

Transplantes duplos de rins marginais (extremos das idades)

Dual renal transplantation of marginal kidneys (age extremes)

Autores:

Lilian Campos¹, Lorenzo Marconi¹, Pedro Moreira², Belmiro Parada², Arnaldo Figueiredo³, Alfredo Mota⁴

Instituições:

¹ Interno Complementar do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE.

² Assistente Hospitalar do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE.

³ Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE.

⁴ Director de Serviço do Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE.

Correspondência:

Lilian Campos.

Serviço de Urologia e Transplantação Renal; Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE;
Avenida Bissaya Barreto, 3000-075 Coimbra, Portugal.

E-mail liliancampos@gmail.com

Data de Submissão: 11 de abril de 2012 | Data de Aceitação: 10 de setembro de 2012

Resumo

Introdução e Objetivos: A transplantação renal é considerada a melhor terapêutica para a doença renal terminal. O progressivo aumento das listas de espera leva a uma expansão dos critérios com utilização de dadores historicamente considerados marginais. O transplante duplo pode consistir numa otimização da utilização destes enxertos. O objetivo deste estudo consiste na avaliação dos resultados de todos os transplantes duplos realizados no nosso Serviço e comparação destes com os resultados dos restantes transplantes de enxerto único.

Métodos: Estudo retrospectivo de 1966 transplantes renais, realizados no nosso Serviço entre junho de 1980 e dezembro de 2009. Destes, foram analisados 26 transplantes duplos, com seguimento médio de três anos e meio. Na análise estatística usou-se o SPSS (versão 17.0 para Windows).

Resultados: Dos 26 transplantes duplos realizados, 53,8% (n=14) foram de dadores infantis dos 3 aos 11 anos (idade média $6 \pm 2,59$ anos) e 46,2% (n=12) de dadores com idades superiores a 65 anos (idade média $74 \pm 3,52$ anos). As idades dos recetores variaram entre 19 e 67 anos, sendo inferior nos recetores de rins pediátricos (média de $38,7 \pm 12,26$ para $59,5 \pm 5,34$ anos, nos de dadores idosos). A duração média da cirurgia foi de cerca de três horas e meia. Como complicações cirúrgicas é de referir trombose da artéria renal em

um doente (dador idoso) e rotura de rim pediátrico em outro doente, obrigando no último a nefrectomia. Verificou-se rejeição aguda em 15,4% (n=4) dos recipientes e disfunção crónica em apenas 3 doentes (11,5%). Verificou-se perda de enxerto em 5 pacientes (19,2%), três por morte com enxerto funcionante. As sobrevivências do enxerto e do doente entre os transplantes duplos e os transplantes de rim único são idênticas. Em relação à comparação dos parâmetros de função renal apenas se verifica diferenças com significado estatístico na creatinina a 1 e 5 anos ($p=0,015$ e $p=0,049$, respetivamente), sendo inferior nos doentes submetidos a transplante duplo.

Conclusões: No nosso estudo, a transplantação dupla de rins marginais parece ser uma alternativa segura e eficaz. Contudo, serão necessários mais estudos retrospectivos a longo-prazo e com séries maiores para confirmar estes resultados.

Palavras-chave: transplante renal duplo, dadores marginais

Abstract

Introduction and Purpose: Kidney transplantation has become the treatment of choice for end-stage renal disease. The rapid increase in the number of patients awaiting transplantation has led to an extended criteria cadaveric donors, historically considered as marginal. Double kidney transplantation seems to be a way to optimize the use of these

marginal grafts. The purposes of this study are to evaluate the results of all dual transplants performed in our Department and compare them with the outcomes of single kidney transplants.

