

ORIENTAÇÕES

SOBRE TRANSPLANTAÇÃO RENAL

(Texto actualizado em Março de 2009)

T. Kälble (Presidente), A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke, G. Karam, M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal

Introdução

Este capítulo é um resumo das Orientações EAU 2009 sobre Transplantação Renal (TR) recentemente actualizadas. Dado que as atitudes e práticas de TR variam significativamente, as Orientações facultam apenas indicações gerais.

Doação de Rim

Existe uma enorme lacuna entre a doação e a procura de transplantes renais, com poucos dadores cadáveres. Há no entanto uma clara tendência para o aumento de transplantes de dadores vivos.

Recomendações para aumento da doação	GR
Dadores cadáver	
Em todos os países onde não vigora a lei do 'consentimento presumido', envidar esforços para o recrutamento de dadores através de inscrição voluntária em registos para o efeito ou ser portador de cartão de dador.	C
Deve efectuar-se um maior uso de dadores de coração parado (NHBD). Criar políticas para	B

admissão nos serviços de urgência de casos de morte recente que possam ser NHBDs.	
Deve ser encorajado o recurso a dadores > 60 anos cuidadosamente seleccionados como fonte continuada de rins para transplante. Órgãos de dadores cadáver >70 anos devem ser avaliados individualmente.	B
Dadores vivos	
A doação de órgãos deve ser considerada como uma oferta caridosa. A sociedade pode exprimir gratidão para com os dadores de órgãos pela sua oferta (ex. ‘Medalha de Honra’, seguro do dador). Explorar a doação em vida assim que um doente apresenta doença renal em fase terminal. Decisões sobre múltiplas artérias ou enxertos renais com anomalias anatómicas devem ser tomadas a nível individual .	C
A nefrectomia laparoscópica apresenta resultados idênticos em termos de complicações urológicas, função do enxerto e sobrevivência do enxerto por comparação com a nefrectomia aberta, com menor morbilidade pós-operatória, menor período de convalescença e melhores resultados cosméticos.	A
A troca emparelhada de rins, se permitida pelas leis nacionais, é uma forma de aumentar o número de transplantes renais.	C

CrITÉRIOS de selecção e de recusa de doadores de rins

A condição física do dador, particularmente a do órgão a ser doado, é mais importante do que a idade. Factores de risco importantes para falência do órgão são história prolongada de *diabetes mellitus* ou hipertensão grave com danos vasculares

retinianos. Factores para exclusão de potenciais dadores ou para apenas considerar doação de órgão único em vez de doação multiorgânica incluem enfarte do miocárdio, angina após *bypass* coronário, doença vascular sistémica grave, hipotensão e oligúria prolongadas e longa permanência em Unidade de Cuidados Intensivos.

O potencial dador deve ser avaliado em relação a vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 (VIH-1, VIH-2), vírus da hepatite C (HCV) e antigénio de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), anticorpo anti-núcleo do vírus da hepatite B (anti-HBc), hepatite aguda (enzimas hepáticas), citomegalovirus (CMV), vírus Epstein-Barr em caso de receptor pediátrico, sífilis activa, outras infecções virais, *sepsis*, tuberculose, infecções de etiologia desconhecida e história familiar (ou possíveis sinais clínicos) da doença de Creutzfeldt-Jacob.

As circunstâncias são diferentes quando o receptor já se encontra infectado por VIH ou hepatite e o transplante de dadores infectados é possível em certas situações.

Uma história prévia de doença maligna normalmente não representa contra-indicação para a doação de órgão. No entanto, são contra-indicações absolutas neoplasia activa ou a história de cancro metastático (com algumas excepções, ex. tumor testicular) e carcinomas com altas taxas de recorrência, ex. linfoma. Excluir metástase como causa de hemorragia intracraniana num potencial dador com hemorragia cerebral de etiologia desconhecida. Para excepções particulares em tumores malignos, consultar a lista completa na versão detalhada das Orientações.

Os rins provenientes de dadores-limite devem apresentar uma taxa de depuração da creatinina calculada (CrCl) de 50-60ml/min. Rins com CrCl<50ml/min apenas são indicados para transplante duplo.

