



**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**

**MARTA FILIPA REIS PATITA**

***DADORES COM CRITÉRIOS EXPANDIDOS NA  
TRANSPLANTAÇÃO RENAL***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES**

**MARÇO|2012**

# **DADORES COM CRITÉRIOS EXPANDIDOS NA TRANSPLANTAÇÃO RENAL**

Marta Filipa Reis Patita

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua do Outeiro, nº25 Escondidinho | 2395-172 Minde

E-mail: [martapatita21@gmail.com](mailto:martapatita21@gmail.com)

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Rui Manuel Baptista Alves, pelo apoio, orientação e incentivos recebidos, bem como pela disponibilidade demonstrada.

À minha família, em especial aos meus pais, irmãs, Rosa e Gabriela por toda a força e apoio, bem como pelo esforço que fizeram para me proporcionar esta oportunidade.

Um agradecimento especial ao Pedro, pelo carinho, apoio e paciência que teve no decorrer da realização desta dissertação, à Jo pela ajuda com a formatação e à Paula Vedor pelas correcções.

A todos os meus amigos que me ajudaram ao longo deste trabalho e a todos que, de alguma forma, o tornaram possível.

## ABREVIATURAS

AV – Arterio-venosas	KDOQI – <i>Kidney dialysis quality initiative</i>
AVC – Acidente vascular cerebral	KDRI – <i>Kidney Donor Risk Index</i>
CIS – Carcinoma <i>in situ</i>	LE – Lista de espera
DC – Dadores cadavéricos	LYFT – <i>Life years from transplant</i>
DCE – Dadores de critérios expandidos	NCE – Nefropatia crónica do enxerto
DCV – Doenças Cardiovasculares	NO – Óxido Nítrico
DDS – Deceased Donor Score	NTA – Necrose Tubular Aguda
DM – Diabetes Mellitus	OPO – Organ Procurement Organization
DPI – <i>Donor profile index</i>	OPTN – <i>Organ Procurement Transplant Network</i>
DR – Doença renal	PRA – Painel reactivo de anticorpos
DRC – Doença renal crónica	RR – Risco relativo
DRT – Doença renal terminal	sCr – Concentração sérica de creatinina
DS – Dador standart	SRTR – Scientific registry of transplant recipients
DV – Dadores vivos	TFG – Taxa de filtração glomerular
ERA – Episódios de Rejeição Aguda	TIF – Tempo de isquémia fria
ESP – <i>Eurotransplant Senior Program</i>	TRD – Transplante renal duplo
FTE – Função tardia do Enxerto	TRP – Transplante renal preventivo
GS – Glomerulosclerose	TRS – Terapia renal substitutiva
HLA - <i>Human leucocyte antigen</i>	TU – Tracto urinário
HTA – Hipertensão arterial	UNOS – <i>United Network of Organ Sharing</i>
ICN – inibidores da calcineurina	USRDS – <i>United States Renal Data System</i>
IL – Interleucina	
KAS – <i>Kidney allocation score</i>	
KDIGO – <i>Kidney disease: improving global outcomes</i>	

## RESUMO

A doença renal crónica é um problema de saúde pública em todo o mundo e, actualmente, o transplante renal é amplamente reconhecido como o tratamento de escolha em pacientes que necessitam de terapia renal substitutiva, por apresentar melhores resultados em termos de esperança média de vida comparando com doentes de risco equivalente em diálise. No entanto, a falta de dadores, a par do crescente número de potenciais beneficiários, tem contribuído para aumentar a lacuna entre a oferta e a procura de órgãos viáveis para transplantação, com o conseqüente aumento das listas de espera em todo o mundo. Tal disparidade tem estimulado o desenvolvimento de estratégias alternativas por parte dos profissionais ligados à transplantação, de forma a proporcionar maior disponibilidade de órgãos. Com este objectivo foram desenvolvidos critérios clínicos menos restritivos na selecção de dadores para transplante renal. Surgiram assim os dadores com critérios expandidos (também conhecidos como dadores marginais ou sub-óptimos), que se podem definir como dadores cadáver que apresentam uma idade igual ou superior a 60 anos ou que, tendo uma idade compreendida entre os 50 e os 59 anos, possuem pelo menos duas de três comorbilidades específicas - história pessoal de hipertensão; óbito em decorrência de acidente cerebrovascular; níveis de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dL antes da recolha do rim.

Com o recurso a dadores de idades mais extremas e com comorbilidades, como é o caso dos dadores com critérios expandidos, é esperado um risco acrescido de função diminuída do enxerto renal no pós-transplante. No entanto, o aumento significativo da idade média dos potenciais dadores renais, a par do desejo de diminuir o tempo que os doentes permanecem em lista de espera, tem levado alguns centros de transplantação a recorrer a esta classe de dadores. Os resultados publicados em diversos estudos acerca das conseqüências da aceitação destes critérios permanecem algo controversos, assim como a forma de otimizar o

seu uso. Com este trabalho propomo-nos realizar uma revisão bibliográfica actualizada acerca da influência da idade e das comorbilidades do dador na função e sobrevida do enxerto renal.

**Palavras-chave:** Doença renal crónica, transplante renal, dadores com critérios expandidos, alocação de órgãos, selecção de dadores.

## **ABSTRACT**

Chronic kidney disease is a worldwide public health problem, and currently kidney transplant is widely recognised as a first choice treatment on patients who need substitutive kidney therapy, as it achieves better results in terms of average life expectancy compared to equivalent risk patients going through dialysis. However, the lack of donors, as well as the growing number of potential beneficiaries has contributed to increase the gap between the offer and the demand of viable organs for transplantation leading to a consequent increase of worldwide waiting lists. Such gap has thus stimulated the development of alternative strategies developed by the professionals working within the transplant community in order to deliver a greater availability of organ. With this purpose, less restrictive criteria in the selection of donors for kidney transplant have been developed. Thus, expanded criteria donors have emerged (also known as marginal or sub optimal donors) who can be defined as cadaveric donors aged 60 or over, or that, being between 50 and 59, hold at least two of three specific comorbidities – personal history of high blood pressure, having died as a consequence of a cerebral and vascular incident, serum creatinine level higher than 1,5 mg/dL prior to the kidney extraction.

With the resource to older aged donors possessing a comorbidity, as it is the case of expanded criteria donors, it is expected an increased risk of a decreased function in the renal graft after transplant. However the significant increase on the average age of the potential donor together with the wish to reduce the time length in which patients are kept in the waiting lists, has led to the use of this group of donors in some transplantation centres. The results on the consequences of the acceptance of these criteria, which have been published in several studies, remain somewhat controversial, as well as the way to optimize their use. With this study we propose to carry out an updated bibliographical revision about the influence of age and of donor comorbidity in the function and survival after kidney transplant.

**Key –words**: chronic kidney disease, waiting lists, kidney transplant, expanded criteria donor, allocation of organs, donor selection.



## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. OBJECTIVOS .....	13
3. MÉTODOS.....	13
4. DESENVOLVIMENTO .....	14
I. Definição e Classificação da DRC .....	14
II. Tratamento da Doença Renal Terminal .....	19
a. Hemodiálise versus Transplantação Renal .....	19
b. Listas de espera na transplantação renal.....	24
c. Estratégias para redução da lista de espera.....	28
III. Dadores de critérios expandidos.....	33
a. Evolução do conceito e do recurso a dadores de critérios expandidos.....	33
b. Impacto da idade nos enxertos renais .....	39
c. Impacto de comorbilidades do dador .....	42
d. Discussão dos resultados obtidos com o recurso a DCE .....	48
e. Quem deve aceitar um DCE? .....	52
IV. Optimização do uso de dadores de critérios expandidos.....	56
a. Estratégias de preservação renal.....	57
b. Formas de alocação mais eficientes .....	59
c. Critérios de selecção de enxertos .....	63
d. Transplantação renal dupla.....	66
e. Adaptação da imunossupressão.....	69
5. CONCLUSÕES.....	71
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	73
7. ANEXOS.....	82

## 1. INTRODUÇÃO

A população mundial tem vindo a envelhecer e, associado a este facto, ocorre um declínio das funções fisiológicas de vários órgãos e sistemas (Abdelhafiz et al., 2010) de que o rim não é excepção.

Em termos epidemiológicos, a **Doença Renal Crónica** (DRC) é, actualmente, um problema de saúde pública, cuja incidência e prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo (Levey et al., 2005), estimando-se que afecte cerca de 13% da população adulta dos Estados Unidos da América (EUA) (Orlando et al., 2011). Esta rápida expansão da DRC está fortemente relacionada com o aumento da incidência dos seus dois principais factores de risco (a diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial (HTA)), tendo um grande impacto em termos económicos, uma vez que com a sua evolução surgem diversos problemas, incluindo a falência renal, as doenças cardiovasculares e a morte prematura (Orlando et al., 2011).

A DRC representa um factor de risco independente para doença cardiovascular (DCV), sendo que muitos doentes com doença renal em estádios iniciais não progridem para a insuficiência ou falência renal, visto que morrem previamente, em consequência de eventos cardiovasculares (Levey et al., 2005). No entanto, em parte devido ao aumento da esperança média de vida e à melhoria dos cuidados de saúde (nomeadamente das doenças infecciosas e cardiovasculares), tem-se verificado um aumento na proporção de doentes que atingem o estágio de **doença renal terminal** (DRT), também conhecido como estágio 5 da DRC. Estima-se que nos EUA 6% da população com DRC se encontra nos estádios 1 e 2, 4,5% nos estádios 3 e 4 e 3,5% no estágio 5, este último com uma taxa de incidência de 330 casos/milhão/ano (Fauce et al., 2009).

No que diz respeito às opções de tratamento renal substitutivo (TRS) podemos oferecer aos doentes com DRT a hemodiálise, a diálise peritoneal (ambulatória contínua ou cíclica contínua) ou o transplante renal. Todas estas modalidades *life-saving* são muito dispendiosas e representam uma grande sobrecarga em termos económicos, consumindo uma parte considerável dos recursos dos sistemas de saúde (Mazdeh 2010). Apesar de grandes variações geográficas, a hemodiálise continua a ser a forma mais utilizada, em cerca de 90% dos pacientes (Fauce et al., 2009). Contudo, é hoje consensual e amplamente reconhecido que o transplante renal é a terapêutica *gold-standard* para este grupo de pacientes, apresentando vantagem em termos de sobrevida, qualidade de vida, custos e comorbilidades, em comparação com indivíduos de risco equivalente em diálise crónica (Neipp 2009).

A melhoria dos cuidados de saúde oferecidos aos doentes em diálise, a par da evolução na cirurgia da transplantação renal e na imunossupressão, bem como a diminuição das contra-indicações ao transplante, tiveram como consequência o aumento significativo das listas de espera (LE). No entanto, o número de potenciais dadores renais tem sofrido uma elevação menos acentuada, verificando-se uma crescente desproporção entre a demanda e a oferta de órgãos viáveis para transplantação. Na maior parte dos países, o tempo de espera por um dador cadavérico é superior a 4 anos (Metzger et al., 2003). Tal disparidade entre dadores e potenciais receptores tem estimulado o desenvolvimento de várias estratégias que têm sido implementadas, nomeadamente o uso crescente de dadores vivos, a optimização de políticas de alocação e o recurso à denominada doação com critérios expandidos, isto é, dadores com determinadas características clínicas que os excluíam de ser elegidos para transplantação. É esperado que os órgãos de dadores com critérios expandidos (DCE) produzam um enxerto com risco aumentado de falência renal no pós-transplante (Hirth et al., 2010), o que torna a sua utilização um pouco controversa.

## 2. OBJECTIVOS

Com este trabalho proponho-me realizar uma revisão bibliográfica acerca da definição e do impacto do uso crescente de DCE na função e sobrevivência dos enxertos renais, assim como na qualidade de vida dos doentes, considerando esta solução como uma das alternativas no combate ao aumento do tempo médio em lista de espera para transplante renal. Tenho ainda como objectivo especificar algumas das medidas que podem ser adoptadas no sentido de otimizar a selecção e o uso desta classe de dadores e discutir algumas das implicações éticas a ter em conta na sua aceitação.

## 3. MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa sistemática, inicialmente conduzida para identificar possíveis artigos elegíveis do motor de busca PUBMED/MEDLINE, entre os anos de 2008 e 2011, utilizando as seguintes palavras-passe: “chronic kidney disease”, “kidney transplant”, “expanded criteria donor”, “allocation of organs” e “donor selection”. Posteriormente, foram seleccionados alguns artigos de anos anteriores que estavam referenciados nas publicações inicialmente seleccionadas, com interesse para esta dissertação. No total foram utilizados 67 artigos, científicos e de revisão, editados em revistas de circulação internacional com reconhecido factor de impacto. Recorri ainda a alguns dados estatísticos da Sociedade Portuguesa de Nefrologia.

## 4. DESENVOLVIMENTO

### I. Definição e Classificação da DRC

Uma definição e classificação simples da DRC foi proposta, em 2002, pela *National Kidney Foundation – Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*, de forma a permitir o desenvolvimento e a implementação internacional de guidelines orientadoras da conduta médica (Levey et al., 2005). Segundo estas recomendações, a DRC é definida como uma lesão renal ou uma Taxa de Filtração Glomerular (TGF) menor do que 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, com mais de três meses de evolução, independentemente da causa (K/DOQI 2002). Os critérios desta definição de DRC encontram-se descritos na Tabela 1.

**Tabela 1** | Critérios para a definição de doença renal crónica.

<p><b>1.</b> Lesão renal com três ou mais meses de evolução, definido por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da TFG, que pode levar a diminuição da TFG, manifestado através de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alterações patológicas; ou</li> <li>- marcadores de dano renal, incluindo alterações na composição do sangue ou da urina ou alterações nos testes de imagem.</li> </ul>
<p><b>2.</b> TFG menor que 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por mais de três meses, com ou sem lesão renal.,</p>

Nota: TGF, Taxa de Filtração Glomerular.

Fonte: Adaptado de *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* (Levey et al., 2005).

Como forma de classificar a DRC, a *National Kidney Foundation* propôs uma classificação da sua severidade em cinco estádios, baseada no declínio progressivo da TGF (Tabela 2). É importante ter sempre em atenção que a TFG sofre, com a idade e a partir da terceira década de vida, uma diminuição média anual de  $1\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$  considerada normal (Fauce et al., 2009).

**Tabela 2** | Classificação da Doença Renal Crónica segundo a sua severidade

Estádio	Descrição	TFG ( $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ )
1 <sup>(a)</sup>	Lesão renal <sup>(b)</sup> com TFG normal ou aumentada	$\geq 90$
2	Lesão renal com ligeira diminuição da TFG	60-89
3	Diminuição moderada da TFG	30-59
4	Diminuição Severa da TFG	15-29
5	Falência Renal	< 15 (ou diálise)

<sup>(a)</sup> Alguns autores consideram um estágio 0, quando não existe lesão renal e a TFG é superior a 60, mas existem factores de risco para doença renal crónica (Fauce et al., 2009; *National Kidney Foundation*).

<sup>(b)</sup> Com lesão renal demonstrada, como proteinúria persistente, alterações do sedimento urinário, bioquímica urinária ou sanguínea anormal, exames de imagem anormais.

Nota: TGF, Taxa de Filtração Glomerular. Fonte: Modificado e adaptado de *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* (Levey et al., 2005).

Apesar de esta classificação abranger apenas os estádio de 1 a 5, alguns autores fazem referência a um estádio 0, quando não existe ainda lesão renal, mas existem factores de risco para o desenvolvimento de DRC (Figura 1), sendo importante nesta fase fazer um rastreio para a DRC e actuar na diminuição dos seus factores de risco (K/DOQI 2002; Parmer 2002).

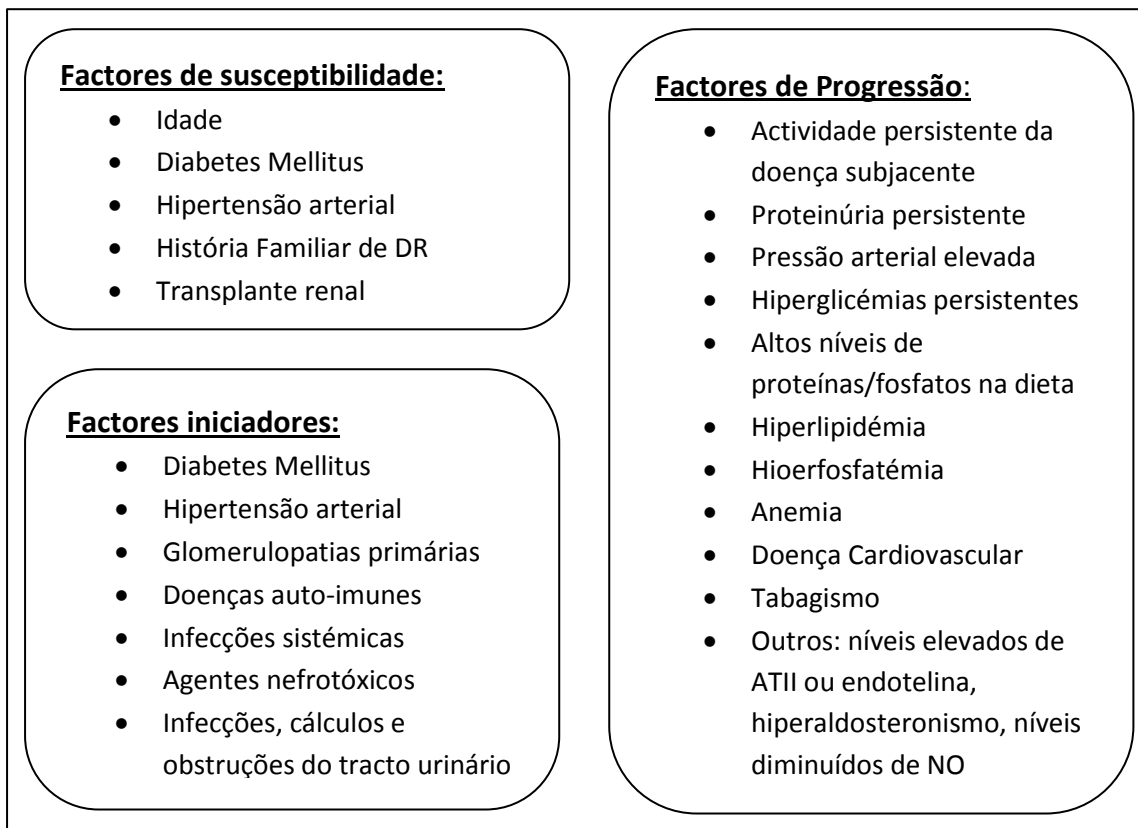


Figura 1 | **Factores de Risco para o desenvolvimento de doença renal crónica (DRC).**

Podemos considerar os factores de susceptibilidade que aumentam o risco de a DRC, os factores iniciadores que directamente iniciam a lesão renal e, ainda, os factores de progressão, que após o início do dano renal provocam um declínio mais rápido da função renal.

Nota: DR, doença renal; NO, óxido nítrico. Fonte: adaptado de *Chronic renal disease*, Parmar MS (2002).