Methods: *Retrospective study of 1966 consecutive renal transplants performed in our Department between June 1980 and December 2009. From this pool, we analyzed all dual transplants performed (n= 26), with a mean follow-up of three and a half years. Statistical analysis was performed using SPSS (version 17.0 for Windows).*

Results: *Considering the total of 26 dual kidney transplants, 53.8% (n=14) were from pediatric cadaver donors (3 to 11 years old, mean 6 ± 2.59 years) and 46.2% (n=12) from older cadaver donors (age >65 years, mean 74 ± 3.52 years). Recipient age varied from 19 to 67 years old, being inferior in pediatric kidney recipients (mean 38.7 ± 12.26 to 59.5 ± 5.34 years in older donors). Mean duration of dual transplantation surgery was three and a half hours. Surgical complications included renal artery thrombosis in one patient (older donor) and pediatric kidney rupture in another, the latter requiring nephrectomy. We found acute rejection in 15.4% (n=4) of the recipients and chronic dysfunction in only 3 patients (11.5%). Graft loss occurred in 5 patients (19.2%), three of which died with functioning graft. Graft and patient survivals in dual and single transplants were identical. Comparing renal graft function parameters, we could verify that creatinine serum levels at 1 and 5 years were statistically inferior in recipients submitted to dual transplants (p=0.015 and p=0.049, respectively).*

Conclusions: *In our study, dual transplantation of marginal kidneys is a safe and effective alternative. However, to confirm these findings, long-term follow-up of larger series are required.*

Keywords: *dual kidney transplant, marginal donors*

Introdução

A transplantação renal é considerada a melhor terapêutica para a doença renal terminal. Na última década testemunhou-se uma evolução da técnica cirúrgica e desenvolvimento de novos regimes de imunossupressão que permitiram uma melhoria ascendente nos resultados da transplantação renal.^{1,2} Este sucesso contribuiu para que esta terapêutica fosse considerada num maior número de doentes, levando, juntamente com a escassez de órgãos disponíveis para transplantação, a um aumento das listas de espera.

Uma forma de combater as listas de espera e aumentar o número de transplantes tem sido a expansão dos critérios com utilização de dadores historicamente considerados marginais. Contudo, transplantes de dadores marginais estão associados a piores resultados funcionais, uma vez que estão a ser utilizados rins que anteriormente eram descartados.³ O transplante duplo corresponde ao implante dos dois rins de dador cadáver num só recetor e pode consistir numa otimização da utilização destes enxertos, fornecendo uma massa de nefrónios suficientes para uma filtração glomerular eficaz.⁴ O primeiro transplante em bloco de rins pediátricos foi descrito em 1972 por Meakins *et al* e apenas em 1996 surge a primeira referência a transplante duplo de rins adultos por Johnson *et al*.^{5,6} O fundamento da utilização de dois enxertos renais de dadores pediátricos ou idosos num só recetor é idêntico e tem como objetivo compensar a função marginal do enxerto. Esta técnica baseia-se no princípio da disparidade entre o número de nefrónios viáveis nos enxertos marginais e as necessidades metabólicas do recetor comum. É consensual que rins com pequena massa de nefrónios desenvolvem hiperfiltração e hipertensão glomerular, que causa glomeruloesclerose progressiva.⁷ Um único rim marginal tem uma massa renal reduzida e um número de nefrónios insuficiente, que são ainda mais reduzidos pelo tempo de isquémia fria, trauma da transplantação e potencial nefrotoxicidade da terapêutica imunossupressora. O transplante duplo pode aumentar esta massa de nefrónios e prevenir a lesão do enxerto.

Apesar das vantagens descritas, a transplantação dupla é ainda considerada controversa por vários motivos. Em primeiro lugar estão a ser utilizados dois órgãos que hipoteticamente poderiam ser utilizados separados e assim aumentar o *pool* de órgãos disponíveis. Em segundo lugar, o transplante duplo está associado a um tempo de isquémia fria mais prolongado devido à necessidade de realização de mais estudos, nomeadamente biópsia renal, o que pode condicionar piores resultados funcionais. Outros fatores que podem contribuir para piores resultados são o tempo de cirurgia mais prolongado devido a técnica cirúrgica mais complexa e consequente aumento de complicações; e, teoricamente, um excesso de carga antigénica com aumento das taxas de rejeição aguda.⁸

O objetivo deste estudo consiste na avaliação dos resultados de todos os transplantes duplos realizados no nosso Serviço e comparação destes com os resultados dos restantes transplantes de enxerto único. O que pretendemos é mostrar que o transplante duplo é seguro e uma alternativa eficaz para uso de rins marginais e aumento da atividade de transplantação renal.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo de 1966 transplantes renais realizados no nosso Serviço entre junho de 1980 e dezembro de 2009. Destes, foram analisados 26 transplantes duplos, com seguimento médio de três anos e meio. Os rins de doadores pediátricos transplantados em recetores pediátricos foram excluídos.