Dadores por morte cerebral

Recomendações	GR
<p>Considerar todo o sujeito comatoso em morte cerebral como potencial dador de órgãos, sem limites de idade.</p> <p>Obter o consentimento dos familiares (cônjuges) para a colheita do órgão de acordo com as leis e políticas locais. Recomenda-se sempre a obtenção de autorização dos familiares próximos do dador para efectuar a colheita, mesmo que a legislação local presuma o consentimento.</p>	
<p>Excluir sempre os indivíduos que objectaram a doação durante a vida.</p>	C
<p>Um órgão de dador afectado por uma patologia potencialmente transmissível (infecções, neoplasias) deve ser cuidadosamente avaliado considerando os riscos e os benefícios para o receptor</p>	B
<p>Deve garantir-se ao receptor um órgão de boa qualidade e todos os centros de transplantação devem estabelecer as suas próprias orientações relativamente à aceitabilidade dos órgãos. Apenas podem ser usados órgãos sub-ótimos após uma rigorosa avaliação. Aconselhar os receptores e confirmar a sua aceitação.</p>	C

Dadores vivos

Recomendações	GR
A transplantação de dadores vivos está associada a maiores taxas de sucesso do que a transplantação de dadores cadáver. A doação em vida ajuda e evitar longos períodos de espera e diálise.	B
O cirurgião é responsável por certificar que o dador é médica e psicologicamente adequado; que o órgão doado é saudável; e que existe probabilidade de sucesso no receptor.	B
Deixar sempre o ‘melhor’ rim no dador. A abordagem transperitoneal implica um maior risco de complicações esplénicas e intestinais	B
A nefrectomia aberta do dador deve ser realizada	B
mediante abordagem extraperitoneal através de lombotomia subcostal ou dorsal.	
A nefrectomia laparoscópica do dador (quer seja trans ou retro-peritoneal) apenas deve ser efectuada por profissionais treinados no procedimento.	B
A nefrectomia laparoscópica do dador com ajuda manual minimiza a isquémia quente em comparação com os procedimentos laparoscópicos clássicos.	B

Receptor do Rim

Uma avaliação pré-operatória cuidadosa de todos os candidatos a transplante é obrigatória para melhorar a sobrevivência do órgão e do doente no período pós-transplante. A avaliação deve ser repetida regularmente.

Terapêutica pré-transplante

Recomendações	GR
No tracto urogenital anormal é necessária uma investigação meticulosa pré-transplante, em que a avaliação urodinâmica é fundamental.	B/C
Se a terapêutica farmacológica falhar ou se for impossível a cateterização intermitente, torna-se necessária uma derivação urinária, sob a forma de conduto, bolsa cateterizável, ou cistoplastia.	B/C
Remover rins com doença renal policística autossómica dominante se o espaço for insuficiente ou existirem complicações (rins com infecção crónica ou suspeita de crescimento tumoral).	B/C

Outras considerações especiais em relação aos receptores

Recomendações	GR
Qualquer doença maligna activa constitui uma contra-indicação porque a imunossupressão pode agravar a doença maligna subjacente colocando em perigo a vida do doente e o resultado do enxerto.	B
Doentes com história de doença maligna devem estar curados. O período de espera antes da transplantação em receptores com história de doença maligna depende do tipo, estágio TNM e grau do tumor, idade e estado geral de saúde.	B
Qualquer infecção activa pode ser exacerbada após a transplantação e pode ser fatal. Efectuar rastreio de doenças virais e bacterianas em todos os candidatos a transplante incluindo hepatite B (HBV), hepatite C (HCV), imunodeficiência humana (VIH), citomegalovírus (CMV) e tuberculose.	B

<p>Não é necessário efectuar rastreio a todos os doentes em todas as sub-especialidades. No entanto, os doentes com história e sintomas suspeitos de infecção activa subjacente devem ser observados pelo especialista indicado (ex. otorrinolaringologista, dentista, dermatologista, urologista e/ou ginecologista) para excluir definitivamente focos de infecção.</p>	<p>B</p>
<p>Pode ser adequada uma re-avaliação de não-cumprimento (e morbilidade grave).</p>	<p>C</p>
<p>A avaliação pré-transplante deve focar-se no despiste de doença cardíaca. A avaliação deve ser exaustiva em doentes com risco elevado de doença cardíaca para excluir definitivamente doença arterial coronária. Realizar uma eventual revascularização antes da transplantação.</p>	<p>B</p>
<p>A doença arterial periférica é comum em doentes urémicos. Deve dar-se especial atenção a doença ilíaca, periférica e cerebrovascular através das medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas.</p>	<p>C</p>
<p>Os doentes com <i>diabetes mellitus</i> devem ser transplantados. Necessitam uma avaliação pré-transplante exaustiva.</p>	<p>B</p>
<p>A obesidade não é em si mesma uma contra-indicação para transplantação. Recomenda-se uma rigorosa avaliação pré-transplante e tentativa de redução de peso.</p>	<p>C</p>
<p>Os doentes com risco de coagulopatias devem ser cuidadosamente avaliados para prevenir eventos trombóticos precoces pós-transplante.</p>	<p>C</p>
<p>As doenças que podem influenciar a evolução pós-transplante (ex. diverticulose, colecistolitíase,</p>	<p>C</p>