Nos estádios 1 e 2 da DRC não ocorrem quaisquer sinais ou sintomas atribuíveis à diminuição da TFG, apesar de poderem estar presentes sintomas causados pela doença renal subjacente. No entanto, com uma diminuição mais acentuada da TFG, nos estádios 3 e 4 começa a surgir um amplo espectro de complicações, tais como hipertensão, anemia, desnutrição progressiva, alterações da homeostasia da água, do sódio e do potássio, do equilíbrio ácido-base, doença óssea, neuropatia e alterações endócrinas e metabólicas, com grande repercussão em termos de qualidade de vida dos doentes (Figura 2).

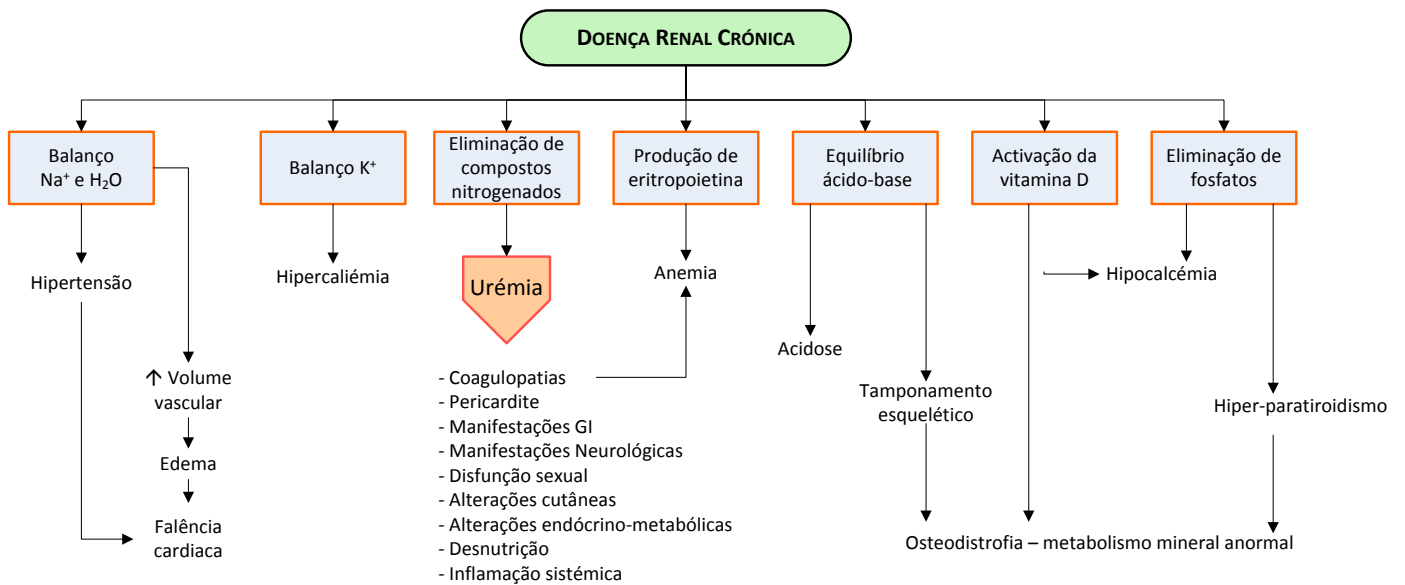
Com base na classificação descrita, fala-se em **Insuficiência Renal Crônica** a partir do estágio 3 da DRC, correspondendo a um processo de redução irreversível, significativo e contínuo da quantidade de nefrônios (Fauce et al., 2009).

Por fim, com a progressão da DRC, atinge-se um estágio de **Doença Renal Terminal**, correspondendo ao estágio 5 da classificação acima descrita. Por perda da função renal, ocorre uma acumulação de toxinas, líquidos e electrólitos, com marcada alteração da homeostasia do organismo, podendo evoluir até síndrome urémico. Neste síndrome, a acumulação de toxinas não se restringe à ureia e à creatinina, havendo também sobrecarga de outras substâncias, nomeadamente compostos hidrossolúveis, hidrofóbicos, polares, apolares, ligados a proteínas e vários gradientes nitrogenados. A par dos distúrbios funcionais que ocorrem em quase todos os sistemas de órgãos (distúrbios hidro-electrolíticos, endocrino-metabólicos, neuromusculares, cardiovasculares e pulmonares, hematológicos, imunológicos, gastrointestinais e dermatológicos), há ainda a salientar o estado de inflamação sistémica que se instala, com as suas repercussões nutricionais e vasculares.

Nesta fase terminal, de forma a evitar a morte dos doentes, é necessário instituir uma terapêutica de substituição renal, através da diálise ou do transplante de rim. Apesar de o tratamento dialítico ideal não ser totalmente eficaz, a diálise reduz a incidência e a gravidade



de alguns destes distúrbios, de forma que as alterações mais evidentes da urémia são menos frequentes na prática clínica actual (Fauce et al., 2009).



**Figura 2 | Funções alteradas na doença renal crónica (DRC) e suas manifestações.** Com a diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular, começa a surgir um largo espectro de complicações, devido à alteração da homeostasia da água, do sódio, do potássio, do equilíbrio ácido base e do metabolismo fosfo-cálcico, à diminuição da eliminação de toxinas e da produção de eritropoietina, culminando com o desenvolvimento de síndrome urémico.

Fonte: Adaptado de Williams&Wilkins (2005), Instructors Resource CD-ROM to *Acompany Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*, Lippincott, 7ª Edição.

## II. Tratamento da Doença Renal Terminal

### a. Hemodiálise versus Transplantação Renal

A constatação de que a insuficiência renal leva à retenção e acumulação de solutos e de toxinas que deveriam ser excretados pelo rim saudável, resultando na sintomatologia acima descrita e culminando em urémia, foi formulada logo na primeira metade do século XIX. Perante estes conhecimentos e com a descoberta da osmose e da membrana colóide surgiu a primeira aplicação da diálise, inicialmente em animais e mais tarde, no primeiro trimestre do século XX, em 1924, também em humanos. Em meados de 1940, a diálise tornou-se o método de escolha para tratamento da insuficiência renal aguda. Posteriormente, na década de 1960, com o desenvolvimento do acesso venoso periférico, a diálise crónica tornou-se possível em muitos países. Nos últimos 50 anos verificou-se um aumento dramático no número de pacientes cronicamente dialisados (Tesar 2011).

Durante este período de ascensão das técnicas de diálise, em 1954 Joseph Murray e a sua equipa realizaram em Boston o primeiro transplante renal bem sucedido entre gémeos idênticos (Neipp et al., 2009). Em 1960, a utilização da azatioprina e da prednisolona como agentes imunossuppressores melhorou muito os resultados obtidos, tanto com rins de familiares compatíveis como com rins de dadores cadavéricos (DC). Nas décadas seguintes a sobrevivência dos pacientes e dos enxertos foi aumentando progressivamente. Assim, de 1970 a 1980 a taxa de sobrevida dos enxertos de DC aumentou entre 10 e 20%, em grande parte devido à introdução da ciclosporina, atingindo os 82% após o primeiro ano de transplante na década de 1990 (Fauce et al., 2009).

Depois de mais de cinquenta anos, com o enorme progresso da imunossupressão, assim como da técnica cirúrgica, o transplante renal é actualmente a terapêutica gold-standard para os doentes com DRT (Neipp et al., 2009).

Uma maior e melhor disponibilidade da diálise crónica e do transplante renal veio prolongar significativamente a vida de centenas de milhares de doentes com DRC em todo o mundo, apontando-se indicações inequívocas para o início de TRS na insuficiência renal crónica, tais como:

- pericardite;
- encefalopatia;
- câimbras incontroláveis;
- indícios de desnutrição;
- anorexia e náuseas não atribuíveis a causas reversíveis;
- diatése hemorrágica persistente;
- TFG menor que  $10 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ;
- distúrbios hidroelectrolíticos refractários a medidas conservadoras (hipercaliémia, acidose refractária a terapia medicamentosa, expansão persistente de volume extracelular apesar de terapêutica diurética).

Em 2009, nos EUA existiam aproximadamente 450.000 pacientes com DRT, a grande maioria em diálise (Fauce et al., 2009). Apesar de a hemodiálise ser a modalidade mais utilizada como TRS nos países desenvolvidos, apresenta algumas desvantagens relativamente ao transplante renal.

A hemodiálise apenas corrige parcialmente os sintomas da DRC, uma vez que somente substitui uma pequena fracção da função de filtração renal e não permite colmatar os efeitos endócrinos e anti-inflamatórios do rim. Além disso, requer alterações adicionais das actividades diárias dos doentes, o que contribui para diminuir a sua qualidade de vida e apresenta maior risco de hospitalizações frequentes (Tonelli et al., 2011). Também a própria duração da diálise pré-transplante é um importante factor de risco para a sobrevivência do

enxerto e do paciente após o transplante renal. Como principais complicações desta TRS podemos enunciar efeitos como a hipotensão, câimbras, raramente reacções anaflácticas, desenvolvimento de DCV, osteodistrofia e anemia (Schold et al., 2006). Segundo alguns estudos, a taxa anual de mortalidade dos doentes em diálise pode atingir os 18 a 20% (Galliford et al., 2009), sendo a DCV a principal causa de morte em cerca de 50% dos casos e as infecções em 5% (Fauce et al., 2009).

Contrariamente à diálise, o transplante renal permite ao doente voltar a viver com melhoria substancial da função renal, proporcionando uma qualidade de vida semelhante à da população em geral (Landreneau et al., 2010). Em comparação com a diálise crónica, é unânime que o transplante renal está associado a benefícios tremendos para o receptor em termos de sobrevivência, comorbilidades, qualidade de vida e custo-efectividade (Neipp et al., 2009; Schold et al., 2006). Importa, contudo, ter em atenção que apesar das taxas de mortalidade pós-transplante serem bem menores que na população mantida em diálise – mesmo depois do ajuste de risco para a idade, diabetes e função cardiovascular – esta intervenção apresenta também algumas complicações, nomeadamente decorrentes do tratamento imunossupressor e de possíveis eventos de rejeição, para as quais os doentes devem ser alertados (tabela 3). Os doentes submetidos a transplante renal têm uma prevalência elevada de doença vascular coronariana e periférica, sendo mais de 50% da mortalidade atribuível a DCV (risco particularmente acentuado nos indivíduos diabéticos), pelo que devem manter um acompanhamento rigoroso dos factores de risco para o seu desenvolvimento. (Fauce et al 2009).

**Tabela 3** | Possíveis complicações após transplante renal.

Complicações	Exemplos e Observações	
1. Coleções Fluidas Perinéfricas <sup>(a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Hematomas e seromas</u></li> <li>▪ <u>Urinomas</u></li> <li>▪ <u>Linfocelos</u></li> <li>▪ <u>Abcessos</u></li> </ul>	Geralmente logo após o transplante renal. A sua importância depende do tamanho e localização.
2. Diminuição da Função Renal <sup>(a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>NTA</u></li> </ul>	É a causa mais comum de FTE (que é definido como a necessidade de diálise na primeira semana após o transplante).
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Rejeição do enxerto</u></li> </ul>	A rejeição pode ser: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hiperaguda</u> (leva a falha imediata do enxerto);</li> <li>- <u>Aguda</u></li> <li>- <u>Crônica</u> (segunda causa mais comum de perda do enxerto)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Nefrotoxicidade Medicamentosa</u></li> </ul>	A ciclosporina é o imunossupressor com maior potencial nefrotóxico. O efeito dos fármacos nefrotóxicos é acentuado com a desidratação e diminuição da perfusão renal.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Disfunção Crônica do Enxerto</u> <sup>(b)</sup></li> </ul>	Pode estar associada a recidiva da doença, HTA, nefropatia crônica do enxerto, nefrotoxicidade medicamentosa, rejeição imunológica crônica, glomerulosclerose focal secundária ou uma combinação de mecanismos fisiopatológicos.
3. Complicações Vasculares <sup>(a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Estenose/Trombose da artéria ou da veia renal</u></li> <li>▪ <u>Fístulas AV e Pseudoaneurismas</u></li> </ul>	São uma causa importante de disfunção do enxerto e estão associadas a grande mortalidade e morbidade.
4. Infecções <sup>(b, c)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Infecções</u> (virais, bacterianas e fúngicas)</li> </ul>	Maior frequência e severidade na fase precoce do pós-transplante e estão relacionadas com esquemas de imunossupressão mais agressivos.
5. Neoplasias <sup>(b)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Carcinomas</u> (pele, lábios, CIS colo do útero e linfomas são os mais frequentes)</li> </ul>	Incidência aumentada de carcinomas (5-6%, o que equivale a um risco 100 vezes maior do que na população da mesma faixa etária).
6. Alterações do aparelho excretor urinário <sup>(a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Obstrução do TU</u></li> <li>▪ <u>Fístulas, estenoses, cálculos ou tumores do ureter</u></li> </ul>	

Fonte: <sup>(a)</sup> Brown et al (2000); <sup>(b)</sup> Fauci et al., (2009); <sup>(c)</sup> Neipp et al., (2009)

Nota: NTA, Necrose Tubular Aguda; FTE, função tardia do enxerto; HTA, Hipertensão Arterial; AV, Arterio-venosas; TU, Tracto Urinário; CIS, Carcinoma in situ.

---

Vários estudos comprovam que os efeitos benéficos do transplante renal se verificam em todos os grupos de pacientes (Schold et al., 2006; Eufrásio et al., 2011), incluindo os de risco elevado, como os adultos idosos (com mais de 65 anos de idade) ou com índice de massa corporal elevado. De facto, apesar de existir ainda alguma controvérsia, a idade já não é uma contra-indicação absoluta para a realização de transplante renal (Eufrásio et al., 2011). De acordo com os resultados de Cabello et al., (2010), os pacientes com DRT com mais de 60 anos que receberam um transplante renal mostram uma redução do risco de morte de cerca de 54% ou 63% (consoante têm ou não DM), quando em comparação com os doentes mantidos em LE. Também uma investigação de Mazzuchi e seus colegas, referenciada no artigo de revisão de Vieira et al., (2009) demonstrou que os pacientes submetidos a transplante renal têm sobrevivência mais longa que os mantidos em hemodiálise (taxa de sobrevivência dos pacientes aos 1, 5 e 10 anos de 95,2%, 88% e 78,8% no grupo de transplante em comparação com 90,6%, 62,7% e 39,8% no grupo de dialisados, respectivamente). A magnitude relativa dos benefícios do transplante renal parece estar a acentuar-se ao longo dos anos, apesar de aumentarem as comorbilidades e a idade dos doentes que se submetem a esta TRS (Tonelli et al., 2011), o que também contribui para validar os esforços realizados no sentido de aumentar o número de pessoas no mundo que beneficiam de transplante renal.,

Este alargamento das indicações para transplante renal, associado à crescente incidência e prevalência de DRT resultou num crescimento dramático do número de doentes que aguardam por um transplante renal, com conseqüente aumento progressivo do tempo que os doentes permanecem em LE, bem como do tempo que recebem diálise (Mahdavi-Mazdeh 2010).

## **b. Listas de espera na transplantação renal**

Em termos epidemiológicos, nos EUA a LE aumenta vários milhares em cada ano, sendo que aproximadamente 339 indivíduos/milhão/ano iniciam TRS, o que equivale a 3% do total da população (com uma média de idades que ronda os 65 anos) (Cassini et al, 2010). Cerca de 4700 doentes morrem por ano à espera de um transplante renal, sendo a taxa de mortalidade em LE de 7% nos EUA e de 6,3% em França em 2008 (Laftavi et al., 2011; Hirth et al., 2010; Audard et al., 2007). Em muitos países o tempo de espera por um dador cadáver é superior a 4 anos (Metzger et al., 2003).

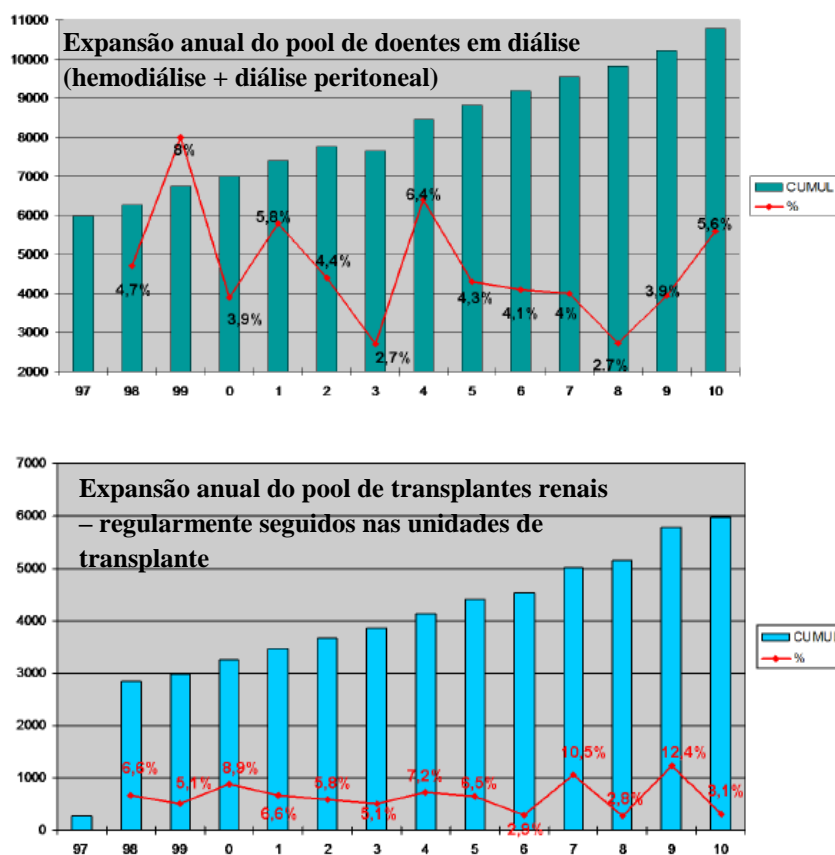
Dados estatísticos comprovam as diferenças que se verificam entre o incremento das LE e da realização de transplantes renais. Nos EUA o número de doentes em LE aumenta 10% anualmente, enquanto o número de transplantes cresce apenas 4% por ano (Stallone et al., 2010; Remuzzi et al., 2006). Também a nível europeu se observam estas discrepâncias, por exemplo no Reino Unido, onde entre 2005 e 2006 ocorreu um aumento de 6% nos transplantes realizados e de 8% nas LE (Fraser et al., 2010).

Esta problemática da disparidade entre o número de dadores disponíveis e o número de potenciais beneficiários tem vindo a arrastar-se e a agravar-se já desde a década de 1980 (Wynn e Alexander 2011), sendo que só na última década nos EUA, o tempo médio de espera por um transplante renal duplicou e o número de doentes em LE aumentou 260%, enquanto que o número de dadores cadáver cresceu apenas 16% (Di Cocco et al., 2011).

Os dados europeus no que diz respeito à epidemiologia da DRC são escassos e dispersos para que sobre eles sejam delineadas estratégias. Também no nosso país, nos estádios que não requerem TRS, os dados epidemiológicos não são bem conhecidos.