Os rins pediátricos selecionados para transplante duplo em recetor adulto pertenciam a doadores cadáver com menos de cinco anos de idade ou menos de quinze quilos de peso. Em relação aos transplantes duplos de doadores adultos, foram utilizados doadores marginais, definidos a partir de critérios clínicos: mais de 70 anos de idade ou entre 60 e 70 anos de idade com co-morbilidades associadas, nomeadamente história de diabetes mellitus, hipertensão arterial, proteinúria clínica ($>1\text{g}/24\text{h}$) ou alterações vasculares da retina. Todos estes enxertos foram submetidos a biópsia, tendo sido utilizado o critério de glomerulosclerose superior a 20% para a utilização dos dois enxertos renais num só receptor.

Foi feita uma comparação entre os transplantes de enxerto único e os transplantes duplos, avaliando características da intervenção cirúrgica, complicações pós-operatórias e parâmetros de função do enxerto renal. Os parâmetros de função renal avaliados incluíam a diurese imediata e tardia, níveis de creatinina sérica aos 1 e 6 meses e 1 e 5 anos, rejeição aguda, disfunção crónica, e sobrevivência do enxerto e do doente. Para definir rejeição aguda e disfunção crónica foram utilizados os critérios de Banff de 1993 e, posteriormente, de 1997. Define-se perda de enxerto renal pela necessidade de voltar à diálise ou morte com enxerto funcionante. Na análise estatística usou-se o SPSS (versão 17.0 para Windows). As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de média e as variáveis categóricas como percentagens. Para comparar variáveis categóricas e contínuas foram utilizados os testes do Qui-Quadrado e t de Student, respetivamente. A sobrevivência a longo prazo do enxerto renal e do paciente foi calculada utilizando as curvas de Kaplan-Meier (teste Log-Rank). A significância estatística é definida por $p < 0,05$.

Resultados

Dos 26 transplantes duplos realizados, 53,8% ($n=14$) foram de doadores infantis (dos 3 aos 11 anos; média = $6 \pm 2,59$ anos) e 46,2% ($n=12$) de doadores com idades superiores a 65 anos (média $74 \pm 3,52$ anos). As causas de morte mais frequentes foram traumatismo craneo-encefálico para os da-

	Total de transplantes	Transplantes duplos	p
Isquémia fria (horas)	$19 \pm 4,5$	$21 \pm 3,8$	NS
Duração cirurgia (horas)	$2,8 \pm 0,9$	$3,5 \pm 0,8$	$<0,001$
Tempo de internamento (dias)	$19 \pm 10,1$	$13 \pm 6,6$	NS

NS: não significativo

Tabela 1) Comparação de características relacionadas com a intervenção cirúrgica.

dores pediátricos e acidente vascular cerebral para os doadores idosos. As idades dos recetores variaram entre 19 e 67 anos, com idade média de $48 \pm 14,13$ anos. Os rins pediátricos e os rins de idosos foram transplantados em recetores com idade média de $38,7 \pm 12,26$ e $59,5 \pm 5,34$ anos, respetivamente. O tempo de isquémia fria médio para os transplantes duplos foi de dezanove horas, não se verificando diferenças significativas com a média global. A duração média da cirurgia foi de cerca de três horas e meia, apenas ligeiramente superior ao verificado para os restantes transplantes realizados no nosso Serviço ($n < 0,001$). Esta e outras características relacionadas com o ato operatório estão resumidas na tabela I.

