

Transpondo limites com doadores falecidos: transplantes bem-sucedidos com rins de doador com creatinina sérica igual a 13,1 mg/dL

Overcoming limits with deceased donors: successful renal transplantations from a donor with serum creatinine of 13.1 mg/dL

Autores

Rodrigo Klein¹
Nelson Zocoler Galante¹
Marcello Franco²
Maurício Costa Manso de Almeida³
Mário Nogueira Júnior³
Hélio Tedesco Silva-Júnior¹
José O. Medina Pestana¹

¹Departamento de Medicina, Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

²Departamento de Patologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

³Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Este artigo foi modificado em 02/07/2010 em função de correções na terminologia, nos keywords e na estética da tabela.

Data de submissão: 04/08/2009
Data de aprovação: 28/10/2009

Correspondência para:

José O. Medina Pestana
Hospital do Rim e Hipertensão
Rua Borges Lagoa 960, 11º andar, Vila Clementino
São Paulo - SP, Brasil
CEP: 04038-002
Tel: (11) 5087-8056
Fax: (11) 5087-8008
E-mail: medina@hrim.com.br

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Doadores falecidos não limítrofes com insuficiência renal aguda podem ser uma opção segura para aumentar a oferta de rins para transplante. A avaliação histológica é fundamental para o estabelecimento do prognóstico funcional desses enxertos. Dois transplantes renais foram realizados com rins provenientes de um doador falecido jovem com insuficiência renal aguda severa sem comprometimento estrutural do parênquima renal. Ambos os enxertos apresentaram atraso de funcionamento no período pós-operatório, embora um deles com boa diurese inicial não tenha necessitado diálise. Função renal adequada foi observada a partir do 30º dia após o transplante. A insuficiência renal aguda severa no doador falecido não é fator de risco independente para a evolução em curto prazo do enxerto renal e não deve ser considerada contra-indicação absoluta para a realização do transplante.

Palavras-chave: doadores de tecidos, insuficiência renal aguda, transplante renal, relatos de casos.

[J Bras Nefrol 2010;32(1):133-137]©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A demanda crescente pelo transplante renal e o desafio frente ao insuficiente número de doadores estimulam o desenvolvimento de novas estratégias para aumentar a oferta de rins para transplante.¹ Acompanhando a tendência de maior utilização de rins de doadores vivos sem relação de parentesco com os receptores, o emprego de rins de doadores falecidos com critérios de doação menos restritivos é também crescente na prática clínica

ABSTRACT

Non-expanded deceased donors with acute kidney failure can be a safe option to increase the number of kidneys for transplantation. Histological evaluation is fundamental to establish the functional prognosis of those grafts. Two kidney transplantations were performed from a young deceased donor with severe acute kidney failure and no structural change in the renal parenchyma. Both patients had postoperative delayed graft function, but one of them, who had good initial urinary volume, required no dialysis. Adequate renal function was present at day 30 after transplantation. Severe acute kidney failure in deceased donors is not an independent risk factor for short-term outcome of renal graft and should not be considered an absolute contraindication for transplantation.

Keywords: tissue donors, acute kidney failure, kidney transplantation, case reports.

atual.² Nos Estados Unidos da América, o número de pacientes em fila de espera aumenta em 20% a cada ano, enquanto a média dos incrementos anuais no número de transplantes dos últimos cinco anos foi de apenas 3,1%.³ Atualmente, a necessidade estimada de transplantes renais no Brasil é de 10 mil por ano. Em 2008 foram realizados 3.780 transplantes renais, pouco mais de um terço do necessário. Destes, 2.033 transplantes ocorreram com doadores falecidos.⁴