Segundo os dados do gabinete de registo do tratamento da DRT, a incidência de TSR em 2010 nas modalidades de hemodiálise e de diálise peritoneal foi de 234,34 pmp e, na modalidade de transplante renal de 1,59 pmp, havendo 2493 novos doentes a iniciarem

tratamento. O número total de doentes em TRS em 2010 foi de 16764 (com 6101 dos que iniciaram diálise com idade superior a 65 anos), com uma prevalência global de 1575,9 pmp. A relação número de transplantes renais/número de doentes em diálise foi de 0,55 em 2010 e de 0,53 em 2009. A mortalidade global dos doentes em hemodiálise em Portugal em 2010 foi de 13,22%. Na figura 3 é possível observar a expansão anual do *pool* de doentes em diálise e do *pool* de transplantes renais realizados.



**Figura 3 | Expansão anual do pool de doentes em diálise (hemodiálise + diálise peritoneal) e do pool de transplantes renais realizados.** Adaptado de *Relatório Anual 2010 do Gabinete de Registo do Tratamento de Doença Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia. Portugal: Sociedade Portuguesa de Nefrologia* (Macário et al., 2010).

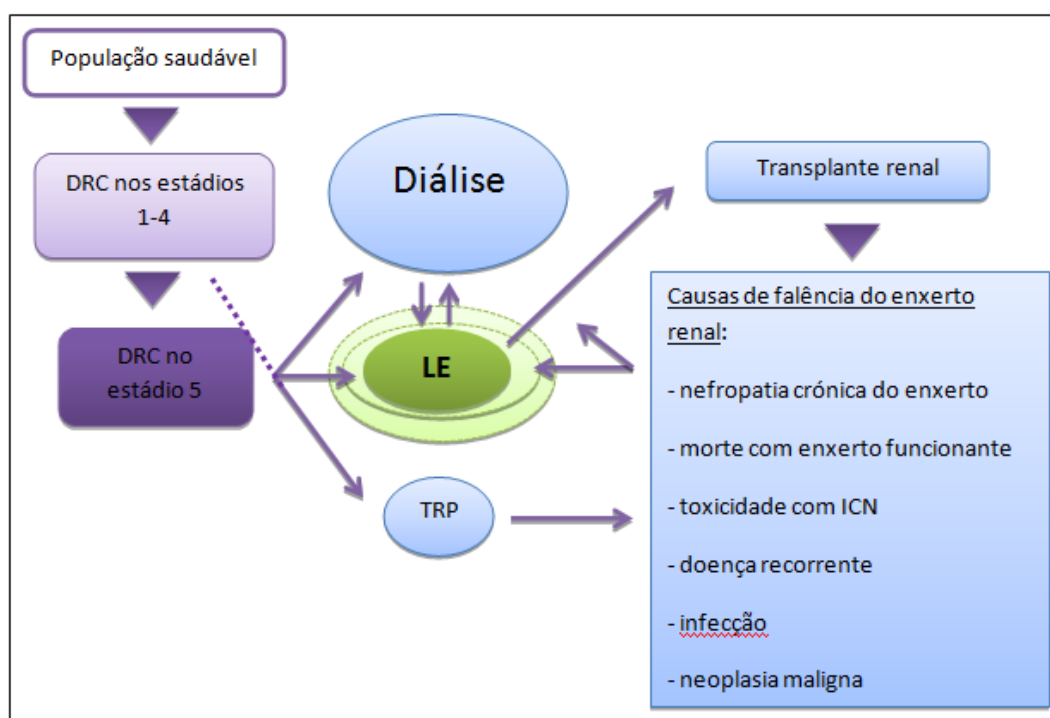


Quando os doentes com DRC atingem o estágio 5 da classificação baseada na TFG (valores inferiores a  $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) ou quando surgem complicações graves da doença resistentes à terapêutica conservadora têm necessidade de iniciar uma TRS e, a grande maioria, inicia um programa de diálise. De entre estes doentes, após ponderação conjunta com as equipas que os acompanham e depois de uma extensa avaliação para verificar se reúnem as condições necessárias para serem submetidos a um transplante renal, alguns aguardam em LE, ordenados segundo determinados critérios de acordo com a legislação de cada país. Segundo a literatura, apesar de os doentes serem inscritos mediante consentimento informado, grande parte estão esclarecidos de forma deficiente acerca das suas alternativas e da sua posição na listagem, havendo por vezes uma falta de comunicação entre nefrologistas e eventuais receptores que é necessário colmatar, de modo a evitar as desigualdades de acesso à transplantação. (Rizvi et al., 2011; Reese et al., 2011)

De entre os doentes que atingem o estágio 4-5, uma pequena percentagem é submetida a transplante preventivo (*preemptive*) (TRP), isto é, um transplante renal realizado antes da necessidade de diálise, sendo esta uma abordagem em expansão e com maior indicação entre os doentes mais jovens. Vários estudos sugerem que desta forma se consegue melhorar tanto a sobrevida do enxerto como do paciente. Como exemplos, temos o estudo de Meier-Kriesche e sua equipa (Arns et al., 2007), baseado em dados da USRDS (United States Renal Data System) com doadores de rim emparelhados, que demonstrou que a sobrevivência ajustada do enxerto aos 10 anos de follow-up para TRP é superior quando em comparação com transplante renal após 24 meses de diálise (69% vs 39% respectivamente (se dador cadáver); 75% vs 49% respectivamente (se dador vivo)). Também uma análise efectuada a partir de dados do USRDS (Shrestha 2009) mostrou que pacientes que não haviam sido submetidos a diálise de duração prolongada e que receberam um rim de dador vivo obtiveram uma redução de 52% no risco de falência do enxerto no primeiro ano pós-transplante, de 82% durante no

segundo e de 86% nos anos seguintes quando comparados com receptores de doadores vivos em que o transplante foi efectuado após diálise a longo-prazo. Estes dados parecem comprovar o facto de a maior duração do tratamento dialítico estar associada a piores resultados no pós transplante, apontando para a diálise como um factor modificável que influencia os resultados da transplantação renal.

Depois de submetidos a transplante renal, os doentes podem novamente voltar a ser colocados em LE por falência do enxerto (Rizvi et al., 2011; Shrestha 2009) (Figura 3).



**Figura 4 | Representação esquemática da formação das listas de espera para transplantação renal.** Adaptado de *Strategies for reducing the renal transplant waiting list: A Review* (Shrestha 2009).

Uma vez que a diminuição das LE melhora todos os aspectos da falência renal crónica e estes doentes são responsáveis por parte considerável dos gastos orçamentais dos sistemas de saúde, é da máxima importância prevenir e detectar precocemente os casos de DRC, promover uma terapêutica atempada e adequada e levar as comunidades de transplante a avaliar e implementar medidas para aumentar a disponibilidade de doadores (Arns et al., 2007).

### c. Estratégias para redução da lista de espera

A problemática da escassez de órgãos, nomeadamente de enxertos renais, relativamente às necessidades actuais é uma questão transversal a muitos países. No sentido de combater as disparidades já descritas, várias estratégias têm sido propostas e implementadas pelas comunidades de transplante, algumas das quais são descritas de seguida.

#### 1) Diminuir a progressão da doença renal

A progressão do estágio 1 para o estágio 5 da DRC pode ser reduzida se se actuar a nível dos seus principais factores de risco, com destaque para um melhor controlo da HTA e da DM. Desta forma, deve instituir-se uma monitorização cuidadosa dos pacientes por equipas multidisciplinares e dar mais ênfase a um diagnóstico em fase inicial, de modo a promover uma terapêutica precoce. No entanto, há ainda muita controvérsia relativamente ao eventual benefício e à melhor forma de se rastrear a DRC. É também importante tratar condições que possam contribuir para a necessidade de TRS, tais como anemia, hiperparatiroidismo, desnutrição ou hiperlipidémia (Orlando et al., 2011; Shrestha 2009).

#### 2) Transplante renal preventivo

O transplante renal efectuado antes da necessidade de diálise, nomeadamente em crianças e em pacientes mais jovens que têm um potencial dador vivo, evita os efeitos nefastos da diálise ao mesmo tempo que contribui para diminuir as LE. É muito útil em países em desenvolvimento, onde o acesso à diálise é mais difícil (Rizvi et al., 2011).

#### 3) Aumentar o número de transplantes renais

De forma a aumentar o número de transplantes efectuados é importante não só actuar junto dos centros de transplantação mas também promover a educação pública no sentido de

aumentar a doação de órgãos. As taxas de doação altruísta por parte de dadores vivos bem como a doação cruzada têm vindo a aumentar em todo o mundo, sendo importante esclarecer a comunidade dos riscos e das alternativas que possuem.

Aliado à falta de órgãos, a pool de dadores tem vindo a alterar-se, sendo notável o aumento da idade média dos potenciais dadores (em 2009, segundo a *Eurotransplant anual report*, 25% dos dadores tinham idades superiores a 65 anos). Neste contexto surgiram os **DCE**, como uma das alternativas para aumentar a disponibilidade de órgãos. Apesar de haver ainda alguma controvérsia, esta classe de dadores tem tido um uso crescente.

#### 4) A problemática dos incentivos financeiros para a doação

De forma a encorajar a doação de órgãos, alguns autores defendem a introdução de pagamentos a dadores vivos, apesar de todas as implicações éticas que rodeiam esta questão. É importante estabelecer legislação de forma a combater o tráfico de órgãos e o “turismo de transplante” (no qual pessoas com DRT viajam para países pouco desenvolvidos e pagam por um rim de dador vivo), sendo os incentivos financeiros contraditórios ao combate à transplantação comercial. Estes transplantes não são realizados em circunstâncias ideais (havendo um acompanhamento e uma avaliação pré-transplante inadequados), e estão associados a piores resultados em termos de sobrevida e maior incidência de complicações cirúrgicas, rejeição aguda e infecções graves do que os transplantes altruístas (Rizvi et al., 2011).

#### 5) Melhorar os sistemas de alocação de órgãos

A correspondência de idade, sexo e dos antigénios HLA (*human leucocyte antigen*) entre dadores e receptores afecta a sobrevivência a longo-prazo dos enxertos renais, razão pela qual estes factores devem ser considerados durante a alocação de órgãos (Shrestha 2009).

O crescente número de doadores mais velhos fornece enxertos com menor reserva funcional (Gallinat et al., 2011), surgindo neste contexto o conceito da correspondência entre a necessidade de massa de nefrónios do receptor e a capacidade de excreção do enxerto (o que é afectado por características relacionadas com a idade). Assim, propôs-se a alocação por *age-matching* (por correspondência de idade) e os programas “*old-for-old*” (Smits et al., 2002). O género é mais uma das características que influencia o tamanho e a massa funcional de nefrónios (inferiores nas mulheres), pelo que se atingem melhores resultados no transplante com a correspondência segundo o sexo. Por fim, quanto maior for a correspondência HLA maior é a sobrevivência dos enxertos (12,4 anos vs 8,6 anos de semi-vida estimada para enxertos com e sem correspondência HLA respectivamente), havendo menor incidência de episódios de rejeição aguda (ERA) e melhor função dos enxertos.

Sistemas de alocação específicos, de que é exemplo a alocação por *age-matching*, são mandatórios para definir o melhor par dador-receptor, tendo em conta a idade e o risco imunológico, de forma a permitir um benefício máximo dos órgãos doados (Shrestha 2009).

#### 6) Melhorar a sobrevivência e diminuir as perdas dos enxertos renais

O sucesso do transplante renal é influenciado por factores inerentes à técnica cirúrgica, ao regime de imunossupressão, a características do dador (como idade, sexo e incompatibilidade do sistema HLA, recolha do órgão) e a características do receptor do enxerto (idade, duração da diálise e pré-sensibilização).

A maioria dos regimes actuais de imunossupressão são esquemas triplos, que incluem esteróides, inibidores da calcineurina e inibidores da síntese de purinas (Rizvi et al., 2011). No entanto, existe uma linha ténue entre a baixa dosagem, com episódios de rejeição aguda (ERA), e a sobredosagem, com problemas de infecções oportunistas e neoplasias, sendo crucial o ajuste individual, de forma a evitar a perda do enxerto (como exemplos temos os

africanos, que têm maior risco de ERA ou os indivíduos com anticorpos anti-HLA (induzidos pela gravidez, por transfusões sanguíneas ou por transplante prévio), que têm risco acrescido de rejeição aguda e crónica). Actualmente, já é possível combater estados de pré-sensibilização, mesmo em situações de reacção cruzada positiva entre dador e receptor, através de protocolos de dessensibilização, que permitem obter resultados positivos e diminuir a eliminação de órgãos e as reacções de rejeição hiperaguda. Esta dessensibilização é feita anteriormente ao transplante, com redução dos níveis de anticorpos anti-dador através de plasmaferese, administração de grandes doses de imunoglobulinas ou ambos e recorrendo ao anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) (Munoz et al., 2008). A modulação destes factores individuais é crucial para se obterem bons resultados a longo-termo, sendo também importante para diminuir eventos de FTE, ERA, infecções virais, recorrência da doença, nefropatia crónica do enxerto (NCE) e nefrotoxicidade relacionada com os imunossuppressores, visto que podem levar a deterioração progressiva da função renal e a perda do enxerto (Fauce et al., 2009).

#### 7) Regulamentação, registos e auditorias aos centros de transplante

Há necessidade de promover uma cooperação internacional centrada no desenvolvimento de programas de doação de órgãos e de transplantação, com quadros regulamentares e éticos efectivos. É importante estabelecer legislação bem definida, tendo sempre em conta o contexto de saúde pública de cada país, de modo a fomentar a doação (tanto de dadores vivos como cadáver) e evitar a tráfico de órgãos. Em Portugal, segundo o decreto-lei 244/94 são considerados como potenciais dadores *post mortem* todos os cidadãos que não tenham manifestado junto do Ministério da Saúde a sua qualidade de não dadores, isto é, existe um consentimento presumido, tendo sido criado um registo nacional de não dadores (RENDA). Este sistema foi já adoptado por muitos países, aumentando

consideravelmente o número de dadores. O registo prospectivo dos eventos relacionados com o transplante e uma avaliação periódica dos seus resultados é fundamental para melhorar a sobrevivência dos enxertos a longo-prazo, sendo também vantajosa a realização de auditorias aos centros de transplante, de forma a averiguar as taxas e as causas de descarte de órgãos (Rizvi et al., 2011; Shrestha 2009).

De entre as medidas anteriormente descritas, podemos destacar o facto de actualmente haver uma maior pressão para a aceitação de órgãos com determinadas características clínicas que no passado os tornavam inapropriados para transplantação – como é o caso dos órgãos de dadores com critérios expandidos – surgindo diversas definições que tentam caracterizar o dador e reflectir a qualidade do órgão ou descrever o mecanismo de morte, uma vez que ambos podem ter implicações na viabilidade do enxerto e do receptor a curto e longo-prazo (Rao e Ojo 2009). Por esta razão é importante esclarecer a definição de DCE e qual o efeito directo que a qualidade dos órgãos tem nos resultados clínicos do transplante.

### III. Dadores de critérios expandidos

#### a. Evolução do conceito e do recurso a dadores de critérios expandidos

No que diz respeito à transplantação renal, podemos considerar dois grandes grupos de dadores – os dadores vivos (DV) e os dadores cadavéricos (DC). Os DV apresentam melhores resultados após o transplante, em grande parte devido às melhores condições de recolha do enxerto, com menor tempo de isquémia até ao procedimento cirúrgico, sendo os efeitos sistémicos da morte cerebral evitados. Com a introdução da cirurgia laparoscópica e do conceito de doação cruzada, esta classe de dadores têm vindo a aumentar consideravelmente em muitos países (Rizvi et al., 2011; Fijter 2005). Por outro lado, a doação cadavérica tem vindo a melhorar os seus resultados acompanhando o progresso dos métodos de preservação dos órgãos, de que são exemplo as máquinas de perfusão pulsátil (Rizvi et al., 2011).

Dentro dos DC, podemos considerar dois tipos de classificação: segundo a sequência e o mecanismo de cessação das funções cardíaca e respiratória; ou segundo a qualidade do órgão, tendo em conta o risco empírico de perda do enxerto (dadores standard e dadores com critérios expandidos).

Relativamente ao mecanismo de morte, o grupo dadores após morte cerebral (DMCe) engloba os dadores que primariamente tiveram morte cerebral, permanecendo intactas as funções cardíaca e respiratória, ou tendo essas funções sido mantidas por meio de intervenção médica. Aos dadores após morte cardíaca (DMCa) correspondem aqueles que não preenchem os critérios de DMCe e em que a cessação da função cardíaca ocorreu antes da colheita do órgão, de forma espontânea ou deliberadamente iniciada (também designados de “dadores de coração parado”). Durante a última década o número de DMCe tem diminuído e o uso de DV e DMCa tem aumentado significativamente (Shrestha 2009). Estes últimos foram abandonados por alguns centros de transplante mas, actualmente, investigações como as de Gagandeep et al., chegaram a resultados semelhantes de sobrevivência do enxerto e do



receptor em comparação com órgãos de DMCe, o que justifica o seu uso crescente apesar das taxas de complicações mais elevadas.

Um dador cadavérico considerado “ideal”, também designado de **dador standard** (DS) ou clássico, é um dador jovem, com idade compreendida entre 10 e 39 anos, sem história de HTA ou DM (Ferrer et al., 2009), com concentração de creatinina sérica (sCr) terminal menor que 1,5 mg/dL, cuja causa de morte cerebral seja por exemplo traumática (e não cerebrovascular), que permita que o funcionamento dos órgãos torácicos e abdominais permaneça intacto (Singh et al., 2011; Rao et al., 2009). Estes dadores providenciam excelentes órgãos para transplantação, com elevadas taxas de função imediata do enxerto e de sobrevivência do paciente a longo-prazo (Metzger et al., 2003). No entanto, com a crescente escassez de órgãos em paralelo com as alterações das características dos potenciais DC (maior número de dadores com HTA, DM, morte por DCV, idades mais avançadas), os critérios de aceitação de órgãos têm vindo a sofrer algumas alterações, sendo o uso de dadores idosos, com mais de 60 anos, a mais evidente. De facto, nos últimos anos tem-se verificado uma distribuição no sentido de uma maior percentagem de dadores mais velhos em todo o mundo (Rigotti et al., 2004). Segundo os registos da UNOS (*United Network for Organ Sharing*), entre 1988 e 1995 o número de dadores com mais de 60 anos passou de 12% para 25% (Fijter 2005) e, em 2000, esse valor era já superior a 50% (Audard et al., 2007). Também na Europa se registam as mesmas tendências – na Alemanha (Neipp 2009) e em França (Audard et al., 2007), mais de 25% dos dadores têm mais de 65 anos; em Espanha 40% de todos os transplantes renais envolvem dadores com idades iguais ou superiores a 60 anos (Imamovic et al., 2010); em Itália, de acordo com a *National Transplant Organization*, 25% dos transplantes renais entre 2000 e 2001 utilizaram dadores com mais de 65 anos (Rigotti et al., 2004).

Neste contexto de maior flexibilidade na aceitação de órgãos para transplantação surgiu, no início da década de 1990, o conceito de **dador marginal**. Não existia até 2002 nenhuma definição inequívoca, uniforme e consistente do que constituía um dador marginal mas, intuitivamente, foram-se definindo alguns critérios e factores relacionados com o dador que estão associados a resultados mais pobres no transplante renal (Audard et al., 2007; Ojo 2005). Assim, as características que diferenciam um dador marginal estão relacionadas com a história social e médica do dador (idade avançada, história prévia de HTA ou DM, risco de transmissão de doença infecciosa ou maligna), com a causa e mecanismo de morte (morte cerebral por AVC, morte cardíaca, comprometimento hemodinâmico do dador), com características do enxerto (como anomalias anatómicas vasculares, tempo de isquémia fria (TIF) prolongado), com o perfil funcional renal (níveis elevados de creatinina sérica anteriores ao transplante) e com alterações histomorfológicas em biópsia prévia ao transplante (glomerulosclerose (GS), nefrite intersticial e /ou fibrose) (Metzger et al., 2003; Ojo 2005).