Em relação à técnica cirúrgica, na sua maioria os enxertos foram colocados juntos na fossa ilíaca direita, com a exceção de dois casos. Num destes casos (dador pediátrico), os dois enxertos renais foram colocados na fossa ilíaca esquerda e noutra doente (dador idoso) optou-se por colocar um enxerto renal em cada lado, por questões de conflito de espaço. Em todos os transplantes de rins pediátricos o implante foi feito em bloco. Na maioria dos enxertos de doadores idosos, o rim esquerdo foi implantado em posição mais proximal, sendo as anastomoses vasculares feitas aos vasos ilíacos comuns, enquanto os vasos renais direitos foram anastomosados aos vasos ilíacos externos. A ureteroneocistostomia foi feita sempre por abordagem extravesical, com separação dos ureteres e com catéter em ambos os ureteres.

Como complicações cirúrgicas é de referir trombose da artéria renal em um doente (dador idoso) e rotura de rim pediátrico em outro doente, obrigando neste último, a nefrectomia. Verificou-se rejeição aguda em 15,4% ($n=4$) dos recetores e disfunção crónica em apenas 3 doentes (11,5%). Verificou-se perda de enxerto em 5 pacientes (19,2%), três por morte com enxerto funcionante, um por disfunção crónica (não adesão à terapêutica) e outro pela rotura renal já referida. Não se verificaram diferenças entre as sobrevivências do enxerto e do doente entre os transplantes

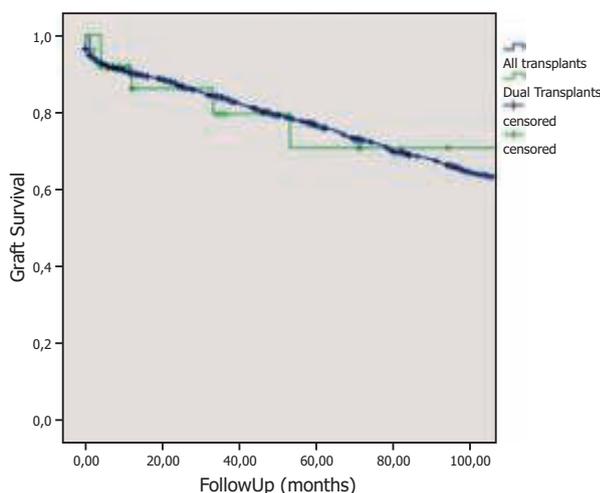


Figura 1) Comparação das curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) do enxerto ($p > 0,05$).

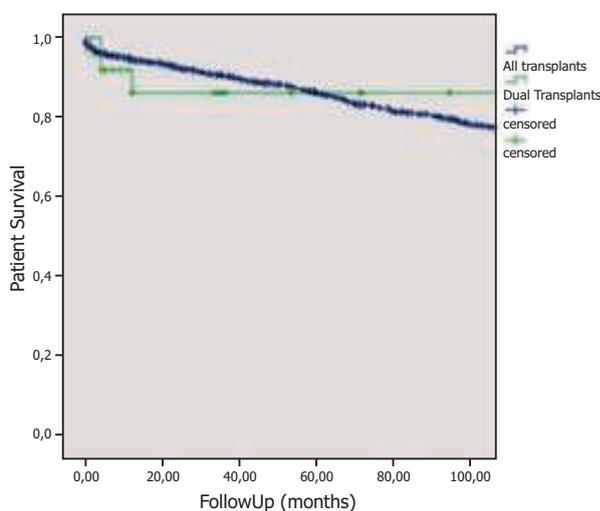


Figura 2) Comparação das curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) do doente ($p > 0,05$).

duplos e os transplantes de rim único (figuras 1 e 2). Em relação à comparação dos restantes parâmetros de função renal, apenas se verificaram diferenças com significado estatístico na creatinina a 1 e 5 anos ($p=0,015$ e $p=0,049$, respetivamente), sendo inferior nos doentes submetidos a transplante duplo (tabela II). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas a nível de função imediata ou tardia do enxerto. Quando comparados os transplantes de enxerto único de dador marginal, considerando todos aqueles em que o cadáver tem mais de 65 anos, com os transplantes duplos, verifica-se que os resultados são melhores para estes últimos (tabela III).