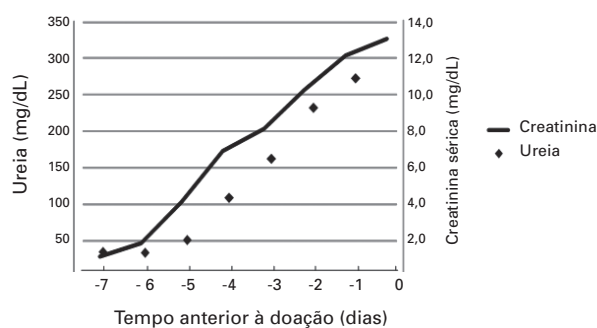
A utilização de rins de doadores falecidos com insuficiência renal aguda (IRA) é assunto controverso, embora a casuística de Kumar *et al.*, do ano de 2006, envolvendo 55 receptores, tenha demonstrado que é possível obter sobrevida e função desses enxertos comparáveis às dos rins de doadores sem IRA.⁵ Neste trabalho são apresentados os resultados de dois transplantes renais bem-sucedidos realizados com enxertos obtidos de doadores falecidos com IRA severa, ressaltando a importância da avaliação histológica durante a seleção desses potenciais doadores.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

DOADOR

Homem de 37 anos de idade, de cor branca, encaminhado ao hospital após mal-estar súbito acompanhado de perda de consciência. Estava desidratado, com pressão arterial periférica medida em ambos os membros superiores inferior a 120/80 mmHg e sem apresentar abertura ocular espontânea, resposta verbal ou motora frente a estímulos verbais e dolorosos (escala de coma de Glasgow igual a 3). Não apresentava patologias prévias. A tomografia de crânio evidenciou hemorragia subaracnóideia no território cortical adjacente às fissuras silvianas, na região inter-hemisférica e também em ventrículos cerebrais. Sete dias após a admissão hospitalar foi diagnosticada morte encefálica. Durante o acompanhamento na unidade de terapia intensiva recebeu antibioticoterapia com ceftriaxona

Figura 1. Determinações séricas de ureia e creatinina durante o acompanhamento do doador falecido.



e clindamicina empíricos para tratamento de infecção pulmonar. O monitoramento clínico e laboratorial diário indicou perda progressiva de função renal (Figura 1), sem redução do volume de diurese. Não houve instabilidade hemodinâmica significativa, necessidade de administração de drogas vasoativas ou parada cardíaca até o momento da retirada dos órgãos doados (coração, fígado e rins). A biópsia renal evidenciou necrose tubular aguda grave com glomérulos, vasos e interstício sem anormalidades (Figura 2). A avaliação laboratorial complementar realizada no momento da remoção dos órgãos foi indicativa de presença de rhabdomiólise, e nefrotoxicidade induzida por mioglobínúria foi considerada como um possível fator etiológico relacionado à insuficiência renal aguda (Tabela 1).