Em 1997, Kauffman introduziu o termo **dador com critérios expandidos** (DCE) para descrever órgãos que, apesar de não possuírem as características de rins de DS, são transplantáveis, sendo esperado que produzam um enxerto com risco aumentado de função pós-transplante diminuída. (Ojo 2005) Segundo este autor, este termo deveria ser aplicado em substituição de outras terminologias, tais como dador subóptimo, inferior, marginal ou não-standard, uma vez que estes estão associados a uma conotação prejudativa (Metzger et al., 2003).

A controvérsia relativamente aos rins que deveriam ou não ser rejeitados projectou numerosos estudos para quantificar a magnitude do risco de falha destes enxertos marginais em relação aos DS e para determinar quais os factores mais relevantes para a decisão de eliminação. Port et al, com o objectivo de expandir os critérios existentes de selecção de dadores, realizou um estudo retrospectivo onde identificou quatro factores que estão

fortemente associados a piores resultados após transplante renal. Sugeriu então que todos os dadores com idade igual ou superior a 60 anos ou dadores com idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos com pelo menos dois de três factores de risco adicionais – acidente vascular cerebral como causa de morte, história de HTA pré-existente e sCr terminal maior que 1,5 mg/dL – seriam considerados DCE. Baseado na presença destas variáveis, esta classe de dadores apresenta um aumento de 70% no risco de falência renal, ou seja, tem um risco relativo (RR) 1,7 vezes maior, quando em comparação com os DS (Hirth et al., 2010; Stallone et al., 2010).

Esta definição de DCE foi proposta pelo grupo de transplante renal no encontro *Crystal City*, organizado pela Sociedade Americana de Transplantação, tendo sido aprovada e validada pelo conselho da UNOS em Novembro de 2001, data a partir da qual se tornou consistente o conceito de DCE (Rosengard et al., 2002). Tanto os DMCE como os DMCA podem ser considerados como DCE, desde que preencham os critérios para tal, descritos na tabela 4 (Rao e Ojo 2009).

**Tabela 4** | Critérios expandidos com dadores de rim. Critérios estabelecidos segundo o risco relativo de falha de enxerto > 1,7, para dadores com idade superior a 10 anos. São agora critérios aprovados pela OPTN e usados na política de alocação 3.5.1.

Características do dador	Categorias de idade do dador (anos)				
	<10	10-39	40-49	50-59	≥60
AVC + HTA + creat > 1,5				X	X
AVC + HTA				X	X
AVC + creat > 1,5				X	X
HTA + creat > 1,5				x	X
AVC					X
HTA					X
creat > 1,5					X
Nenhum dos anteriores					x

Nota: AVC, acidente cerebrovascular como causa de morte; HTA, história de hipertensão; Creat > 1,5, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL. Fonte: adaptado de *Expanded criteria donors for kidney transplantation* (Metzger et al., 2003).

O recurso aos DCE tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sendo que em 2002 10-15% dos dadores no EUA eram DCE e em 2005 essa taxa era de 16% (Goplani et al., 2010; Messina et al., 2010). Segundo Hirth et al., o uso de DCE aumentou 50% entre 1997 e 2006, em comparação com apenas 22,3% de aumento no uso de DS, sendo os DCE os responsáveis por uma grande fatia dos transplantes renais efectuados (Audard et al., 2007). Em 2003, em média, 43% dos doentes em LE estavam dispostos a receber um DCE nos EUA e, em algumas zonas geográficas, este valor atingia os 80-100% (Ojo 2005).

No entanto, apesar de o número de rins colhidos estar a aumentar, as taxas de eliminação têm sofrido um aumento alarmante (Wynn et al., 2011), passando de 7% em 1997 para 12% em 2003, principalmente devido a questões relacionadas com o tamanho e qualidade de órgão e com a idade do dador (Remuzzi et al., 2006). Em dadores com mais de 60 anos as taxas rondam os 50% (Rosengard et al., 2002). Algumas publicações mais recentes, nomeadamente a de Di Cocco et al., (2011) referem que as taxas médias de eliminação de DCE nos EUA atingem agora os 40%, aspecto este que difere entre os diversos centros de transplante.

De forma a combater esta tendência crescente de eliminação de órgãos, o grupo renal do encontro Crystal City propôs que os rins de dadores acima dos 60 anos deveriam ser alocados para uma lista de pessoas bem informadas e pré-seleccionadas, segundo o tempo de espera. O grupo recomendou que a OPTN, através de contacto com a UNOS, devia desenvolver uma política de alocação na qual uma organização local de atribuição de órgãos (OPO – Organ Procurement Organization), mediante notificação à OPTN/UNOS, alocaria os órgãos preferencialmente a nível local ou regional, excepto se identificação de compatibilidade HLA 6/6, caso em que a alocação deveria ser nacional. A política de alocação de DCE tornou-se operacional em Outubro de 2002 (*UNOS policy 3.5.1., Allocations of Cadaveric Kidneys*), afirmando que: “Kidneys procured from the ECD will be allocated to

*patients determined to be suitable candidates: first, for zero antigen mismatched patients among this group of patients with time limitations; and next, for all other eligible patients locally, regionally, and nationally, based upon time waiting and not HLA matching. The UNOS Organ Center will attempt to place expanded criteria donor organs for the zero antigen mismatched patients, according to the national list of patients waiting for expanded criteria kidneys for a period of two hours, after which time the UNOS Organ Center will notify the Host OPO that it may allocate the expanded criteria kidneys by the standard geographical sequence of local, regional, and national allocation. OPOs are required to identify potential recipients (i.e. perform a match run and start the process for notifying the appropriate transplant program(s) regarding the organ offer) for kidneys they procure from expanded criteria donors within six hours post cross-clamp or offer the organs for eligible patients listed regionally and then national...” (Metzger et al., 2003; Rosengard et al., 2002).*

Esta alocação dá ao paciente a hipótese de, no momento da listagem, decidir se quer ou não fazer parte da lista de aceitação de DCE, tendo como objectivos aumentar o uso de rins de dadores mais velhos e melhorar os resultados ao minimizar o TIF e consequentemente a FTE, o tempo de permanência no hospital e os custos. Esta LE para DCE não é uma lista separada, os doentes não avançam mais por tomarem esta opção, a sua possibilidade de receber um DS não é afectada e podem mudar o seu desejo de receber um DCE a qualquer momento, sem sofrer consequências na ordem da LE.

O número de rins DCE transplantados com um TIF menor que 12 horas aumentou de 10 para 17%, entre 2001 e 2003. No entanto, uma vez que esta atribuição não inclui pontos para a incompatibilidade HLA, excepto se esta for de zero, a maioria dos transplantes DCE (52%) foram altamente incompatíveis, com um aumento de 40% de transplantes com alto grau de incompatibilidade desde a introdução da política, o que pode ser prejudicial para a

sobrevivência do enxerto, havendo ainda alguma controvérsia quanto a esta questão entre os diversos autores (Ojo 2005).

#### **b. Impacto da idade nos enxertos renais**

Quando, em média, mais de um terço dos rins usados nos programas de transplante são colhidos de doadores com mais de 60 anos de idade é de esperar que se levantem questões quanto à eficácia destes transplantes. Esta preocupação tem incentivado a realização de numerosos estudos que têm demonstrado que a idade do doador tem um impacto negativo nos resultados do transplante, afectando a sobrevida do enxerto (Rigotti et al., 2004). Num estudo de Basar et al., a sobrevivência do enxerto após um ano é de 73% quando o doador tem mais de 60 anos, comparado com 87% quando o rim provém de um doador com menos de 60 anos (Arns et al., 2007). Segundo Fijter, o uso de rins mais velhos aumenta o risco de falência do enxerto, havendo aos 5 anos uma diferença de 25% na taxa da sobrevida do enxerto entre rins de doadores jovens e de doadores idosos. Quando se referem a “doadores mais velhos” diferentes autores estabelecem diferentes limites de idade (acima dos 55, 60 ou 65 anos), apesar de na maioria dos estudos se referirem a doadores com idade igual ou superior a 60 anos.

O momento de falência do enxerto renal depende da função inicial do enxerto após o transplante, do número e da severidade das agressões ao enxerto e das características do tecido (nomeadamente a susceptibilidade à lesão e a capacidade do tecido para reparar o dano).

Com o normal envelhecimento, todos os órgãos sofrem atrofia e perda gradual da funcionalidade, havendo estudos longitudinais com indivíduos idosos, com mais de 60 anos, que mostram que há diminuição da reserva funcional renal e da capacidade do rim para responder adequadamente às mudanças e défices que surgem (Fijter 2005). Avaliações necróscicas demonstram que os rins de doadores mais velhos têm peso mais baixo, menor número e volume de glomérulos funcionantes, maior volume intersticial renal, aumento da

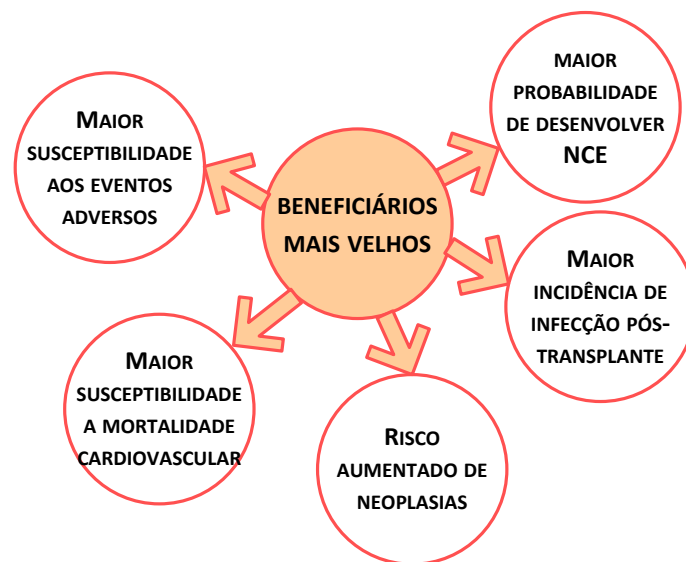
taxa de GS e menor massa de nefrónios, podendo os piores resultados ser em parte justificados pelo facto de a massa de nefrónios viáveis não ser suficiente para as necessidades metabólicas do receptor (Audard et al 2007; Remuzzi et al 2006).

Estas alterações fisiológicas (marcadas por aumento da senescência glomerular, tubular e vascular) e morfológicas podem levar a alterações funcionais significativas, incluindo diminuição do fluxo sanguíneo e da TFG, que parecem ser agravadas pela aterosclerose e HTA prevalentes na população mais idosa, com deterioração global da função renal (Arns et al 2007). Em associação ocorre uma perda da capacidade do rim de realizar hipertrofia compensatória, tornando estes órgãos mais susceptíveis às agressões pré, peri e pós-cirúrgicas, às lesões de isquémia-reperfusão, ao TIF prolongado, à toxicidade dos imunossuppressores (particularmente dos Inibidores da Calcineurina (ICN)) e à HTA (Di Cocco et al 2011).

Esta deterioração repercute-se nos níveis mais elevados de creatinina sérica que se verificam nos pacientes que recebem rins de dadores mais velhos e no risco mais elevado de desenvolver NCE, FTE e ERA (Imamovic et al 2010; Arns et al 2007). Por último, é também importante ter em conta que a pobre função renal é por si só um factor de risco para a mortalidade cardiovascular nos receptores de rins mais velhos (Arns et al 2007).

Apesar de os factores relativos ao dador terem um impacto significativo nos resultados do transplante, estes não dependem exclusivamente das características do enxerto e do estado pré-transplante do dador. Uma combinação de factores do dador, do receptor, da técnica operatória, dos esquemas de imunossupressão, dos eventos adversos após o transplante têm impacto na funcionalidade do enxerto, razão pela qual importa sublinhar que a idade do receptor deve também ser tida em consideração (Fraser et al 2010), havendo mesmo autores que consideram este factor mais importante que a idade do dador. Modificações que ocorrem

no sistema imune, com o envelhecimento, levam a que haja um incremento acentuado das infecções no pós-transplante nos receptores mais velhos. Além disso, esta classe de receptores é mais susceptível a eventos adversos, o que demonstra a importância de ajustar a imunoterapia nestes doentes. Meier-Kriesche et al., demonstrou que a idade do receptor é também um forte e independente factor de risco para o desenvolvimento de nefropatia crónica do enxerto. Por último, as neoplasias e as DCV, ambas aumentadas nos receptores mais velhos, parecem também contribuir para diminuir a sobrevida do enxerto (Figura 3) (Arns et al 2007).



**Figura 5 | Impacto da idade do receptor de um enxerto renal nos resultados do transplante.** Adaptado de *Editorial Review “Old-for-old” – new strategies for renal transplantation* (Arns et al 2007).

É verdade que os receptores mais velhos são considerados pouco respondedores imunes. No entanto, quando um único episódio de rejeição ocorre perante um enxerto de um dador com mais de 60 anos de idade é maior a probabilidade de este evento diminuir significativamente a sobrevida do paciente e do enxerto, uma vez que a capacidade para reparar os tecidos parece estar bastante comprometida. Por outro lado, os rins de dadores com



idade mais avançada, como dos DCE, foram já classificados por Galeano et al (2010) como sendo mais imunogénicos do que aqueles obtidos de dadores mais jovens. Por esta razão, como os ERA nos meses logo após o transplante, assim como a perda de capacidade de reparação dos tecidos, parecem contribuir significativamente para a perda de enxertos aquando do uso de dadores mais velhos (Fijter 2005), é importante não descurar a compatibilidade HLA e a adaptação dos esquemas de imunossupressão nos indivíduos que recebem rins de DCE, mesmo que sejam receptores de idade mais avançada.

### **c. Impacto de comorbilidades do dador**

Para além da idade é também importante avaliar o impacto que os restantes factores de risco dos doentes classificados como DCE têm no rim.

No que diz respeito à **HTA**, é unânime que esta comorbilidade pode ser tanto uma causa como uma complicação da DRC e é também considerada como um factor de risco para a progressão da DRC. Nos EUA a HTA tem uma prevalência de cerca de 29%, sendo a segunda causa mais frequente de DRC, logo após a DM tipo II. A corroborar esta forte correlação que existe entre a história de HTA e a presença de lesão renal temos o facto de cerca de 50 a 75% das pessoas com DRC sofrerem de HTA e de, nos EUA, a HTA ser responsável por 26,8% das situações de DRC (Soni et al 2010).

Independentemente de ser essencial ou de etiologia conhecida, a HTA resulta no aparecimento de lesões intrínsecas das arteríolas renais, sendo característica a deposição de material eosinofílico homogéneo, com espessamento das arteríolas aferentes – aterosclerose hialina. Com a progressão destas lesões ocorre estreitamento do lúmen vascular e fornecimento inadequado de sangue à rede capilar glomerular (lesão isquémica dos glomérulos e dos túbulos), acabando por se verificar perda de função renal com o estabelecimento de nefrosclerose e consequente comprometimento da filtração glomerular e

da homeostasia hidroelectrolítica do organismo. Nestas situações, a doença renal pode manifestar-se por proteinúria, elevação leve a moderada da sCr ou microalbuminúria. Estas lesões são observadas nos pacientes hipertensos (Pressão arterial (PA) superior a 150/90 mmHg) por períodos prolongados – situação mais prevalente na população mais idosa – sem desenvolvimento de HTA maligna. No caso de se verificar uma elevação súbita da PA, por vezes com a PA diastólica superior a 130 mmHg – Hipertensão Maligna – pode ocorrer um declínio rápido da função renal com hemorragias nos capilares superficiais, isquémia e enfartes glomerulares e tubulares, histologicamente com o estabelecimento de necrose fibrinóide, arteriolite necrosante e arteriolite hiperplásica (em casca de cebola) (Fauce et al 2007).

Todas estas lesões que potencialmente se estabelecem nos rins de pacientes hipertensos tornam estes órgãos não ideais para transplantação renal, daí que este seja um critério de classificação de DCE, sendo esperado que contribua para diminuir a sobrevivência do enxerto renal. O verdadeiro impacto desta comorbilidade nos DCE pode ser ofuscado pela contribuição de uma série de outras variáveis, tais como alterações associadas à senescência, presença de DM, sCr terminal elevada e morte cerebral de causa cerebrovascular. No entanto, Singh et al. realizou um estudo com DS para estudar o impacto isolado da HTA, demonstrando que mesmo em dadores jovens (10-39 anos) a história de HTA aumenta o RR de perda do enxerto de 1,00 para 1,14, passando esse RR para 1,52 entre os 40-49 anos. Esta análise retrospectiva uni-centro veio confirmar o impacto negativo da presença de HTA no dador, como um importante factor de risco pré-transplante associado a maiores taxas de perda de enxerto, níveis de sCr mais elevados e maior propensão para desenvolver ERA e FTE, mesmo quando em idades inferiores a 50 anos. Segundo este autor, a HTA causa lesão endotelial que torna os rins mais susceptíveis ao ataque imunológico – com desenvolvimento

de rejeição aguda – e lhes diminui a capacidade de responder às agressões, com consequente FTE.

Apesar de a **creatinina sérica** não ser muito precisa é o marcador mais amplamente utilizado para estimar a TFG (relacionada directamente com a excreção urinária de creatinina e inversamente com a creatinina sérica), de forma a averiguar a função renal (Fauce et al 2007). A UNOS definiu um nível de sCr terminal elevado anterior à colheita do órgão como um critério para definir DCE (Kim et al 2011).

Em potenciais DC é comum ocorrer lesão renal aguda causada por impulsos isquémicos e hipóxicos nefrotóxicos. A lesão isquémica aguda resulta principalmente em lesão tubular proximal, mas que se pensa ser reversível. A regeneração do túbulo proximal ocorre através de uma série de eventos que incluem proliferação celular, migração e posterior hipertrofia de uma nova população de células. No entanto, as lesões de isquémia-reperfusão que estão fortemente associadas à lesão renal podem conduzir a alterações crónicas caso as lesões não revertam, com impacto na sobrevivência do enxerto.

O facto de a disfunção renal aguda do dador mostrar sinais de voltar ao normal mesmo antes da colheita do órgão (com diminuição dos níveis de sCr após um pico), tende a sugerir que possivelmente a reparação continuará após o transplante e que os rins de dadores que não demonstram níveis estabilizados ou decrescentes de creatinina devem ser considerados de alto risco e descartados. No entanto, um estudo retrospectivo de Morgan et al., comparou os resultados do transplante de um grupo de dadores com níveis crescentes de sCr terminal com os de um grupo com níveis estabilizados e relatou não existirem diferenças em termos de disfunção primária, FTE e sobrevida inicial do enxerto renal entre os dois grupos, mostrando que a avaliação da evolução temporal da sCr poderá não ser necessária para determinar a adequação do enxerto (os resultados deste estudo não devem ser generalizados a todas as situações, devido à sua natureza retrospectiva, com viés de selecção).