Avaliando os transplantes duplos de rins pediátricos e de rins de dadores idosos verificou-se que os parâmetros de função do enxerto são mais favoráveis nos de dadores pediátricos, contudo não são diferenças estatisticamente significativas.

	Total de transplantes	Transplantes duplos	p
Cr 1 mês (mg/dl)	1,7 ± 1,2	1,5 ± 1,2	NS
Cr 6 meses (mg/dl)	1,2 ± 1,5	1,2 ± 0,5	NS
Cr 1ano (mg/dl)	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,5	0,015
Cr 5 anos (mg/dl)	1,5 ± 0,7	1,0 ± 0,2	0,049

Cr: creatinina sérica; NS: não significativo

Tabela II) Comparação da função renal (creatinina sérica aos 1 e 6 meses e 1 e 5 anos) entre o total de transplantes e os transplantes duplos.

	Rins marginais /Um enxerto	Transplantes duplos	p
Cr 1 mês (mg/dl)	2,2 ± 1,4	1,5 ± 1,2	NS
Cr 6 meses (mg/dl)	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,5	0,001
Cr 1ano (mg/dl)	1,8 ± 0,7	1,1 ± 0,5	0,023
Cr 5 anos (mg/dl)	1,9 ± 0,8	1,0 ± 0,2	<0,001

Cr: creatinina sérica; NS: não significativo

Tabela III) Comparação da função renal (creatinina sérica aos 1 e 6 meses e 1 e 5 anos) entre transplantes de enxerto único com dador >65 anos e os transplantes duplos.

Discussão

Na última década tem-se verificado em Portugal uma melhoria nos resultados da transplantação renal e uma conseqüente expansão dos critérios dos recetores, juntamente com o aumento do número de re-transplantes. Estas características levarão, invariavelmente, a um aumento das listas de espera. Contudo, nos últimos dois anos, foi possível combater esta tendência, tendo-se mesmo verificado uma diminuição no número de doentes a aguardar transplante renal. Para isso contribuiu, em parte, o aumento da utilização de órgãos de dadores vivos, apesar de representarem uma pequena percentagem (<10%) do total de transplantes no nosso país, mas deveu-se, principalmente, ao aumento da atividade de colheita de órgãos de dador cadáver. O facto de em Portugal, contrariamente ao que se passa na maioria dos países, existir um consentimento presumido, favorece este aumento.

Nos países em que a atividade da transplantação depende principalmente da colheita de órgãos de cadáver, a utilização de enxertos que anteriormente eram descartados é extremamente importante para aumentar ainda mais o número de órgãos disponíveis para transplantação.⁷ Surge assim a definição de dador marginal, que é cada vez mais complexa, variando com o tempo e de autor para autor. Pode contemplar fatores clínicos, como ida-

de e comorbilidades; fatores analíticos, como clearance da creatinina e proteinúria; e/ou fatores anatómo-patológicos, como a percentagem de glomeruloesclerose na biópsia renal. O transplante duplo consiste numa otimização da utilização destes enxertos de dadores marginais. Quanto maior a massa de nefrónios inicial, maior o número de nefrónios viáveis capazes de sobreviver aos vários insultos isquémicos, tóxicos e imunológicos que surgem precocemente. A importância da definição de dador marginal adquire uma relevância extraordinária no contexto do transplante duplo, visto estarem a ser utilizados num recetor dois enxertos que poderiam eventualmente servir para dois recetores. Esta questão é o primeiro ponto controverso da transplantação dupla e não pode ser respondida por um estudo retrospectivo. Contudo, na nossa série, podemos verificar que a comparação entre transplantes de enxerto único marginal e transplantes duplos, evidencia uma tendência para uma melhoria dos resultados funcionais nos transplantes duplos, principalmente a longo prazo (tabela III).