hiperparatiroidismo) devem ser identificadas na avaliação pré-transplante e se possível tratadas antes da transplantação.	
A idade em si mesma não é uma contra-indicação, mas o receptor deve ser submetido a uma rigorosa avaliação pré-transplante, estudando a relação risco/benefício e deve ser aconselhado sobre os riscos aumentados associados à idade.	B
A recorrência da doença renal original é comum, embora a perda do enxerto devido a recorrência não o seja. Apenas algumas doenças raras com uma elevada taxa de recorrência conduzindo à perda precoce do enxerto são contra-indicações para transplantação. Os doentes com risco de doença recorrente devem ser aconselhados principalmente antes de transplantação de dador vivo.	C

Compatibilidade de dadores e receptores

Recomendações	GR
Determinar o grupo sanguíneo ABO e fenotipos HLA-A, -B, e -DR de todos os candidatos que esperam transplantação.	B
Para evitar a rejeição hiper-aguda (RHA), deve testar-se a compatibilidade antes da transplantação.	B

Os rins de dadores cadáver devem ser atribuídos a receptores com o menor número de incompatibilidades HLA. Podem ocorrer resultados falsos-positivos na verificação de compatibilidade, particularmente em doenças auto-imunes. Os potenciais receptores com uma elevada percentagem de anti-corpos reactivos podem ser sujeitos a mais análises para garantir uma verificação de compatibilidade negativa. A compatibilidade

com o grupo sanguíneo ABO evita RHA, mas os avanços técnicos já resultaram em transplantações bem sucedidas entre incompatíveis ABO.

Imunossupressão após transplantação renal

Os programas de imunossupressão inicial habitualmente oferecem uma eficácia excelente com uma boa tolerabilidade: inibidor da calcineurina (CNI; ciclosporina ou tacrolimus) + micofenolato (MPA; micofenolato de mofetil [MMF] ou micofenolato de sódio com revestimento entérico [EC-MPS]) + corticosteróide (prednisolona ou metilprednisolona). Pode também ser administrada terapêutica de indução.

Recomendações para terapêutica imunossupressora	GR
A profilaxia de rejeição usando CNIs permanece a melhor prática actual, aguardando-se a publicação de resultados a longo prazo de agentes mais recentes.	A
A escolha de CNI (ciclosporina ou tacrolimus) depende do risco imunológico, características do receptor, imunossupressão concomitante, e factores socioeconómicos.	A
A monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina e tacrolimus é obrigatória para conseguir uma imunossupressão ineficaz (risco aumentado de rejeição) evitando a toxicidade (risco aumentado de efeitos secundários crónicos, em particular a nefrotoxicidade).	A
Os micofenolatos em combinação com ciclosporina são a terapêutica padrão actual. As doses padrão são de MMF 1g duas vezes por dia ou EC-MPS 720 mg duas vezes por dia.	A

<p>A terapêutica combinada de micofenolatos com tacrolimus não está formalmente aprovada. A dose ideal de MPA não é clara, dado que os doentes tratados com tacrolimus apresentam uma maior exposição a MPA do que os doentes tratados com ciclosporina. As doses padrão são de MMF 1g duas vezes por dia ou EC-MPS 720 mg duas vezes por dia. Esta dosagem é frequentemente reduzida em 30-50% no primeiro ano.</p>	<p>A</p>
<p>Não se pode recomendar a monitorização de MPA em todos os doentes devido a escassa evidência de benefício.</p>	<p>A</p>
<p>A azatioprina pode ser usada em populações de baixo risco para imunossupressão inicial, particularmente em doentes intolerantes aos MPA.</p>	<p>A</p>
<p>Não há evidências sólidas sobre a eficácia da azatioprina em combinação com CNI e corticosteróides.</p>	<p>A</p>
<p>A terapêutica inicial com corticosteróides mantém-se como o tratamento padrão no período peri- e pós-operatório imediato.</p>	<p>A</p>
<p>De modo a reduzir os efeitos secundários associados aos esteróides, estes podem ser interrompidos na maioria dos doentes após 3-12 meses de terapêutica combinada com CNI e MPA.</p>	<p>A</p>