Também Kim et al. (2011) defende que rins com falência reversível recuperam a boa função após o transplante. Numa análise retrospectiva Ugarte et al. (2005) demonstrou que rins de DC com altos níveis de sCr terminal obtiveram resultados semelhantes em termos de FTE, ERA, sobrevivência do enxerto e do paciente aos 6 anos e função nos primeiros 48 meses comparativamente a DC com sCr terminal normal. Relatou ainda que a associação de elevados níveis de sCr a lesões histopatológicas moderadas a severas na biópsia leva a pior função renal aos 6 e 12 meses comparativamente a lesões leves do parênquima, defendendo que sob boas condições de selecção os rins de DC com níveis de sCr superiores a 2mg/dL podem ser usados com segurança e com excelentes resultados.

No caso particular da morte motivada por **AVC ou de causa cerebrovascular**, mais um dos critérios incorporados na definição de DCE, esta pode ter um impacto negativo a nível do enxerto renal, devido aos efeitos sistémicos que os factores de risco implicitamente associados ao AVC apresentam. A aterosclerose e os factores de risco cardiovascular que fazem parte da patogenia do acidente vascular a nível cerebral, também se vão instalando nos restantes vasos do organismo, incluindo a vascularização renal, o que representa um risco acrescido para a diminuição da qualidade do enxerto e da sua sobrevivência a longo-prazo.

Quanto à **morte cerebral**, esta tem efeitos a nível sistémico no organismo, que vão também influenciar a qualidade dos órgãos a transplantar, nomeadamente dos rins. Vários estudos têm delineado que após se instalar morte cerebral ocorre uma grande descarga autonómica, que inclui oscilações marcadas da PA, alterações pulmonares e electrolíticas, hipotermia e coagulopatias. Estes efeitos sobre a estabilidade hemodinâmica ocorrem em duas fases: uma primeira de hipertensão (associada a herniação do tronco cerebral) e outra de hipotensão (Pratschke et al 2004).

Ocorre uma elevação breve do tónus parassimpático com bradicardia, seguido de um aumento marcado do tónus simpático secundário à isquémia cerebral (apesar de aumento da

PA há vasoconstrição intensa e diminuição do fluxo sanguíneo local), com grande libertação de catecolaminas. Estes eventos aumentam de forma repentina o trabalho cardíaco e o consumo de oxigénio, conduzindo a leve isquémia cardíaca. Na fase normo ou hipotensiva subsequente diminui a contractilidade cardíaca e as resistências vasculares periféricas, por diminuição do tónus simpático, prejudicando a pressão de perfusão dos tecidos e o fornecimento local de oxigénio (Pratschke et al 2004).

Associado à morte cerebral ocorrem lesões de isquémia reperfusão (I/R), que antigamente eram relacionadas apenas com a colheita, preservação e revascularização do órgão. Estas lesões ocorrem precocemente, despoletadas por uma cascata de eventos moleculares e celulares que incluem libertação de mediadores pró-inflamatórios (citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão), activação rápida de populações de leucócitos (antes e nos primeiros dias após o transplante), infiltração dos tecidos por vários tipos de células e expressão aumentada do complexo principal de histocompatibilidade classe II.

A isquémia associada ao transplante ocorre em fases sequenciais: primeiro um episódio de isquémia quente, secundário à hipotensão e vasoconstrição do dador em morte cerebral; posteriormente um intervalo prolongado de isquémia fria associado à preservação e armazenamento; por último um período de isquémia quente durante a revascularização do enxerto. É importante ressaltar que o arrefecimento apesar de retardar não impede a disfunção progressiva e a destruição, pelo que o TIF deve ser sempre minimizado. Após a revascularização ocorre a reperusão, a grande responsável pelas lesões, devido aos efeitos do oxigénio (Pratschke et al 2004).

Vários estudos já demonstraram que o estado de morte encefálica do dador associado às alterações isquémicas decorrentes é um importante factor de risco antigénio-independente para a função inicial e tardia do enxerto (devido às alterações agudas e crónicas que provoca)

umentando a imunogenicidade do órgão e a responsividade do receptor e contribuindo para diminuir a sobrevivência do enxerto (Marconi et al 2011; Singh et al 2011)

Uma das consequências mais óbvias desta afecção é a FTE, na qual ocorre uma divergência temporária entre a capacidade funcional do enxerto e o cumprimento das necessidades fisiológicas do receptor, havendo necessidade de diálise na primeira semana após o transplante. Também esta complicação é um forte factor de risco para perda do enxerto (Moreira et al 2011), razão pela qual, nos dadores em morte cerebral, se deve restabelecer tanto quanto possível a resistência vascular periférica e a pressão de perfusão antes da colheita do órgão, de forma a minimizar as lesões isquémica e inflamatória periféricas.

Uma história de DM no dador também tem sido associada a maus resultados, sendo que alguns autores incluem esta comorbidade na definição de DCE. No entanto, a par de outros estudos, esta relação não foi confirmada pela análise multivariada dos dados da SRTR, razão pela qual não faz parte dos actuais critérios de DCE.

É muito importante controlar o impacto que estas comorbidades têm na qualidade do enxerto, uma vez que os responsáveis finais pela falência do enxerto (maioritariamente eventos pós-transplante, como FTE, rejeição aguda, causas infecciosas, imunossupressão com ICN) são fortemente influenciados por factores pré-transplante do dador, receptor e pela técnica cirúrgica (Singh et al 2011), havendo necessidade de ter em conta os possíveis efeitos cumulativos destes factores de risco.

Apesar de todo o impacto negativo que estes factores de risco podem ter no enxerto e de ser esperado que estes tenham piores resultados comparativamente aos DS, há factores que legitimam o seu uso. De facto, os doentes que recebem um DCE exibem uma sobrevida significativamente maior do que os que são mantidos em diálise (Lim et al 2011; Cassini et al 2010), com um ganho de vida de 3 para 9 anos (apesar de isto não ser uniforme para todos os

grupos de pacientes). Existem numerosos estudos que comprovam as vantagens do uso de DCE, mas há ainda algumas dúvidas e reservas quantos aos resultados atingidos a longo-prazo.

#### **d. Discussão dos resultados obtidos com o recurso a DCE**

Os resultados obtidos no transplante renal com recurso a DCE são um pouco díspares (ver anexo 1 e 2), apesar de ser unânime entre os diversos autores que estes dadores produzem enxertos com pior qualidade no que diz respeito à sobrevida do enxerto e aos eventos adversos no pós-transplante. Estas diferenças podem ser explicadas por inúmeros factores que diferem entre os diversos estudos científicos, nomeadamente as características demográficas da população em estudo e o seu grau de homogeneidade, o tamanho e selecção da amostra, a técnica cirúrgica, o TIF, a duração do follow-up ou os critérios usados para definir DCE. Mesmo dentro do mesmo estudo, para comparar dois grupos, é importante ajustar os resultados a estas diferentes características.

Os DCE são de facto superiores à manutenção em diálise. Contudo, originam resultados inferiores aos DS, sendo fundamental que os receptores que consideram a aceitação de DCE estejam bem informados acerca das expectativas do transplante.

Segundo Audard et al. (2007) e Stallone et al. (2010) a taxa de morte com DCE é de 100/1000/ano enquanto que com DS é de 48/1000/ano. Em média, a sobrevivência do enxerto é mais baixa 8% no primeiro ano e 15-20% nos 3 a 5 anos após o transplante, quando comparado com DS. Na sua revisão Ojo (2005) descreve que a sobrevivência do paciente é 5% menor no primeiro ano e 8-12% aos 3 a 5 anos. De uma outra forma, com DS espera obter-se 10 anos de vinha ganhos e com um DCE apenas 5,1 anos.

No entanto, existem publicações científicas que pesquisam o impacto do uso de DCE que obtêm resultados positivos com o recurso a estes dadores. No que diz respeito à sobrevida

do paciente, apesar de resultados ligeiramente inferiores para DCE, grande parte dos estudos não encontra diferenças estatisticamente significativas comparativamente aos DS, de que são exemplos os resultados de Ferrer et al. (2009), de Domagla et al. (2009) e de Cabello et al. (2010). Contrariamente, no que se refere à sobrevivência do enxerto Collini et al. (2006) encontra uma diferença média de 10% entre DCE e DS, sendo apoiado pelos estudos de Ferrer et al. (2009), Lim et al. (2011) entre muitos outros. Apesar desta diferença significativa, os autores concluem que os resultados são aceitáveis e que os DCE são uma boa alternativa para aumentar a pool de dadores.

Fraser et al. (2010) num estudo retrospectivo analisou todos os transplantes renais com DC entre Janeiro de 1995 e Outubro de 2005 (num total de 1053 procedimentos) e não encontrou diferenças estatisticamente relevantes na sobrevivência do enxerto aos 5 anos (79,1% vs 80,5% entre DCE e DS respectivamente). Também Kim et al., (2011), num estudo retrospectivo reviu o resultado de todos os transplantes realizados no seu centro com DC entre 1995 e 2009, não encontrando diferenças de relevo aos 12 meses relativamente à sobrevivência do enxerto, demonstrando que os DCE podem fornecer resultados comparáveis aos DS.

Para além dos resultados relativos à sobrevivência do paciente e do enxerto, é também importante analisar os índices de “performance renal”, tais como FTE, clearance de creatinina, ERA, uma vez que estes parecem influenciar fortemente os resultados do transplante. Apesar de alguns estudos não encontrarem diferenças significativas na incidência de **FTE**, a maioria das referências utilizadas nesta revisão encontraram uma maior incidência deste evento entre os grupos de receptores de DCE (ver anexo 2). Os DC e dadores com idade mais avançada apresentam geralmente maiores TIF do que os DV, o que está amplamente relacionado com a ocorrência de FTE e conseqüente necessidade de diálise na primeira semana após o transplante (Ferrer et al., 2009; Metzger et al., 2003). Um estudo retrospectivo



de 409 transplantes de DC, realizado na Unidade de Transplantação dos Hospitais da Universidade de Coimbra, de Ferrer et al. (2009), mostrou resultados negativos na utilização de DCE, com uma incidência de 35% de FTE (vs 18% em DS) e de 34,4% de ERA (vs 16,6% em DS). Também a investigação acima descrita de Fraser et al. mostrou maior incidência de FTE (37,6% em DCE vs 21,7% em DS, mas sem impacto na sobrevivência aos 5 anos), assim como os estudos de Stratta et al., (21% em DCE vs 11% em DS) e de Keitel et al. de 2004 (63,9% em DCE vs 50,4% em DS). Por outro lado, os estudos retrospectivos de Kim et al. (2011) e de Domagla et al. (2009) não encontraram diferenças estatisticamente significativas na incidência de FTE em beneficiários de DCE. Relativamente aos **ERA**, apesar de maior incidência com recurso a DCE, a diferença não é relevante nos resultados de Stratta et al. ou de Keitel et al. (2004).

No que se refere à **clearance de creatinina**, em todos os estudos comparativos de DCE com DS, os primeiros apresentam níveis significativamente mais baixos. No estudo retrospectivo de Stratta et al. (2004) a clearance de creatinina é significativamente mais baixa nos receptores de DCE (67ml/min vs 94ml/min em DS), mas os níveis de sCr são semelhantes desde o início. Em dois dos estudos referenciados tanto a concentração de sCr como a clearance de creatinina são significativamente diferentes nos dois grupos de dadores (denotando pior função renal entre os receptores de DCE), apenas até aos 12 meses, a partir dos quais deixa de se verificar significância estatística na diferença observada (Kim et al., 2011 e Domagala et al., 2009). Já na investigação Cabello et al. (2010), aos sete anos de follow-up, a TFG foi ainda significativamente inferior em quem recebeu um DCE (38,1 vs 61,98ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Domagala et al., em 2009 preconizou um estudo com o objectivo de verificar se a incidência de complicações pós-transplante, tais como fístula urinária, linfocelo, trombose,

hematoma, infecção do tracto urinário e infecção por CMV divergia entre um grupo de beneficiários de DCE e outro de DS, em 172 transplantes de DC com um follow-up de 3 a 35 meses, encontrando resultados comparáveis entre os dois grupos.

A grande maioria dos estudos utilizados nesta revisão avalia não só o impacto do recurso a DCE como também de outras variáveis do dador e do receptor que poderão influenciar significativamente o transplante renal., Neste âmbito os resultados obtidos são extremamente díspares entre as diferentes investigações, sendo que, por exemplo, Kim et al. (2011) considera que são preditores de diminuição da sobrevida do enxerto os episódios de DGF, ERA e a maior estadia hospitalar, defendendo que os factores anteriores à colheita (como as comorbilidades do dador) não são factores de risco para falência renal.

Também a incompatibilidade HLA e o efeito da idade como factores independentes para perda do enxerto são ainda fonte de discórdia entre os vários autores. Grande parte dos estudos uni/multicêntricos encontrados na literatura mostram piores resultados em 1-15 anos de follow-up com enxertos de dadores mais velhos (Sozen et al., 2010), sendo consensual que a idade do dador está associada a pior função renal inicial e a longo-prazo, com níveis mais elevados de creatinina, menor TFG e menor débito urinário inicial (Imamovic et al., 2010). É exemplo a análise retrospectiva de Cassini et al., de 1987 a 2003, que demonstrou que quanto maior a idade do dador menor a sobrevivência do enxerto, principalmente a partir dos 40 anos, criando estes dadores a falsa impressão de aumentar o número de rins disponíveis, quando na verdade levam a um retorno dos receptores para a LE após falência do enxerto, com aumento da taxa de re-transplante, custos desnecessários e risco de morte. Contrariamente, outras análises verificam que apesar de maior deterioração inicial, a idade elevada não é factor de risco independente para perda do enxerto, uma vez que isso não se repercute em termos de sobrevivência do enxerto e do paciente nos grupos que recebem enxertos mais envelhecidos (Imamovic et al., 2010; Galeano et al., 2010; Arns et al., 2007),

podendo os resultados melhorar se houver uma boa selecção deste grupo de dadores e respectivos receptores (Eufrásio et al., 2011).

A influência da idade, sobretudo nos extremos superiores, acima dos 70 anos, mantém-se pouco clara (Lim et al., 2011), tendo suscitado mais actualmente investigações que procuram esclarecer se os resultados de dadores acima dos 65/70/75 anos diferem dos obtidos com DCE entre os 50-59. Segundo a UNOS a mortalidade do enxerto e do paciente é 21% a 24% mais elevada quando se recorre a dadores com idade igual ou superior a 70 anos, comparativamente a idades compreendidas entre os 60 e os 69 (Imamovic et al., 2010). Galeano et al. (2010), numa análise retrospectiva de 401 transplantes renais, dividiu os enxertos em três grupos segundo a idade em anos – I (<50), II (50-70), III (>70) – tendo verificado que a sobrevivência do paciente aos 5 anos era semelhante nos grupos II e III, mas significativamente superior no grupo I. A incidência de DGF e de ERA não apresentava diferenças estatísticas e os pacientes dos grupos II e III atingiram excelentes resultados a curto-prazo, sendo importante acompanhar os doentes num follow-up mais prolongado, para investigar o impacto a longo-termo. Também Lai et al. (2011) demonstrou igual sobrevida do paciente ao comparar um grupo de enxertos de dadores com 50-59 anos com outro de mais de 60 anos, obtendo excelentes resultados quando recorreu à selecção dos enxertos com biópsia.

É unânime que os receptores de DCE são tendencialmente mais idosos e têm também mais comorbilidades, sendo importante colocar a hipótese de possíveis efeitos cumulativos de factores do dador e do receptor, que poderão ser responsáveis por piores resultados.

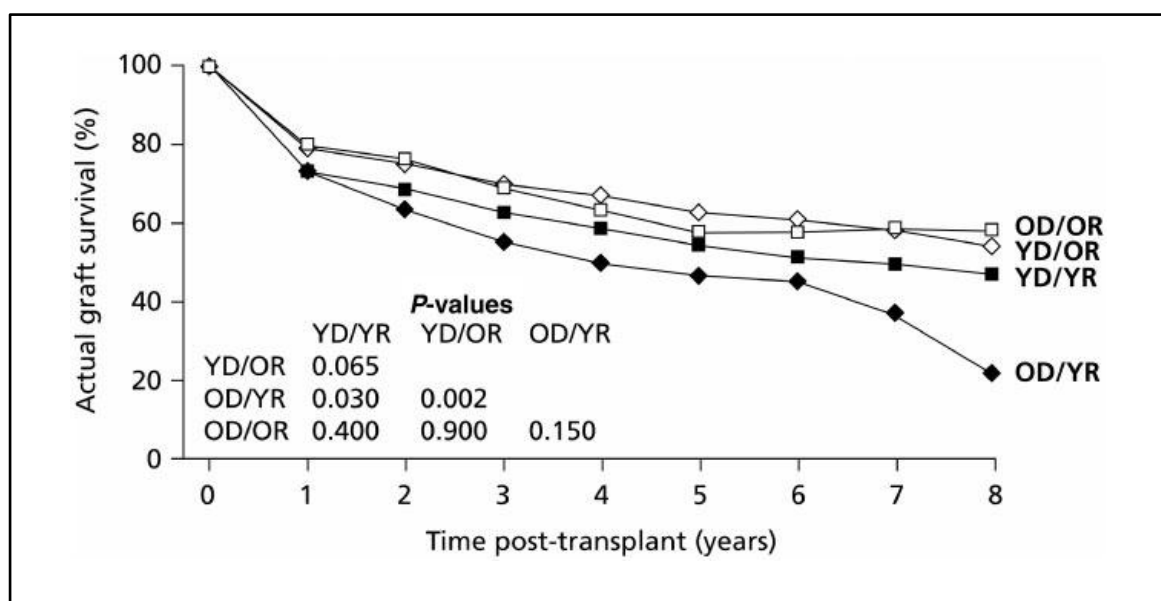
#### **e. Quem deve aceitar um DCE?**

A fim de alocar eficientemente os órgãos de DCE é fundamental transplantá-los em quem realmente deles beneficia, baseando a decisão dos doentes e dos seus nefrologistas numa escolha informada, uma vez que certos grupos de potenciais receptores não beneficiam

com um DCE em termos de sobrevida (Ojo 2005). Vastas publicações têm tentado responder a esta questão (que continua ainda em aberto), sendo a mais referenciada o algoritmo de Merion et al., publicado em 2005. Este trabalho demonstrou que os pacientes com mais de 40 anos de idade, com DM como primeira causa de DRT ou de raça não hispânica e listados em centros com um tempo médio de espera superior a 1350 dias, têm previsto obter benefícios a longo-prazo em termos de sobrevida aceitando um DCE, comparando com a espera por um DS disponível (Grams et al., 2010).