O princípio básico da utilização de dadores pediátricos ou idosos para transplante duplo é idêntico e consiste em aumentar a massa de nefrónios de forma a compensar a função marginal do enxerto.^{9,10} Contudo, há diferenças na utilização de enxertos de dadores marginais idosos ou infantis. Num enxerto de dador idoso, a clearance de creatinina e a percentagem de glomeruloesclerose são os fatores mais relevantes, enquanto num enxerto de dador infantil em recetor adulto, as diferenças de tamanho dos vasos, índice de massa corporal e tensão arterial são as características mais controversas.¹¹ Neste sentido, sempre que possível, os rins pediátricos são utilizados em recetores pediátricos, reservando-se a utilização destes rins em recetores adultos para situações em que não há recetor pediátrico disponível, evitando que estes órgãos fossem descartados.

O transplante duplo está associado a uma técnica cirúrgica mais complexa e conseqüente aumento potencial das complicações cirúrgicas.¹² Apesar do aumento da dificuldade da técnica cirúrgica antecipada pelo procedimento da transplantação dupla, na nossa casuística apenas se verificou uma rotura renal em rim de dador pediátrico e uma trombose da artéria renal.

A avaliação comparativa dos parâmetros de função renal entre transplantes duplos e os restantes não mostrou diferenças significativas a curto prazo e evidenciou melhores resultados a nível dos valores de creatinina sérica aos um e cinco anos após terapêutica cirúrgica para os transplantes duplos. Contudo, estes resultados têm que ser interpretados tendo em conta as limitações da amostra. O tama-

nho da amostra impede uma análise multivariada, ferramenta indispensável para eliminar os potenciais desvios na avaliação dos resultados.

Conclusões

A transplantação renal dupla é outro método de combater as listas de espera de transplantação, que se revelou seguro e eficaz. Não se verificaram diferenças significativas nas complicações cirúrgicas e obtiveram-se resultados a longo prazo aceitáveis em termos de sobrevivência e função renal. Contudo, são necessários estudos retrospectivos a longo prazo de séries maiores e estudos prospetivos para retirar conclusões mais definitivas.

Referências

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725.
2. Mendaloff J, Ko K, Roberts MS, Byrne M, Dew MA. Procuring organ donors as a health investment: how much should we be willing to spend? *Transplantation* 2004;78(12):1704-10.
3. Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. *Transpl Int* 2008;21(1):11-7.
4. Matter M, Venetz JP, Aubert V, Gachet C, Burnier M, Barbey F. Dual transplant of marginal kidneys. Case report and review of the literature. *Swiss Surg* 2003;9(5):213-5.
5. Al Midani A, Parvathareddy S, Al-Akraa M, Buscombe J, Burns A. DMSA SPECT scan of dual transplanted pediatric kidneys in an adult recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(1):139-41.
6. Bhatti AA, Navarro A, Gok MA, et al. Dual ipsilateral renal transplantation from a non-heart-beating donor. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87(3):W3-6.
7. Mahdavi R, Arab D, Taghavi R, et al. En bloc kidney transplantation from pediatric cadaveric donors to adult recipients. *Urol J* 2006;3(2):82-6.
8. De Serres SA, Caumartin Y, Noël R, et al. Dual-kidney transplants as an alternative for very marginal donors: long-term follow-up in 63 patients. *Transplantation* 2010;90(10):1125-30.
9. Bunnapradist S, Gritsch HA, Peng A, Jordan SC, Cho YW. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):1031-6.

10. Rodrigues A Jr, Souza R, Suaid H, Cologna A, Tucci Jr, Martins S. In bloc kidney transplantation from pediatric donors, the HCFMRP-USP experience. *Acta Cir Bras* 2001;16 (1).
11. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000;343(6):404-10.
12. Timsit MO, Rabant M, Snanoudj R, et al. Single graft loss in dual renal transplant recipients: impact of graft placement on recipient outcomes. *Transpl Int* 2011;24(1):51-7.