 802/2010 de 23 de Agosto. pp 3679-3680. [acesso online]
<http://www.asst.min-saude.pt/SiteCollectionDocuments/0367903680.pdf>
- [48] Segev, D. L. Innovative strategies in living donor kidney transplantation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 332–338;
- [49] Ibrahim HN, Foley R, *et al.* Long-Term Consequences of Kidney Donation. *N Engl J Med* 2009; 360: 459-69.
- [50] Bhowmik DM, Dinda AK, *et al.* The evolution of the Banff classification schema for diagnosing renal allograft rejection and its implications for clinicians. *Indian J Nephrol.* 2010; 20(1):2–8.
- [51] http://www.spnefro.pt/comissoes_gabinetes/Gabinete_registo_2011/
- [52] Lee SY, Chung BH, *et al.* Clinical Significance of Slow Recovery of the Graft Function in Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2010; 90(1): 38-43.
- [53] Rudge CJ. Long-Term Follow-Up of Living Donors. *Transplantation* 2009; 88(7): 861-862.
- [54] Roodnat JI, Laging M, *et al.* Accumulation of Unfavorable Clinical and Socioeconomic Factors Precludes Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation* 2012; 93(5): 518-523.