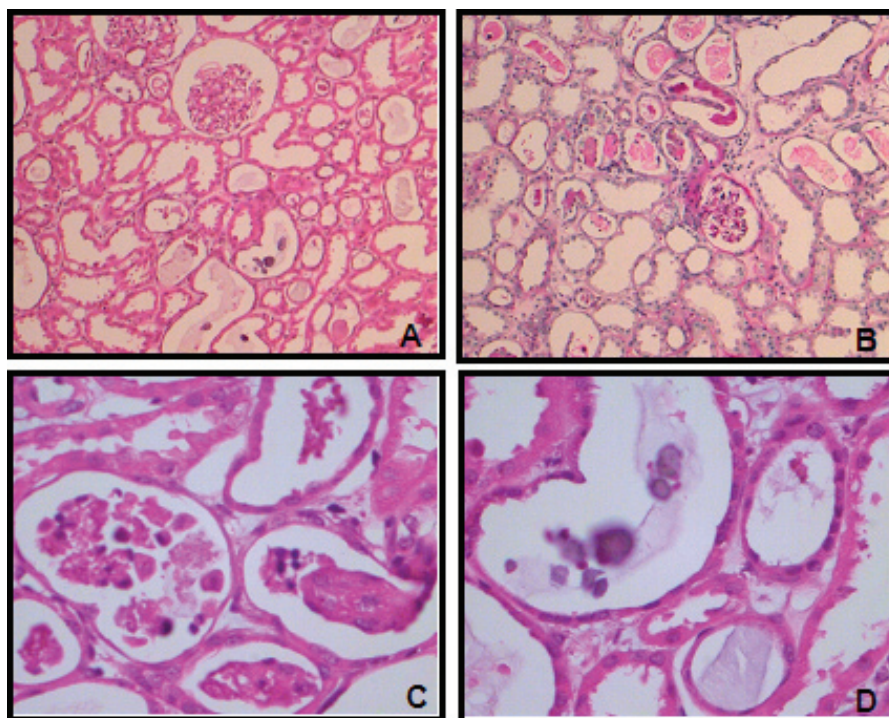


Figura 2. Biópsia renal realizada no doador. Necrose tubular aguda grave. A e B: Túbulos dilatados com revestimento epitelial achatado; notar cilindros granulosos e ausência de alterações inflamatórias ou de fibrose intersticial (HE e PAS respectivamente; 40x). C e D: Detalhe dos túbulos com necrose das células, desnudamento do revestimento epitelial e cilindros granulosos (HE; 200x e 400x, respectivamente).

Tabela 1 AVALIAÇÃO LABORATORIAL COMPLEMENTAR REALIZADA NO DOADOR

	Dia 0 (doação)
Hematologia	
Hb (g/dL)	12,9
Ht (%)	39,2
Leucócitos (n/mm ³)	18.000
Plaquetas (n/mm ³)	38.000
Tipo sanguíneo	B
Bioquímica sérica	
Ureia (mg/dL)	317
Creatinina (mg/dL)	13,1
Na (mEq/L)	156
K (mEq/L)	8,2
Glicemia (mg/dL)	240
CPK total (U/L)	3.116
CPK fração MB (U/L)	33,2
Amilase (U/L)	231
Aspartato aminotransferase (U/L)	76
Alanina aminotransferase (U/L)	36
Fosfatase alcalina (U/L)	88
Gama glutamil transpeptidase (U/L)	100
Bilirrubina total (mg/dL)	0,7
Albumina (g/dL)	3,1
Imunogenética	
HLA A	24,66
HLA B	15,35
HLA DR	1,8
Sorologias	
Hepatite B (Ag-HBs, anti-HBs e anti-HBc total)	NR
HIV (anti-HIV1 e anti-HIV2)	NR
Hepatite C (anti-HCV)	NR
Toxoplasmose	
(anti-toxoplasma IgG)	R
(anti-toxoplasma IgM)	NR
Sífilis (VDRL)	NR
Citomegalovírus	
(anti-CMV IgG)	R
(anti-CMV IgM)	NR

Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; Na = sódio; K = potássio; CPK = creatinofosfoquinase; HLA = antígeno leucocitário humano; HIV = vírus da imunodeficiência humana; VDRL = *venereal disease research laboratories*; CMV = citomegalovírus; R = reagente; NR = não reagente.

RECEPTORES

Um dos transplantes foi realizado em um receptor de 50 anos de idade, do sexo masculino, caucasiano, portador de insuficiência renal crônica atribuída a glomerulosclerose segmentar e focal, há dois anos recebendo tratamento com hemodiálise. A avaliação pré-operatória mostrou sangue do tipo B, sorologias não reagentes para HIV, CMV e hepatites B e C, prova cruzada negativa, reatividade nula contra painel de células e HLA A 24,68, B 51,35 e DR 1,15. O tempo de isquemia fria foi de 26 horas e 23 minutos. A imunossupressão consistiu em indução com basiliximab (20 mg EV no primeiro e no quarto dias após o transplante), prednisona (0,3 mg/Kg/dia reduzida a 0,25 mg/Kg/dia ao final do primeiro mês e a 0,1 mg/Kg/dia ao final do terceiro mês), micofenolato sódico (2,16 g/dia) e tacrolimo (0,12 mg/Kg/dia) iniciado no 11º dia. Evoluiu com rejeição aguda celular Banff IA, diagnosticada no nono dia após o transplante e tratada com cinco doses diárias de metilprednisolona 500 mg EV. Os volumes de diurese no primeiro, terceiro e quinto dias após o transplante foram, respectivamente, 2 L, 5,6 L e 4,8 L. Não houve necessidade de tratamento com hemodiálise após o transplante. Recebeu alta hospitalar no 14º dia após o transplante.