Segundo Schold e Meier-Kriesche (2006), os pacientes com mais de 65 anos têm maior esperança de vida quando aceitam um DCE após 2 anos de DRT (média de 5,6 anos), em comparação com a espera por um rim standart (média de 5,3 anos) ou por um DV (média de 5,5 anos) após 4 anos de diálise. No entanto, entre os 18-39 anos passa-se exactamente o contrário. Estes autores concluíram que os candidatos a transplante mais velhos e mais frágeis (por exemplo com DM) têm maior benefício em aceitar órgãos de mais baixa qualidade, logo após o início da doença, enquanto que os mais jovens e saudáveis beneficiam em receber órgãos de DS, mesmo que isso resulte em exposição mais prolongada à diálise. De facto, o doente mais velho tem menor probabilidade em receber um rim DS se a LE for muito longa, por maior mortalidade em diálise e também por maior morbilidade com exclusão do transplante, diminuindo a chance de sobreviver até ser eleito para transplante quando o órgão fica disponível. Pelo contrário, os pacientes mais jovens têm um potencial de ganho de anos de vida se esperarem em diálise por um DS em comparação com aceitarem um DCE num período mais precoce. Também Domagala et al. (2009) afirmou que os doentes com mais de 70 anos de idade têm 56% menos mortalidade recebendo um DCE do que em LE, permanecendo este benefício nos doentes de maior risco (com HTA, DM), que têm um prognóstico limitado de se manterem em diálise por tempo prolongado.

Destas constatações nasceu o conceito “*old-for-old*”, uma das formas de otimizar o uso de DCE que descrevo no próximo capítulo. Arns et al. (2006) e Goplani et al. (2010) reportam os resultados de um estudo de Waiser que pretendeu avaliar o efeito da correspondência da idade entre dador e receptor na transplantação renal. Este autor verificou que os resultados do transplante de receptores mais velhos que recebiam rins envelhecidos eram sobreponíveis aos que recebiam rins de dadores jovens aos 8 anos de seguimento. Contrariamente, a alocação de um órgão de dador mais velho num receptor jovem levou a sobrevivência do enxerto significativamente menor numa análise multivariada, conforme se pode observar na figura 5. Cheka e Terasaki também chegaram a esta conclusão, sugerindo que os beneficiários mais jovens apresentam uma resposta imune mais robusta contra os enxertos mais velhos (que se pensa serem mais imunogénicos), o que poderá justificar a perda dos enxertos.



**Figura 6** | Influência da correspondência de idade entre dador e receptor de enxerto renal a nível da sobrevivência do enxerto, usando uma idade de corte de 55 anos.

Nota: OD, dador mais velho; OR, receptor mais velho; YD, dador jovem; YO, receptor jovem. Fonte: *Editorial Review “Old-for-old” – new strategies for renal transplantation*, (Arns et al., 2007).

Apesar de os resultados iniciais da transplantação de rins de dadores mais velhos em recipientes jovens terem sido um pouco desencorajadores, em países como a Índia, em que a proporção de pacientes com menos de 45 anos em lista de espera é elevada, já se realizaram investigações que atingiram resultados aceitáveis com esta estratégia, como uma forma de ultrapassar a escassez de órgãos (Goplani et al., 2010). Para além disso, os novos esquemas de imunossupressão poderão ajudar a superar estes resultados.

Embora ainda haja falta de consenso entre médicos e cirurgiões em relação à melhor forma de alocar os rins de DCE, a maioria será a favor da utilização selectiva destes enxertos para os receptores mais velhos e com maior tempo em LE, sendo particularmente importante evitar o transplante de DCE em doentes com idade inferior a 40 anos.

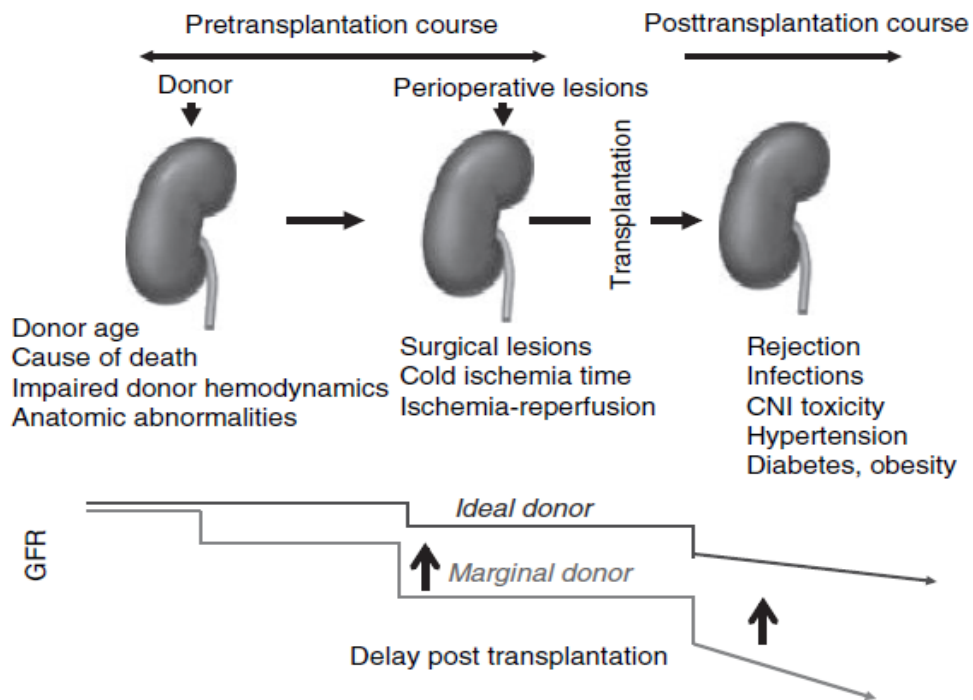
#### IV. Optimização do uso de dadores de critérios expandidos

Com base nos resultados aceitáveis que actualmente se conseguem atingir com o recurso a DCE e com a vantagem de estes aumentarem a pool de dadores e a hipótese de mais doentes receberem um transplante renal, o desafio é agora diminuir a diferença de resultados entre DCE e DS, o que implica recomendações estratégicas apropriadas. Estes órgãos são mais sensíveis às agressões pré, peri e pós-transplante (figura 7), tendo menor capacidade para reparar os tecidos e o parênquima, razão pela qual é de extrema importância actuar a todos os níveis, antes, durante e após o transplante, com o objectivo de optimizar a reserva funcional e preservar o número de nefrónios funcionantes. Estas estratégias incluem:

- preservar o tecido renal (por exemplo através da redução do tempo de isquémia fria);
- seleccionar convenientemente os receptores, nomeadamente através de correspondência de idade entre dador e receptor, de forma a encontrar o melhor par;
- melhorar a selecção de enxertos, através da utilização de critérios histológicos e/ou parâmetros clínicos;
- aumento da massa de nefrónios através do transplante renal duplo (TRD);
- adaptação dos regimes de imunossupressão.

Para além da optimização de resultados é também importante melhorar a selecção dos enxertos que são inviáveis para transplantação, de forma a não descartar de forma inapropriada potenciais órgãos adequados. Um estudo realizado pela equipa de Audart et al., em 2006 comparou os resultados obtidos entre um grupo de enxertos de DS directamente aceites (controlo) e um grupo de enxertos de dadores marginais transplantados no seu centro após terem sido primariamente recusados por dois ou mais centros. Apesar da clearance de creatinina ser mais elevada no grupo controlo que no de estudo (48,5 mL/min e 33,3 mL/min,

respectivamente), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a sobrevivência do enxerto e do paciente aos 5 anos, demonstrando que em numerosas situações a decisão de recusar rins pode não ter justificação.



**Figura 7 | Influência de factores associados aos períodos pré, peri e pós-transplante nos resultados da transplantação renal com dadores marginais e dadores óptimos.** Nota: GFR, Glomerular Filtration Rate. Fonte: *Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview* (Audard et al., 2007).

#### a. Estratégias de preservação renal

Nas diversas classes de dadores é determinante que todos os esforços sejam realizados no sentido de minimizar os efeitos da isquémia, sendo particularmente vital nos DCE, os quais apresentam maior vulnerabilidade à agressão. A preservação a frio continua a ter um papel crucial no sucesso da transplantação de DC, sendo possível o armazenamento a frio



simples/estático ou o armazenamento a frio com máquina de perfusão pulsátil (Moers et al., 2009). Alguns estudos têm sido feitos no sentido de esclarecer se algum dos métodos oferece vantagens, sendo exemplo a investigação de Moers (2009) que concluiu que a máquina de perfusão parece ser superior, independentemente da categoria de DC, conduzindo a menor incidência de DGF, menores níveis de creatinina pós-transplante e melhor sobrevida do enxerto após um ano de follow-up. Segundo o estudo de Domagala et al. (2009), a máquina de perfusão é uma técnica mais fisiológica e tem ainda a vantagem de permitir avaliar os enxertos através da medição da resistência ao fluxo renal, dos níveis de desidrogenase láctica e de lactato durante a perfusão, que podem ser bons indicadores da função dos mesmos.

De forma a minimizar os efeitos nefastos da isquémia parece ser essencial diminuir o TIF nos enxertos de DCE o que, conseqüentemente, permite diminuir o risco de FTE e posteriormente melhorar os resultados da transplantação e diminuir os seus custos. De facto, o TIF, as lesões I/R e a FTE não são factores independentes mas sim inter-relacionados, produzindo efeitos cumulativos e deletéricos nas células endoteliais e tubulares. A nível molecular o TIF prolongado, através de vias que englobam o cálcio e radicais livres, aumenta a permeabilidade celular e provoca edema mitocondrial, que por sua vez desencadeia eventos apoptóticos durante o re-aquecimento (Lledó-Garcia et al., 2011).

Os rins de DC são perfundidos com fluidos de preservação que contêm tampões para manter o pH, compostos metabolicamente inertes para aumentar a tonicidade, nutrientes e agentes protectivos, como o superóxido dismutase (removedor de radicais livres). Portanto, parece lógico que podemos também actuar a este nível, com melhoria dos constituintes dos fluidos de perfusão. Existem actualmente várias investigações a decorrer, nomeadamente do potencial efeito benéfico da adição de estreptoquinase no fluido de perfusão (de forma a reduzir as trombozes microvasculares), de reguladores do complemento (para diminuir a lesão

isquémica) e de monóxido de carbono, óxido nítrico ou eritropoietina (com o objectivo de minimizar as lesões de reperfusão) (Galliford&Games 2011).

Neste contexto de preservação de órgãos, para além da diminuição do TIF, é também importante desenvolver estratégias que aumentem a resistência dos enxertos às lesões de isquémia quente, fria e de I/R. No caso dos DCE as acções sobre o dador parecem ser críticas, surgindo um conceito actual de *pré-condicionamento*. Este conceito é baseado na permissa de que o tratamento efectuado antes de uma lesão esperada acontecer permite minimizar a gravidade de tal situação, podendo ter uma grande contribuição no transplante de órgãos sólidos no que diz respeito às lesões de I/R. As técnicas de pré-condicionamento têm por base os mecanismos inatos que as células humanas usam para sobreviver ao stress e podem ser preconizadas a nível físico, com o pré-condicionamento isquémico, ou a nível farmacológico, incluindo fármacos, citocinas ou técnicas de transferência de genes. Estão ainda predominantemente em fase experiencial, podendo representar armas úteis no futuro (Lledó-Garcia et al., 2011).

#### **b. Formas de alocação mais eficientes**

Como já foi referido, para além de aumentar a disponibilidade dos órgãos para transplantação é também importante alocá-los eficientemente, de forma a diminuir a eliminação e a maximizar a vida do enxerto.

A problemática de alocar rins de dadores jovens em idosos no contexto actual de escassez de órgãos, assim como a questão de que muitos beneficiários mais idosos morrem com enxertos renais funcionantes (uma proporção dos quais poderia continuar a funcionar por um período considerável em pacientes mais jovens) tem preocupado as comunidades de transplante. De forma a responder a estas questões, como os doentes mais velhos têm menor esperança média de vida, adoptar uma estratégia de alocação que melhore a correspondência

entre a expectativa de vida do enxerto renal doado e do receptor pode ser a mais adequada (Lim et al., 2011).

Foi baseado neste princípio que, em Janeiro de 1999, surgiu o *Eurotransplan Senior Program* (ESP) impulsionado pela *Eurotransplant* como uma política de alocação “*Old-for-Old*”. Neste programa europeu os enxertos de dadores renais com idade igual ou superior a 65 anos (portanto, DCE) são alocados preferencialmente para receptores com idade igual ou superior a 65 anos, com compatibilidade ABO, não sensibilizados e que estejam a receber o primeiro transplante (Smits et al., 2002). Apesar do *cut-off* da ESP ser de 65 anos de idade, alguns estudos sugerem que a referência de 55 ou 60 anos pode também ser utilizada (Arns et al., 2007). Este esquema de alocação assenta no conceito de correspondência de idade (*age-matching*) e é considerado por muitos uma forma eficiente de usar os órgãos de dadores mais velhos e de diminuir o tempo que os doentes mais idosos passam em LE, sendo o objectivo atingir uma correspondência fisiológica entre a necessidade metabólica do receptor do enxerto e a capacidade de excreção do órgão doado, ou seja, entre a oferta e a necessidade de massa de nefrónios (e, secundariamente, também entre a imunogenicidade do dador e a resposta imune do receptor), sendo estas características afectadas e relacionadas com a idade. Com este programa tem sido possível melhorar o acesso dos doentes mais idosos ao transplante renal, podendo vir a ser vantajoso também para os indivíduos mais jovens que vêm reduzido o tempo de espera necessário para obter um DS. Virtualmente, todos os órgãos (mais do que 97%) são distribuídos localmente, em comparação com 50% nos esquemas de alocação standard, o que tem a vantagem de minimizar o TIF para uma média de 7 horas e contribuir para melhorar os resultados a curto e longo-prazo (Fraser et al., 2010).

No que diz respeito aos resultados atingidos com a implementação deste sistema de alocação, uma avaliação dos resultados no primeiro ano foi realizada por de Smits et al., em 2002. Este trabalho não encontrou diferenças em termos de sobrevida do enxerto e do

paciente comparativamente ao sistema de aloção standard baseado na correspondência HLA, demonstrando uma diminuição do TIF e apenas um ligeiro aumento da incidência de ERA no grupo ESP comparado com o grupo controlo. Como vantagens deste sistema verificou-se de facto uma diminuição de cerca de 250 dias no tempo em LE nos centros que recorrem ao ESP, mantendo-se igual para os pacientes com menos de 65 anos. Uma revisão de Lim et al., (2011) refere que após 5 anos de implementação do EPS se verifica uma diminuição do TIF e uma sobrevida do enxerto semelhante à obtida com a distribuição dos rins através do sistema habitual.

No entanto muitos estudos controversos têm sido publicados acerca da correspondência segundo a idade. Contrariamente aos resultados já apresentados de Waiser, Meier-Kriesche e seus colaboradores estabeleceram que o par dador-receptor mais velho tem um impacto negativo na sobrevivência do enxerto, com um efeito sinérgico prejudicial e pior sobrevida do paciente comparativamente aos doentes idosos que recebem um rim jovem (Fraser et al., 2010).

Uma das desvantagens do ESP é o risco mais elevado de ERA, incluindo a rejeição tardia, uma vez que a compatibilidade HLA é colocada em segundo plano neste sistema. Por esta razão é tão importante que de facto o TIF seja reduzido, de forma a evitar factores adicionais de agressão do órgão para além da rejeição, visto que a sobrevida do enxerto depende claramente da função inicial (Smits et al., 2002). O papel da correspondência HLA tem sido recentemente re-avaliado e muitos autores defendem que este não deve ser ignorado, devido à susceptibilidade aumentada dos enxertos mais velhos (Gallinat et al., 2011). Os resultados semelhantes de ERA, entre o ESP e o sistema habitual, encontrados em algumas investigações podem em parte ser explicados pelo facto de os receptores mais velhos terem um sistema imune pouco respondedor (apesar de a imunogenicidade dos enxertos aumentar com a idade do dador). Uma nova iniciativa que no futuro o ESP pretende implementar é o

“Eurotransplant Senior DR-compatible Program”, isto é, uma alocação “old-for-old” preferencialmente para destinatários com zero incompatibilidades HLA-DR, com o objectivo de reduzir o risco de rejeição (Lim et al., 2011).

Apesar de, com o sistema de alocação ESP, a sobrevida do enxerto em geral não ser significativamente melhor do que com a alocação segundo a correspondência HLA, algumas questões éticas impulsionam que este tipo de distribuição de órgãos seja realizada. Com o aumento do número de idosos em LE, que têm uma redução gradual na probabilidade de receber um transplante, torna-se mandatório criar sistemas de alocação específicos para esta classe de receptores. É importante reduzir o desperdício de potencial de vida do enxerto, permitindo que os órgãos que têm maior potencial de sobrevivência sejam alocados em receptores com maior expectativa de vida, o que é conseguido com o *age-matching*.

Enquanto a *Eurotransplant* introduziu o ESP, também o comité renal da UNOS/OPTN, no sentido de maximizar a vida do enxerto e de combater algumas falhas do actual sistema de alocação em vigor nos EUA, sugeriu em 2004 a criação do *Kidney allocation score* (KAS) baseado nos anos de vida após o transplante (*life years from transplant – LYFT*), definidos como uma estimativa do número adicional de anos de vida potencialmente ganhos que um receptor de transplante renal pode esperar obter comparativamente a não receber transplante e permanecer em diálise, ajustados à qualidade de vida (Lim et al., 2011; Hippen 2009). Segundo a UNOS, o actual sistema baseado na correspondência HLA é insuficiente, face às alterações que se têm verificado na população em LE. Este sistema resultou em altas taxas de eliminação de órgãos (em particular dos provenientes de DCE), acesso desigual aos órgãos, diminuição das taxas de transplante em pacientes altamente sensibilizados, desequilíbrio demográfico entre dador e receptor, tendo como consequência maior número de mortes com enxerto funcionante e de órgãos de pior

qualidade a serem alocados em pacientes saudáveis, com aumento da necessidade de retransplantação. Desta forma, a UNOS propõe que o KAS possa ser uma solução para estas insuficiências e possa levar a um aumento do número total de anos ganhos a partir de um *pool* limitado de dadores. Este modelo de alocação inclui, para além dos LYFT, o painel reactivo de anticorpos (PRA), o índice de perfil dos dadores (DPI – *Donor Profile Index*, que avalia a qualidade do dador) e o tempo de diálise (que mede a equidade do transplante). Os LYFT são calculados através de uma equação, criada por análise estatística de dados históricos acerca do efeito das características do dador e do beneficiário na sobrevivência. Baseado no DPI, os rins com maior potencial de sobrevivência são alocados tendo em conta o score combinado dos LYFT (80% do score), do tempo em diálise e do PRA (20% do total do score), enquanto os rins com baixo potencial de sobrevivência a longo-prazo são alocados de acordo com o tempo em diálise e o PRA, de forma que os melhores rins são distribuídos a doentes mais jovens, que têm maior LYFT. Com este score, os pacientes mais velhos e com maior tempo de diálise têm menor chance de receber um órgão de melhor qualidade, mas ainda assim podem ter vantagem ao diminuir o tempo em LE (Lim et al., 2011). No entanto, os cálculos aplicados neste método são de precisão e reprodutibilidade duvidosas, mal compreendidos por muitos profissionais de saúde, levantando preocupações metodológicas e éticas, podendo ser entendido como discriminatório, daí que existam muitas reservas quanto à sua aplicação (Hippen 2009).

### **c. Critérios de selecção de enxertos**

Muitos têm sido os estudos publicados acerca da melhor forma de seleccionar os enxertos renais viáveis para transplantação, quais os scores mais adequados para a eliminação de órgãos ou quais os critérios a aplicar para a decisão de efectuar um TRD, particularmente

no que diz respeito ao recurso a DCE, havendo por parte da comunidade de transplantes uma forte necessidade de identificar critérios comuns para a utilização desta fonte de dadores.