Recomendações para outras terapêuticas imunossupressoras

Inibidores mTOR (sirolimus, everolimus)	GR
A rejeição aguda pode ser eficazmente prevenida por inibidores do alvo da rapamicina de mamífero (mTOR; sirolimus, everolimus) em combinação com CNI. Reduzir a dosagem de CNI para evitar o agravamento da nefrotoxicidade.	A
A terapêutica combinada inicial de inibidores mTOR com MPA e corticosteróides (sem CNI) não é suficiente para prevenir a rejeição aguda em comparação com o regime padrão	A
Medidas profiláticas cirúrgicas devem ser usadas quando inibidores mTOR são administrados no período peri-operatório devido a compromisso da cicatrização.	A
Os inibidores mTOR são uma alternativa aos CNI em caso de existência de efeitos secundários graves relacionados com CNI.	A
Os níveis sanguíneos de sirolimus e everolimus devem ser monitorizados regularmente.	A
Terapêutica de indução da supressão de células T	
Efeitos secundários potencialmente fatais incluem uma maior incidência de infecções oportunistas graves e doenças malignas, particularmente doença linfoproliferativa pós-transplante.	B
A terapêutica de supressão de células T não apresenta melhoria nos resultados em geral.	B
A terapêutica de supressão de células T não deve ser usada habitualmente em receptores de baixo risco num primeiro transplante.	B

Os doentes devem ser informados sobre os riscos aumentados de infecção e cancro.	B
Anticorpos do receptor da interleucina 2 (IL-2R)	
Reduzem a taxa de rejeição aguda, permitindo regimes poupadores de CNI e corticosteróides.	A
Não há evidências sólidas sobre a melhoria de resultados no doente e no enxerto, embora ensaios clínicos recentes de grande dimensão sugiram benefício.	A

Complicações

A rejeição hiper-aguda é rara e ocorre normalmente no espaço de poucos minutos ou horas após a vascularização, embora possa ocorrer até uma semana após o transplante. É tratada com remoção do enxerto.

A rejeição aguda do aloenxerto pode ser classificada em rejeição celular aguda (RCA, mediada por células T) ou rejeição humoral aguda (RHA, mediada por anticorpos). Efectuar testes de imediato a doentes com RCA para verificação de anticorpos HLA IgG reactivos ao enxerto. Recomenda-se a terapêutica com esteróides em bólus como tratamento inicial. Em rejeição grave ou resistente aos esteróides, considerar imunossupressão intensificada, incluindo, conversão para tacrolimus, e agentes supressores das células T. O tratamento de RHA pode incluir corticosteróides em bólus, conversão para tacrolimus, eliminação de anticorpos e tratamento com imunoglobulina por via intravenosa. Os agentes anti-CD20 (rituximab) ou supressores de células T podem ser eficazes.

A disfunção crónica do aloenxerto pode demorar meses ou anos para se desenvolver. Efectuar biópsia renal e determinar

aloanticorpos específicos do dador se ocorrerem alterações durante a monitorização rotineira de creatinina (níveis séricos e depuração), tensão arterial, perfil lipídico e proteinúria. Caso se confirme fibrose intersticial ou atrofia tubular, iniciar o tratamento médico adequado, ex. controlo da hipertensão. Considerar a conversão para inibidor mTOR em doentes submetidos a terapêutica com CNI e/ou com sinais histológicos indicadores de toxicidade de CNI sem proteinúria significativa (<800mg/dia). As alternativas são a redução substancial de CNI com o apoio de MPA ou, em doentes em manutenção crónica, retirada de CNI sob MPA e corticosteróides.

As neoplasias pós-transplantação são uma causa frequente de morte a longo prazo. A maioria das doenças malignas afecta a pele (40%) ou o sistema linfático (11%). Aconselhar os doentes sobre as medidas de prevenção de carcinomas cutâneos e vigiar cuidadosamente receptores jovens e doentes que receberam agentes supressores de células T. Rastreio anual de cancro e co-morbilidades é obrigatório.

Rastreio anual

O seguimento regular pós-transplante por um especialista em transplantes experiente e qualificado é fortemente recomendado pelo menos a cada 6-12 meses ao longo da vida. É fortemente aconselhada a monitorização médica da função renal, imunossupressão e efeitos secundários a cada 4-8 semanas.

O texto deste folheto é baseado nas Orientações EAU (ISBN 978-90-79754-09-0), disponíveis para todos os membros da Associação Europeia de Urologia no sítio – <http://www.uroweb.org>.