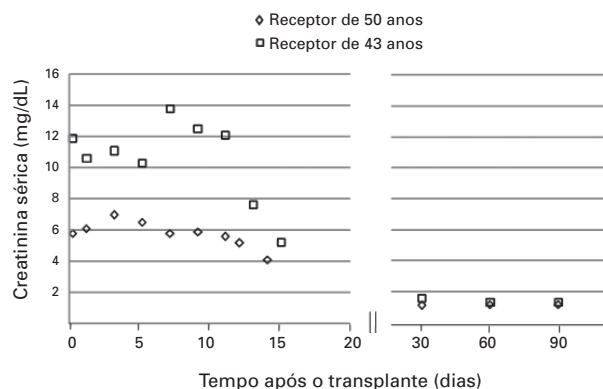
O outro transplante foi realizado em um receptor de 43 anos de idade, do sexo masculino, afro-descendente, portador de insuficiência renal crônica de etiologia indeterminada, há dois anos recebendo tratamento com hemodiálise. A avaliação pré-operatória mostrou sangue do tipo B, sorologias não reagentes para HIV, CMV e hepatites B e C, prova cruzada negativa, reatividade nula contra painel de células e HLA A 1,24, B 35,0 e DR 8,14. O tempo de isquemia fria foi de 27 horas e 55 minutos. A imunossupressão foi semelhante à utilizada no outro receptor, exceto pela introdução do tacrolimo no quarto dia após o transplante. Evoluiu sem rejeição aguda. Os volumes de diurese no primeiro, terceiro e quinto dias após o transplante foram, respectivamente, 1,5 L, 0,8 L e 0,5 L. Houve necessidade de tratamento com hemodiálise até o 11º dia após o transplante. Recebeu alta hospitalar no 15º dia após o transplante.

O monitoramento das concentrações séricas de creatinina realizada em ambos os receptores é mostrado na Figura 3.

DISCUSSÃO

A decisão de utilizar rins de doadores falecidos envolve a determinação de seu prognóstico funcional após

Figura 3. Determinações séricas de creatinina de acordo com o tempo após o transplante em receptores de enxertos renais de doador falecido com insuficiência renal aguda.



o transplante. A aceitação de rins de doadores falecidos com critérios de doação menos restritivos é atualmente considerada como o método mais eficiente para aumentar o número de transplantes em curto-prazo. Embora não exista uma definição universalmente aceita sobre quais condições devam ser consideradas limítrofes para a doação, os doadores com idades acima de 60 anos ou entre 50 e 59 anos que apresentem dois ou três fatores de risco adicionais (óbito causado por acidente cerebrovascular, antecedente de hipertensão arterial sistêmica e creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL) têm risco de perda do enxerto 70% superior.⁶ Estas condições são atualmente consideradas como critérios expandidos para doação¹. A utilização de enxertos renais provenientes de doadores nestas condições é sempre baseada no julgamento clínico de cada caso e na experiência da equipe de transplante, mediante o consentimento informado do receptor.

A IRA no doador falecido com idade inferior a 50 anos é condição relativamente frequente associada com reduzida utilização destes doadores. Embora seja bastante intuitivo não aceitar rins de doadores com IRA, os resultados do transplante renal realizado com doadores nesta condição podem ser satisfatórios. Dois estudos avaliaram os efeitos da utilização de rins de doadores com creatinina sérica ≥ 2 mg/dL no momento da doação. Uma análise multivariada do registro norte americano SRTR (*Scientific Registry of Transplant Recipients*) demonstrou que apesar de a utilização de rins de doadores falecidos com creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL ter sido associada com risco de perda do enxerto 10% maior e independente da idade do doador e dos antecedentes de hipertensão ou morte encefálica por acidente cerebrovascular, valores de creatinina sérica ≥ 2 mg/dL não acrescentaram risco

adicional de perda do enxerto.⁶ Além disso, no estudo de Ugarte *et al.* envolvendo uma análise retrospectiva de 262 transplantes renais com doadores falecidos não limítrofes, foi observado que a insuficiência renal aguda não modificou as incidências de retardo de função do enxerto e de rejeição aguda e nem mesmo reduziu as sobrevidas do enxerto e do paciente, avaliadas seis anos após o transplante.⁷