Diversas escalas de avaliação dos dadores têm sido propostas, bem como diferentes sistemas de pontuação dos enxertos, alguns apenas considerando critérios clínicos, outros somente critérios histológicos ou ambos. Nyberg et al., confirmou a forte correlação entre a idade do dador, a causa de morte por AVC, o estado da função renal antes da recolha do órgão e história de HTA (ou seja, os critérios da definição de DCE da UNOS) com a disfunção renal precoce aos 3 dias e aos 6 meses após o transplante renal. Com o objectivo de melhor estratificar e identificar os DC com risco aumentado de função precoce diminuída e perda do enxerto, Nyberg desenvolveu um sistema de pontuação – *Deceased Donor Score* (DDS) – que incluiu inicialmente sete variáveis que influenciam consideravelmente a clearance de creatinina dos receptores aos 6 meses (idade, clearance de creatinina terminal, história de HTA, correspondência HLA, causa de morte do dador, TIF e etnia). Este autor considera que as cinco primeiras têm influencia forte e independente nos resultados obtidos com o enxerto (ver anexo 3) (Audard et al., 2007).

O sistema DDS varia entre 0-39 pontos, definindo quatro classes de dadores de A-D, sendo que A e B reflectem os dadores tradicionalmente usados e C e D representam os DCE (Re et al., 2010). Quanto maior a pontuação maior o risco (quando DDS superior a 20, a sobrevida do enxerto aos 6 anos é menor que 70%, comparando com sobrevida superior a 80% quando o score é inferior a 20) (Audard et al., 2007). Nyberg constatou melhor correlação entre a sua escala de avaliação e os resultados do transplante, comparativamente à definição de DCE da UNOS (Domagala et al., 2009).

Outros sistemas de pontuação que consideram apenas critérios clínicos foram propostos, como é exemplo o *score de Rao* (*Kidney Donor Risk Index* (KDRI) – que engloba 14 variáveis relacionadas com o dador e com o transplante, para quantificação do risco de

falência do enxerto, tendo o dador considerado ideal um KDRI de 1) – e o sistema de Schold (que associa 7 parâmetros do dador com o TIF, resultando em cinco classes de dadores com risco crescente de perda do enxerto, sendo a classe I de referência) (Messina et al., 2010).

Como exemplo de sistema de pontuação que recorre a critérios clínicos e histológicos foi publicado o score de Algliechau, que utiliza uma pontuação histológica simples (Glomerulosclerose (GS) maior ou menor que 10%) e duas variáveis do dador ( $\text{sCr}$  maior ou igual ou menor que 150  $\mu\text{mol/L}$  e HTA) e, quando as três características estão presentes, aponta para a recusa do órgão (Messina et al., 2010).

O papel e a importância da **biópsia do enxerto** é ainda bastante controverso e fonte de acesa discussão, apesar de ter sido amplamente reconhecida por diversos autores como sendo um passo crucial na avaliação de rins DCE e dos factores de risco que possam diminuir a sobrevivência. Muitos estudos têm avaliado a razoabilidade da biópsia pré-implantação dos rins provenientes de dadores mais velhos ou DCE, como forma de ajudar a identificar os órgãos utilizáveis, sendo os resultados atingidos um pouco díspares. Gaber et al. concluiu que seria vantajoso o uso de biópsia em rins de dadores com mais de 50 anos ou com morte cerebral não-traumática, mesmo se níveis de creatinina normais anteriormente à colheita, enquanto Pokorna et al. afirma que a biópsia apenas oferece informação limitada para a decisão de aceitar ou não um rim, uma vez que confirmou que rins com mais de 25% de GS tiveram aos 3 anos de follow-up uma taxa de sobrevivência de 75% (Metzger et al., 2003). Nardo et al. (2011) considera que a avaliação histológica é melhor que a aplicação isolada de critérios clínicos e é necessária para complementar a avaliação de DCE. Lai et al. (2011) defende que a biópsia orientadora para dadores acima dos 60 anos constitui o melhor sistema de optimização de recursos, pode fornecer informações prognósticas e, em casos específicos, na presença de determinados factores de risco, pode ser até vantajosa em subgrupos de dadores mais jovens, melhorando as taxas de sobrevivência.



A biópsia pré-implantação apresenta a vantagem de suplantar o valor limitado da creatinina plasmática anterior à colheita no estudo da função renal (Imamovic et al., 2010), permitir avaliar a presença de alterações trombóticas, de GS, fibrose intersticial, hialinização ou esclerose arteriolar, atrofia tubular ou inflamação (Domagala et al., 2009), identificar rins não-transplantáveis (por exemplo por apresentarem neoplasia ou nefropatia diabética) e ajudar na decisão de efectuar um transplante renal simples ou duplo. Contudo, implica que haja uma técnica adequada para uma boa colheita da amostra e um processamento rápido, de forma a não aumentar demasiado o TIF e a evitar o congelamento. Exige viabilidade tecnológica, com patologistas sempre disponíveis e métodos de avaliação objectivos (Rigotti et al., 2004), representando assim um aumento de custos, sendo ainda questionável se a biópsia em cunha é eficaz na avaliação de doenças locais (Messina et al., 2010).

Outra questão que se coloca diz respeito aos pontos de corte que devem ser utilizados para a eliminação de um rim tendo em conta o grau de GS, considerando alguns autores 15% (Imamovic et al., 2010) e outros 20% de GS para não aceitação de órgãos (Rigotti et al., 2004). Para além disso, Karatzas et al. (2011) refere que enxertos renais com lesões de GS segmentar crónica quando transplantados em doentes livres destas lesões revertem a lesão glomerular ou tubular em poucas semanas/meses, mantendo boa função renal e sobrevivência do enxerto.

Desta forma, é ainda discutível se a biópsia pré-implantação afecta a aceitação e os resultados do transplante, sendo necessários mais estudos para definir quais os limites da aplicação desta metodologia de forma rotineira nos rins de DCE.

#### **d. Transplantação renal dupla**

Com o objectivo de melhorar a reserva funcional renal de rins de DCE muitos centros de transplantação adoptaram o procedimento de transplantar dois rins no mesmo

receptor – TRD. Esta alternativa parece diminuir o número de órgãos eliminados e aumentar a massa de nefrônios transplantada (Stallone et al., 2010). Tem sido demonstrado em experiências com modelos animais que a massa de nefrônios é um determinante major para os resultados do transplante, nomeadamente para a falência crónica do enxerto. Transplantar dois rins indubitavelmente dobra a massa de nefrônios, compensa a menor função dos rins mais velhos e diminui a hiperfiltração e as lesões de GS (Modi et al., 2011; Rigotti et al., 2004).

Bons resultados foram já reportados com o recurso a esta técnica, sendo a grande questão do TRD determinar quais os critérios utilizados para a decisão de se efectuar um transplante renal simples ou duplo. Estes critérios divergem entre os diversos estudos publicados, sendo a idade do dador, a sCr na admissão, a clearance de creatinina, história de HTA ou DM, proteinúria não nefrótica no dador e a avaliação histológica alguns dos mais utilizados. Muitos autores defendem que os critérios histológicos são mais apropriados para a selecção que critérios clínicos isolados, sendo exemplo Remuzzi e sua equipa que reportaram o uso bem sucedido de TRD com rins marginais, de acordo com avaliação de biópsia pré-transplante. Este grupo de trabalho construiu um sistema de pontuação que varia de 0 a 12, resultante do consenso de um painel internacional de patologistas, que avalia quatro parâmetros histológicos do rim – grau de GS, estreitamento arterial e arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial – de 0 (se não se observarem alterações) a 3 (marcadas alterações). Segundo este score de Remuzzi, rins com uma pontuação global de 0-3 são alocados para transplante simples, aqueles cuja pontuação varia entre 4 e 6 são usados para TRD e, se a pontuação for igual ou superior a 7, são descartados (Arns et al., 2010; Rigotti et al., 2004). Neste estudo prospectivo multicêntrico, Remuzzi demonstrou que a sobrevivência dos enxertos de dadores com mais de 60 anos de idade alocados para TRD ou simples com base neste sistema de pontuação foi semelhante à de transplantes simples com rins mais jovens e melhor do que a alocação de rins com mais de 60 anos para transplante simples baseada

apenas em critérios clínicos, resultados estes também atingidos por Laftavi et al. (2011). Imamovic et al. (2010) também defende o uso de critérios histológicos, tendo atingido bons resultados aos três anos de follow-up com TRD, assim como Modi e sua equipa (2011). Mesmo utilizando doadores com idades extremas, acima dos 75 anos, o TRD permite obter bons resultados quando se evitam os re-transplantes e as complicações cirúrgicas (Gallinat et al., 2011; Goplani et al., 2010).

Apesar de os centros que usam por rotina a biópsia pré-transplante na alocação para TRD terem resultados claramente superiores aos que não usam, Nardo et al. (2011) (que reportou excelentes resultados com recurso ao TRD baseado em avaliação histológica) acredita que a biópsia como critério absoluto pode ser demasiado protectora, uma vez que 7/80 pacientes do seu estudo que receberam TRD tiveram óptimos resultados após um dos rins falhar, defendendo uma combinação de critérios clínicos e histológicos. A selecção entre transplante renal simples e duplo é um passo crucial, visto que há sempre o risco de alguns rins alocados para TRD serem viáveis para transplante simples, com consequente diminuição do número de órgãos disponíveis. Por outro lado, se se optar por transplante simples e a massa de nefrónios se tornar insuficiente (depois das agressões dos ERA e da toxicidade da imunossupressão) pode ocorrer auto-perpetuação de uma deterioração progressiva, que é comumente vista em animais com ablação subtotal da massa renal (Stallone et al., 2010).

O TRD exige um maior tempo operatório, mas vários estudos referem que não se regista uma maior incidência de complicações. Esta técnica está contra-indicada em caso de rins poliquísticos de grandes dimensões e de transplante renal prévio ou cirurgia urológica major anterior (Nardo et al., 2011). O papel do TRD mantém-se pouco claro, estando ainda em debate quais os doadores em que deve ser aplicado. Segundo Rigotti et al., (2004) há necessidade de se realizarem estudos clínicos randomizados que permitam uma comparação final fidedigna entre TRD e simples.

### **e. Adaptação da imunossupressão**

Devido à grande diversidade de fármacos disponíveis há uma grande variação nos protocolos de imunossupressão entre os diversos centros de transplante, apesar de a maioria dos receptores manter um esquema triplo de esteróides, inibidores da calcineurina – tacrólimos ou ciclosporina – e azatioprina ou micofenolato de mofetil. O objectivo é diminuir a incidência de ERA, minimizar os efeitos adversos e se melhorar a sobrevida do enxerto (Rizvi et al., 2011).

Devido ao risco aumentado de pobre função do enxerto, toxicidade induzida pelos ICN, maior incidência de infecções, de neoplasias e risco cardiovascular, os receptores de DCE (tendencialmente indivíduos de idade mais avançada) devem ser considerados uma população especial que requer regimes de imunossupressão adaptados. Pelas razões já apresentadas, é da máxima importância maximizar a função precoce do enxerto, mantendo uma boa função renal e diminuindo a incidência de FTE. Dado o elevado risco de nefrotoxicidade induzida pelos ICN, nos enxertos em geral e em particular nos de DCE (que se apresentam mais susceptíveis à agressão) e de NCE nos beneficiários mais velhos, minimizar ou eliminar o uso de ICN deve ser a maior consideração na terapia imunossupressora desta classe de doadores, com potencial melhoria da sobrevida do enxerto e do paciente (Arns et al., 2007). Esta toxicidade é dependente da dose e manifesta-se histologicamente por GS, arteriolopatia, fibrose intersticial e atrofia tubular, o que conduz a diminuição progressiva da função renal, podendo ser responsável por perda precoce do enxerto (Shrestha 2009).

Como alternativas para minimizar o uso de ICN temos as actuais terapias de indução com anticorpos poli e monoclonais (por exemplo, os inibidores do receptor de IL-2) e os esquemas de combinação de baixas doses de ciclosporina ou de tacrólimos com micofenolato de mofetil e esteróides, que têm mostrados bons resultados em termos de ERA e de efeitos

adversos (Neipp et al., 2009). Além disso, também os PSIs (Proliferation Signal Inhibitors) estão a ser cada vez mais utilizados na transplantação renal com DCE, devido às suas características imunossupressoras e aos seus efeitos antiproliferativos, de que são exemplo o Sirolimus e o Everolimus (Arns et al., 2007).

A eficácia dos PSIs tem sido demonstrada em numerosos estudos, verificando-se um efeito imunossupressor sinérgico com baixa dose de ICN. No entanto, mantém-se controverso o seu uso, uma vez que com doses completas de ciclosporina podem potenciar a sua nefrotoxicidade e algumas investigações apontam para o facto de estes agentes atrasarem a recuperação da função renal após necrose tubular aguda, especialmente o sirolimus. Numa investigação que estudou o efeito da associação de sirolimus com baixa dose de ciclosporina versus dose completa de ciclosporina concluiu aos três anos de follow-up que o grupo que recebeu menor dose de ICN apresentava maior sobrevida e TFG (Fijter, 2005).

Também já foram publicados estudos que apontam para esquemas livres de ICN. Após um período crítico inicial de maior risco de ERA a ciclosporina/tacrólimos são substituídos, por exemplo por micofenolato de mofetil ou por sirolimus. Várias meta-análises demonstraram que a retirada dos ICN com introdução de um PSI é acompanhada de aumento da função renal, melhoria do perfil lipídico e dos níveis de PA. Apesar de se ter verificado um aumento de 6-10% na incidência de rejeição aguda, isso não se traduziu em aumento de perda do enxerto (Arns et al., 2007; Fijter, 2005).

Mais estudos randomizados e com resultados a longo-prazo são necessários para esclarecer a segurança destes esquemas livres de ICN sendo, no entanto, consensual a necessidade de adaptar os esquemas de imunossupressão aquando do recurso a DCE.

## 5. CONCLUSÕES

Ao concluir esta dissertação podemos afirmar que um corpo crescente de evidências tem vindo a demonstrar a necessidade de tomar algumas atitudes no sentido de minimizar a falta de órgãos disponíveis para transplantação renal, de entre as quais destaco o uso de DCE. No entanto, há ainda falta de consenso e muitas dúvidas no que diz respeito à metodologia a aplicar.

O uso de DCE tem, sem dúvida, sofrido um aumento significativo nos últimos anos, transportando uma nova dimensão ao processamento do transplante renal, mas permanecem reservas quanto aos resultados atingidos com estes enxertos a longo-prazo. Apesar das várias conquistas benéficas que se têm atingido na transplantação renal, a melhoria dos resultados tem estagnado nas duas últimas décadas. Segundo Carta et al., (2010), a sobrevivência do enxerto aumentou depois de 1990 com a introdução dos novos esquemas de imunossupressão e diminuição dos ERA, mas depois dessa era os resultados não aumentaram como seria esperado, apesar de inúmeros esforços (como os protocolos de biópsias para selecção ou a inovação das técnicas de preservação). Será que este facto está relacionado com o aumento constante da proporção de DCE e com a aceitação mais liberal de candidatos a transplante? Será que os DCE aumentam as taxas de retransplantação, com regresso desses doentes às LE e aumento dos custos? Estas são algumas das questões que cirurgiões, nefrologistas e investigadores colocam, sendo que certos estudos apontam para que os dadores/receptores mais velhos tenham contribuído para esta estagnação de resultados, uma vez que na faixa etária abaixo dos 50 anos têm-se verificado melhores resultados.

Outra problemática que se coloca diz respeito ao efeito da classificação de dador com critérios expandidos. Tem sido notório que a distinção dicotómica entre DS e DCE pode ser interpretada como uma separação entre bons e maus órgãos, o que pode aumentar a relutância na colheita destes órgãos e as decisões de aceitação nos centros de transplante, motivando o

desperdício de órgãos com maior selectividade por parte dos cirurgiões. Na investigação de Hirth et al., (2010) foram visíveis as diferenças na era pré-definição de DCE e pós-DCE, visto ter aumentado significativamente a taxa de recuperação de rins para transplantação (nomeadamente, de dadores com mais de 59 anos), embora com elevação muito mais ténue do número de transplantes realizados e queda na probabilidade de transplante. Mesmo entre os diferentes centros de transplante, as taxas de inscrição na lista de pessoas disponíveis para receber um DCE diferem de forma substancial. Apenas metade dos doentes que poderiam vir a ter benefício com um órgão DCE estão registados como tal (Grams et al., 2010), denotando que as decisões tomadas não estão de acordo com as recomendações publicadas e que, possivelmente, os pacientes não estão bem informados acerca das suas possibilidades.

Por outro lado, o facto de um paciente que esteja no topo da LE poder ir rejeitando ofertas de DCE, na expectativa de poder receber um DS num futuro próximo levanta algumas preocupações éticas e aponta para a necessidade de rever e inovar as políticas de alocação. A definição de DCE apesar de ser simples e de fácil utilização, omite algumas características importantes do dador com valor prognóstico, pelo que é altamente provável que no futuro a definição de DCE e a sua alocação continuem a sofrer modificações consoante mais resultados se tornem disponíveis.

A grande maioria dos autores considera que há ainda falta de guidelines claras para orientar a avaliação de dadores e mais estudos são necessários para aprimorar a utilização dos DCE. Podemos também concluir que num futuro próximo deve ser dado mais enfoque à importância do tratamento e seguimento dos doentes no pós-transplante, com especial atenção aos esforços a realizar no sentido de actuar precocemente nas comorbilidades mais letais nos pacientes com idade mais avançada, como as doenças cardiovasculares, as infecções e as neoplasias, responsáveis major pela morte com exerto funcionante.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M (2010) Chronic Kidney Disease in Older People: Physiology, Pathology or Both? *Nephron Clin Pract* 116(1):c19–c24.
2. Arns W, Citterio F, Campistol JM (2007) “Old-for-old” – new strategies for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 22: 336-341.
3. Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P (2007) Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transpl Int* 21(1):11-17.
4. Brown ED, Chen MY, Wolfman NT, Ott DJ, Watson NE Jr (2000) Complications of Renal Transplantation: Evaluation with US and Radionuclide Imaging. *Radiographics* 20(3):607-622.
5. Cabello M, Cobelo C, Gonzalez-Molina M, Leon G, Garcia I, Gutierrez E, Sola E, Lopez V, Gutierrez C, Burgos D, Hernandez D (2010) Renal transplantation in old recipients from expanded criteria donors selected by kidney biopsy. *Transplant Proc* 42(8):2845-2847.
6. Cassini MF, Cologna AJ, Tucci S Jr, Reis RB, Rodrigues AA Jr, Suaid HJ, Martins AC (2010) Why not to use kidney grafts from elderly donors. *Transplant Proc* 42(2):417-420.
7. Collini A, De Bartolomeis C, Ruggieri G, Barni R, Bernini M, Carmellini M (2006) Long-term outcome of renal transplantation from marginal donors. *Transplant Proc* 38(10):3398-3399.
8. Di Cocco P, Orlando G, Rizza V, De Luca L, D'Angelo M, Clemente K, Famulari A, Pisani F (2011) Kidney Transplantation From Older Donors. *Transplant Proc* 43(4):1033-35.
9. Domagala P, Kwiatkowski A, Perkowska-Ptasinska A, Wszola M, Panufnik L, Paczek L,



- Durlík M, Chmura A (2009) Assessment of kidneys procured from expanded criteria donors before transplantation. *Transplant Proc* 41(8): 2966-2969.
10. Domagala P, Kwiatkowski A, Wszola M, Czerwinski J, Cybula K, Trzebicki J, Chmura A (2009) Complications of transplantation of kidneys from expanded-criteria donors. *Transplant Proc* 41(8):2970-2971.
- Donor Transplant. *Ann Surg* 239(5):688-695.
11. Eufrásio P, Moreira P, Parada B, Nunes P, Figueiredo A, Alves R, Macário F, Mota A (2011) Renal transplantation in recipients over 65 years old. *Transplant Proc* 43(1):117-119.
12. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JH, Tinsley R (2009) *Harrison Medicina Interna*. 17ª Edição. Parte XII Distúrbios dos Rins e das Vias Urinárias, Capítulo 274 Doença Renal Crônica pp1761-771. São Paulo: McGraw-Hill.
13. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JH, Tinsley R (2009) *Harrison Medicina Interna*. 17ª Edição. Parte XII Distúrbios dos Rins e das Vias Urinárias, Capítulo 275 Diálise no tratamento da Insuficiência Renal pp1772-775. São Paulo: McGraw-Hill.
14. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JH, Tinsley R (2009) *Harrison Medicina Interna*. 17ª Edição. Parte XII Distúrbios dos Rins e das Vias Urinárias, Capítulo 276 Transplante no tratamento da insuficiência renal pp1776-781. São Paulo: McGraw-Hill.
15. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo JH, Tinsley R (2009) *Harrison Medicina Interna*. 17ª Edição. Parte XII Distúrbios dos Rins e das Vias Urinárias, Capítulo 280 Lesão Vascular do Rim pp1811-813. São Paulo: McGraw-Hill.