A caracterização do doador falecido limítrofe é atualmente realizada utilizando apenas características clínicas, sem incorporar sistematicamente indicadores histológicos de integridade estrutural do tecido renal. Nesse sentido, o benefício da realização de biópsias renais antes da implantação do enxerto é questionado e foi inicialmente sugerido após a observação de que rins de doadores falecidos com idades entre 60 e 75 anos que apresentavam esclerose em menos de 15% dos glomérulos obtinham sobrevida de um ano após o transplante, semelhante à de rins de doadores com idade inferior a 60 anos e melhor que a de doadores de mesma idade, quando selecionados apenas utilizando critérios clínicos.⁸ Mais recentemente, as observações de Remuzzi *et al.* também confirmaram que a avaliação histológica prediz significativamente a sobrevida em longo prazo de rins de doadores limítrofes.⁹

A avaliação histológica tem sido também utilizada para a seleção de rins de doadores falecidos não limítrofes com IRA. No ano de 2006, Kumar *et al.* demonstraram que enxertos de doadores falecidos de até 50 anos de idade com insuficiência renal aguda e comprovação histológica de preservação da estrutura renal apresentam sobrevida do enxerto semelhante às apresentadas por doadores não limítrofes sem IRA.⁵ A creatinina sérica no momento da remoção no grupo de doadores com IRA analisado por esses autores foi de $4,6 \pm 4,2$ mg/dL. No presente estudo, rins de doador com IRA severa (creatinina sérica igual a 13,1 mg/dL) foram aceitos após a confirmação histológica de que os compartimentos glomerular, vascular e intersticial do tecido renal apresentavam integridade anatômica. Apesar da ocorrência de retardo de função do enxerto, ambos os receptores obtiveram função renal satisfatória a partir do primeiro mês de acompanhamento. Esses resultados sugerem que a severidade da insuficiência renal aguda não é fator de risco independente para a evolução em curto prazo do enxerto.

Os resultados apresentados indicam que a determinação isolada da concentração sérica de creatinina não deve impedir a aceitação de rins de doadores falecidos não limítrofes com IRA. A análise histológica do tecido renal deve sempre ser realizada visando a afastar possível microangiopatia trombótica ou necrose cortical, situações em que a doação está absolutamente contraindicada. Outra recomendação é a de que esses enxertos devam ser destinados a pacientes que não apresentem riscos elevados de complicações cardiovasculares ou infecciosas, considerando a expectativa de evolução prolongada em IRA após o transplante.

REFERÊNCIAS

1. Rosengard B, Feng S, Alfrey E *et al.* Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2:701-11.
2. Audard V, Matignon M, Dahan K *et al.* Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transpl Int* 2008; 21:11-7.
3. Online National Data of Organ Procurement and Transplantation Network [Internet]. Rockville: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation. [cited 2009 August 3]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>.
4. ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Análise Comparativa Anual. Registro Brasileiro de Transplantes 2008; 14:1-33.
5. Kumar M, Khan S, Jaglan S *et al.* Successful transplantation of kidneys from deceased donors with acute renal failure: Three-year results. *Transplantation* 2006; 82:1640-5.
6. Port F, Bragg-Gresham J, Metzger R *et al.* Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74:1281-6.
7. Ugarte R, Kraus E, Montgomery R *et al.* Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation* 2005; 80:794-800.
8. Andrés A, Morales J, Herrero J *et al.* Double *versus* single renal allografts from aged donors. *Transplantation* 2000; 69:2060-6.
9. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A *et al.* Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006; 354:343-52.