16. Ferrer F, Mota A, Alves R, Bastos C, Macário F, Figueiredo A, Santos L, Roseiro A, Parada B, Pratas J, Nunes P, Campos M (2009) Renal transplantation with expanded criteria donors: the experience of one Portuguese center. *Transplant Proc* 41(3):791-793.
17. Fijter JW (2005) The Impact of Age on Rejection in Kidney Transplantation. *Drugs Aging* 22(5): 433-449.
18. Fraser Sm, Rajasundaram R, Aldouri A, Farid S, Morris-Stiff G, Baker R, Newstead CG, Toogood GJ, Menon KV, Ahmad N (2010) Acceptable outcome after kidney transplantation using "expanded criteria donor" grafts. *Transplantation* 89(1):88-96.
19. Galeano C, Marcén R, Jimenez S, Fernández Rodríguez A, Sosa H, Villafruela JJ, Teruel JL, Burgos FJ, Quereda C (2010) Utilization of elderly kidney donors (>70 years) does not affect graft survival in the medium term. *Transplant Proc* 42(10): 3935-3937.
20. Galliford J, Game DS (2009) Modern renal transplantation: present challenges and future prospects. *Postgrad Med J* 85(1000):91-101.
21. Gallinat A, Feldkamp T, Schaffer R, Radünz S, Treckmann JW, Minor T, Witzke O, Paul A, Sotiropoulos GC (2011) Single-center experience with kidney transplantation using deceased donors older than 75 years. *Transplantation* 92(1):76-81.
22. Goplani KR, Firoz A, Ramakrishana P, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Vanikar AV, Trivedi HL (2010) Deceased donor organ transplantation with expanded criteria donors: a single-center experience from India. *Transplant Proc* 42(1):171-174.
23. Goplani KR, Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Modi PR, Trivedi HL (2010) Expanded criteria donor kidneys for younger recipients: acceptable outcomes. *Transplant Proc* 42(10):3931-3934.
24. Grams ME, NM, Montgomery RA, Segev DL (2010) Listing for expanded criteria donor kidneys in older adults and those with predicted benefit. *Am J Transplant* 10(4): 802-809.
25. Hippen B (2009) The Kidney Allocation Score: Methodological Problems, Moral

- Concerns and Unintended Consequences. *Am J Transplant* 9(7):1507-1512.
26. Hirth RA, Pan Q, Schaubel DE, Merion RM (2010) Efficient utilization of the expanded criteria donor (ECD) deceased donor kidney pool: an analysis of the effect of labeling. - *Am J Transplant*. 2010 Feb;10(2):304-309 .
27. Imamovic S, Ljuca F, Imamovic G, Iljazagic Halilovic F, Krdzalic A, Hasukic S, Mesic D, Zerem E (2010) Influence of donor age on renal graft function in first seven post transplant days. *Bosn J Basic Med Sci* 10(1):73-77.
28. Karatzas T, Gompou A, Bokos J, Dimitroulis D, Boletis J, Kostakis A, Kouraklis G, Zavos G (2011) Optimal utilization of expanded criteria deceased donors for kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 10.1007/s11255-011-9930-0.
29. Keitel E, Michelon T, dos Santos AF, Bittar AE, Goldani JC, D'almeida Bianco P, Bruno RM, Losekann A, Messias AA, Bender D, Bianchini JJ, Duro Garcia V (2004) Renal transplants using expanded cadaver donor criteria. *Ann Transplant* 9(2):23-24.
30. Kim JM, Kim SJ, Joh JW, Kwon CH, Song S, Shin M, Kim BN, Lee SK (2011) Is it safe to use a kidney from an expanded criteria donor? *Transplant Proc* 43(6):2359-2362.
31. Laftavi MR, Stephan R, Feng L, Said M, Kohli R, Dayton M, Pankewycz O (2011) Dual kidney transplants from very old or very young donors: long-term outcomes and complications. *Transplant Proc* 43(2):507-511.
32. Lai Q, Nudo F, Levi Sandri GB, Melandro F, Ferretti S, Grieco M, Garofalo M, Poli L, Pretagostini R, Berloco PB (2011) Survival after kidney transplantation does not differ with 50-59- or over 60-year-old expanded-criteria donors. *Transplant Proc* 43(4):1030-32.
33. Landreneau K, Lee K, Landreneau MD (2010) Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Renal Transplantation – A Meta-Analytic Review. *Nephrol Nurs J* 37(1):37-44.
34. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D,

- Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67(6):2089-2100.
35. Lim WH, Chadban S, Campbell S, Cohn S, Russ G, McDonald S (2011) A review of utility-based allocation strategies to maximize graft years of deceased donor kidneys. *Nephrology* 16(4):368-376.
36. Lledó-García E, Subirá-Ríos D, Tejedor-Jorge A, del Cañizo-López JF, Hernández-Fernández C (2011) Optimizing outcomes by preconditioning the donor. *Transplant Proc* 43(1):349-52.
37. Macário F, Filipe R, Carvalho M, Galvão A, Armanda M, Silva G (2010) Relatório Anual 2010 do Gabinete de Registo do Tratamento de Doença Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia. Portugal: Sociedade Portuguesa de Nefrologia.
38. Mahdavi-Mazdeh M (2010) Why Do We Need Chronic Kidney Disease Screening and Which Way to Go? *Iran J Kidney Dis* 4(4):275-281.
39. Marconi L, Moreira P, Parada B, Bastos C, Roseiro A, Mota A (2011) Donor Cause of Brain Death in Renal Transplantation: A Predictive Factor for Graft Function? *Transplant Proc* 43(1):74-76.
40. Messina M, Fop F, Gallo E, Tamagnone M, Segoloni GP (2010) Analysis of four scoring systems and monocentric experience to optimize criteria for marginal kidney transplantation. *Transplant Proc* 42(6):2209-2213.
41. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM (2003) Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 3 (Suppl. 4): 114-125.
42. Modi P, Rizvi J, Pal B, Trivedi H, Shah V, Modi M, Vanikar A (2011) Dual kidney transplantation from expanded criteria deceased donors: Initial experience from single center. *Indian J Urol* 27(1):30-33.

43. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ (2009) Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 360(1):7-19.
44. Moreira P, Sá H, Figueiredo A, Mota A (2011) Delayed Renal Graft Function: Risk Factors and Impact on the Outcome of Transplantation. *Transplant Proc* 43(1):100-105.
45. Morgan C, Martin A, Shapiro R, Randhawa PS, Kayler LK (2007) Outcomes after transplantation of deceased-donors kidneys with rising serum creatinine. *Am J Transplant* 7(5):1288-1292.
46. Munoz AS, Rioveros AA, Cabanayan-Casasola CB, Danguilan RA (2008), Rituximab in highly sensitized kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 40(7):2218-21.
47. Nardo B, Bertelli R, Cavallari G, Capocasale E, Cappelli G, Mazzoni MP, Benozzi L, Dalla Valle R, Fuga G, Busi N, Gilioli C, Stefoni S, Pinna AD, Faenza A (2011) Analysis of 80 dual-kidney transplantations: a multicenter experience. *Transplant Proc* 43(5):1559-65.
48. National Kidney Foundation: K/DOQI (2002) Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (Suppl 1):S1-S266.
49. Neipp M, Jackobs S, Klempnauer J (2009) Renal transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 394(1):1-16.
50. Ojo AO (2005) Expanded Criteria Donors: Process and Outcomes. *Semin Dial* 18 (6):463-68.
51. Orlando LA, Belasco EJ, Patel UD, Matchar DB (2011) The Chronic Kidney Disease Model: A General Purpose Model of Disease Progression and Treatment. *BMC Med Inform Decis Mak* 16;11:41.

52. Parmar MS (2002) Chronic renal disease. *BMJ* 325:85–90.
53. Pratschke J, Tullius SG, Neuhaus P (2004) Brain Death Associated Ischemia/Reperfusion Injury. *Ann Transplant* 9(1):78-80.
54. Rao PS, Ojo A (2009) The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD-fundamentals for the practicing nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 4(11):1827-1831.
55. Re L, Curcio D, Rial M, Goldberg J, Casadei D (2010) Results of a prospective allocation policy of expanded criteria donors kidneys based on clinical parameters. *Clin Transplant* 24(2):229-235.
56. Reese PP, Bloom RD (2011) The long and winding road to kidney transplantation. *Am J Transplant* 11(7):1357-1358.
57. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Ruggenti P; Dual Kidney Transplant Group. (2006) Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 354(4):343-352.
58. Rigotti P, Baldan N, Valente M, Scappin S, Furian L, Marchini F, Ancona E (2004) Evaluation of 84 elderly donors in renal transplantation. *Clin Transplant* 18(4):440-445.
59. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Akhtar SF, Ahmed E, Aziz T, Sultan G, Sultan S, Mehdi SH, Lal M, Ali B, Mubarak M, Faiq SM (2011) Renal transplantation in developing countries. *Am J Transplant* 11(11):2302-2307.
60. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, Garrity ER, Roberts JP, Wynn JJ, Metzger RA, Freeman RB, Port FK, Merion RM, Love RB, Busutil RW, Delmonico FL (2002) Report of the Crystal City Meeting to Maximize the Use of Organs Recovered from the Cadaver Donor. *Am J Transplant* 2(8):701-711.
61. Schold JD, Meier-Kriesche HU (2006) Which Renal Transplant Candidates Should Accept Marginal Kidneys in Exchange for a Shorter Waiting Time on Dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 1(3):532-538.

62. Shrestha BM (2009) Strategies for reducing the renal transplant waiting list: A Review. *Exp Clin Transplant* 7(3):173-179.
63. Singh RP, Farney AC, Rogers J, Gautreaux M, , Hartmann E, Doares W, Iskandar S, Stratta RJ (2011) Hypertension in standard criteria deceased donors is associated with inferior outcomes following kidney transplantation. *Clin Transplant* 25(4):E437-46
64. Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U (2002) Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The Results of the First Year. *Am J Transplant* 2(7):664-670.
65. Soni RK, Porter AC, Lash JP, Unruh ML (2010) Health-Related Quality of Life in Hypertension, Chronic Kidney Disease, and Coexistent Chronic Health Conditions. *Adv Chronic Kidney Dis* 17(4):e17-26.
66. Sözen H, Fidan K, Onaran M, Arinsoy T, Dalgıç A (2010) Outcome of the using older donors for kidney transplantation; Ankara Experience. *Transplant Proc* 42(7): 2477-2478.
67. Stallone G, Infante B, Gesualdo L (2010) Older donors and older recipients in kidney transplantation. *J Nephrol* 23 Suppl 15:S98-103.
68. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Armstrong G, Hairston G, Hartmann E, Farney AC, Roskopf J, Iskandar SS, Adams PL (2004) Increased Kidney Transplantation Utilizing Expanded Criteria Deceased Organ Donors with Results Comparable to Standard Criteria
69. Tesar V (2011) The past, the present and the future of renal replacement therapy. *Vnitr Lek* 57(7-8):603-606.
70. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J (2011) Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant* 11(10):2093-2109.
71. Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, Burdick JF, Ratner L, Haas M, Hawxby AM, Karp SJ (2005) Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high

terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation* 80(6):794-800.

72. Vieira L. (2009) Expanded Criteria Donors offer hope for patients needing kidney transplant. *JAAPA* 22(3):33-36.

73. Williams&Wilkins (2005), Instructors Resource CD-ROM to Accompany Porth's *Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*, Lippincott, 7ª Edição.

74. Wynn JJ, Alexander CE (2011) Increasing organ donation and transplantation: the U.S. experience over the past decade. *Transpl Int* 24(4):324-332.



## 7. ANEXOS

ANEXO 1 | Tabela 5 – Taxas de sobrevivência do enxerto e do paciente publicadas nas referências utilizadas nesta revisão em DCE versus DS.

<b>Publicação</b>	<b>Sobrevivência</b>	<b>DCE (%)</b>	<b>DS(%)</b>
<b>Rao et al., (2009)</b>	Paciente – 1A e 5 <sup>a</sup>	91; 70	95; 82
	Enxerto – 1A e 5 <sup>a</sup>	82; 49	90; 65
<b>Audart et al., (2007)</b>	Enxerto – 3M	92,3	94,6
	Enxerto – 1 <sup>a</sup>	84,5	90,6
	Enxerto – 3 <sup>a</sup>	68	79,7
<b>Metzger et al., (2003)</b>	Paciente – 3M e 1 <sup>a</sup>	96; 90,6	97,5; 94,5
	Paciente – 3 <sup>a</sup>	78,5	89,9
	Paciente – 5 <sup>a</sup>	69,9	81,2
	Enxerto – 3M e 1 <sup>a</sup>	90; 82	94; 89
	Enxerto – 5 <sup>a</sup>	49	65
<b>Ferrer et al., (2009)</b>	Enxerto – 1A e 3 <sup>a</sup>	82; 75	91; 84
	Paciente – 1A* e 3A*	94; 88	95; 89
<b>Cabello et al., (2010)<sup>♦</sup></b>	Paciente – 7A*	90,5	95
	Enxerto – 7 <sup>a</sup>	73	87
<b>Kim et al., (2011)</b>	Enxerto*	-	-
<b>Domagala et al (2009)</b>	Paciente – 6M*	91,7	98,5
	Paciente – 1A*	85,7	96,3
	Paciente – 2A*	75,7	93,3
	Enxerto – 6M	75,0	97,1
	Enxerto – 1 <sup>a</sup>	62,5	94,4
	Enxerto – 2 <sup>a</sup>	40,0	86,7
<b>Dados OPTN (2009)</b>	Paciente – 1 <sup>a</sup>	90	96
	Paciente – 3A	81	90
	Paciente – 5A	62	83
	Enxerto – 1A	82	91
	Enxerto – 3A	68	81
	Enxerto – 5A	53	70
<b>Fraser et al., (2010)</b>	Enxerto – 5A*	79,1	80,5
<b>Collini et al., (2006)</b>	Paciente – 1A	88,5	98,0
	Paciente – 2A	87,5	95,8
	Paciente – 3A	85,5	94,4
	Enxerto – 1A e 2A	78,0; 74,6	88;84,7
	Enxerto – 3A	71,0	81,5
<b>73 Stratta et al., (2004)</b>	Paciente – 16M*	100	98
	Enxerto – 16M*	86,5	89
<b>74 Keitel et al., (2004)</b>	Paciente – 1A* e 5A*	87; 81	92; 79
	Enxerto – 1A e 5A	74; 57	82; 59

Nota: DCE, Dadores de critérios expandidos; DS, Dadores standart; A, anos; M, meses; (\*)

Diferença sem significado estatístico; (♦) DCE seleccionados previamente por biópsia segundo os critérios de selecção de Remuzzi et al.,

ANEXO 2 | **Tabela 6** – Taxas de incidência de eventos/parâmetros pós-transplante renal publicados nas referências utilizadas nesta revisão em DCE versus DS.

<b>Publicação</b>	<b>Eventos/Parâmetros pós-transplante</b>	<b>DCE</b>	<b>DS</b>
<b>Kim et al., (2011)</b>	FTE*	4,8%	4,1%
	Rejeição aguda 1A	23,5%	15,6%
<b>Cabello et al., (2010)</b>	FTE	51,39%	30,0%
	Rejeição aguda*	16,6%	17,3%
	Clearance de Cr (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		
	1 <sup>a</sup>	42,08	63,71
3 <sup>a</sup>	41,25	63,21	
7 <sup>a</sup>	38,17	64,18	
<b>Fraser et al., (2010)</b>	FTE	37,6%	21,7%
	Concentração sCr (mg/dL)		
	5 dias	3,22	2,26
	6M	2,12	1,55
	1A	2,16	1,58
	3A	2,23	1,66
5A	2,31	1,86	
<b>Domagala et al (2009)</b>	FTE*	-	-
	Concentração sCr (mg/dL)		
	1M	2,4	1,4
	3M	2,1	1,3
	6M	1,6	1,2
	12M*	2,0	1,4
	24M*	1,4	1,3
	Clearance Cr (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		
	1M	28	57
	3M	48	66
6M	47	66	
12M	41	64	
24M*	57	74	
<b>Ferrer et al., (2009)</b>	FTE	35%	18%
	Rejeição aguda	34,4%	16,6%
	Concentração sCr (mg/dL)		
	6M	1,87	1,4
12M	1,88	1,43	
<b>Stratta et al (2004)</b>	FTE	11%	21%
	Rejeição aguda*	13,5%	15%
	Concentração sCr (mg/dL)*	-	-
	Clearance de Cr (mL/min)	67	94
<b>Keitel et al (2004)</b>	FTE	63,9%	50,4%
	Rejeição aguda*	66,1%	72,3%

Nota: DCE, Dadores de critérios expandidos; DS, Dadores standart; M, meses; FTE, Função tardia do enxerto; Cr, creatinina; sCr, creatinina sérica.

(\*) Diferença sem significado estatístico.

ANEXO 3 | **Tabela 7** – Deceased Donor Score – pontuação dos dadores cadáveres adultos para transplantação.

Variable	Score
Age (years)	
<30	0
30–39	5
40–49	10
50–59	15
60–69	20
>70	25
History of hypertension	
None	0
Yes	
Duration unknown	2
<5 years	2
6–10 years	3
>10 years	4
Creatinine clearance (ml/mn)	
>100	0
75–99	2
50–74	3
<50	4
HLA mismatch, no of antigens	
0	0
1–2	1
3–4	2
5–6	3
Cause of death	
Noncerebrovascular accident	0
Cerebrovascular accident	3
Total points	0–39

Nota: Adaptado de *Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview* (Audard et al., 2007).