



DADORES VIVOS COMPLEXOS DE RIM O QUE SABEMOS?

BRUNO ANDRÉ SOUSA DA SILVA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA APRESENTADA
AO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo 2013/2014

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Dadores vivos complexos de rim: o que sabemos?

Bruno André Sousa da Silva ^a

Orientadora:

Dra. Maria Manuela Barbosa de Almeida ^b

^a Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina; número de aluno: 200104096

Endereço eletrónico: br.s.dasilva@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – UP | Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto, Portugal

^b Docente – Assistente convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Assistente hospitalar de Nefrologia

Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto | Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Porto, Junho 2014

Agradecimentos

À Dra. Manuela Almeida, pela disponibilidade e apoio prestados e por todos os comentários construtivos desde a primeira etapa deste projecto.

Aos meus pais e avós, pelo amor e apoio incondicional. Obrigado por permitirem a exploração necessária que me permitiu chegar até aqui.

À Raquel. Ao teu lado tudo sabe melhor.

Aos meus amigos, por toda a riqueza que trazem à minha vida.

Índice

Agradecimentos	i
Índice	ii
Lista de Abreviaturas	iii
Resumo	iv
Palavras-Chave:	iv
Abstract	v
Keys-Words:	v
Introdução	1
Critérios de selecção dos dadores vivos complexos	4
O problema da idade	4
O problema da função renal do dador	5
O problema da Diabetes Mellitus e alterações no metabolismo da glicose	7
O problema da obesidade	8
O problema da hipertensão arterial	10
O problema da proteinúria, hematória e bacteriúria	11
O problema da nefrolitíase	12
A raça do dador	13
O problema da existência de antecedentes de doença maligna	14
O problema das doenças hereditárias	14
O problema da variabilidade anatómica	15
O problema das doenças psiquiátricas	15
Riscos a curto-prazo dos dadores vivos complexos de rim	17
Riscos a longo-prazo dos dadores vivos complexos de rim	18
A importância do seguimento dos dadores vivos e da criação de sistemas de registo de informação	20
Conclusão	22
Bibliografia	24

Lista de Abreviaturas

DM: Diabetes mellitus

DP: Desvio-padrão

DRT: Doença renal terminal

DRC: Doença renal crónica

DRPAD: Doença renal poliquística autossómica dominante

DV: Dadores vivos

DVC: Dadores vivos complexos

eTFG: Taxa de filtração glomerular estimada

EUA: Estados Unidos da América

HR: *Hazard ratio*

HTA: Hipertensão arterial

IC: Intervalo de confiança

IR: Insuficiência renal

IMC: Índice de massa corporal

MAPA: Monitorização em ambulatório da pressão arterial

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

mTFG: Taxa de filtração glomerular medida

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

OPTN/SRTR: Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients

PA: Pressão arterial

PTGO: Prova de tolerância à glicose oral

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

RAC: Razão albumina:creatinina

RR: Risco Relativo

TC-MD: Tomografia computadorizada de multidetectores.

UNOS/OPTN: United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network

Resumo

Contexto: A transplantação renal constitui o melhor tratamento disponível para a doença renal terminal, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida comparativamente à técnica dialítica. Contudo, nos últimos anos, tem-se acentuado a escassez de órgãos para transplante, o que tem levado os centros de transplantação a alargar os critérios de selecção dos dadores, nomeadamente pela aceitação de dadores vivos complexos, sobre os quais existem poucos estudos com os resultados obtidos a curto e longo-prazo. Por isso, não existe consenso clínico e linhas de orientação definidas, sobre o processo de selecção e acompanhamento destes dadores.

Objectivos: Neste trabalho é feita uma revisão dos estudos científicos disponíveis, sobre os efeitos da nefrectomia nos dadores vivos complexos, procurando-se justificar se estes dadores constituem uma opção segura e ética no tratamento da doença renal terminal.

Desenvolvimento: As orientações propostas pelo Fórum de Amesterdão têm apoiado as práticas de muitos centros de transplantação renal na selecção e seguimento dos dadores vivos, mas são pouco informativas para o processo de selecção de dadores vivos complexos, que têm vindo a ser cada vez mais utilizados em vários centros. Existem actualmente alguns estudos, geralmente com amostras pequenas e seguimentos relativamente curtos, que têm fornecido alguns dados sobre a segurança da utilização destes dadores. Há dados que apoiam a utilização de dadores caucasianos com hipertensão arterial facilmente controlada, de dadores com mais de 60 anos, dadores obesos, com doença litiásica assintomática ou com algum grau de distúrbio do metabolismo da glicose.

Conclusões: É necessário o seguimento a longo-prazo dos dadores vivos, sem e com comorbilidades associadas, e a implementação de protocolos de seguimento e sistemas de registo de informação, que permitam a realização de estudos longitudinais multicêntricos, para que os resultados obtidos, sejam mais robustos e generalizáveis às várias subpopulações de dadores vivos complexos.

Palavras-Chave:

Transplantação renal; dador vivo complexo de rim; dador com critérios expandidos; dador marginal; avaliação dos resultados dos dadores vivos.

Abstract

Background: Renal transplantation is the best available treatment for end-stage kidney disease, improving survival and quality of life when compared to dialysis. However, in recent years, the number of organs for transplantation has been insufficient for the needs, which has led transplant centers to extend the criteria for donor selection, including the acceptance of complex living donors, on which there are few studies on the results in short and long-term. Therefore, there is no clinical consensus and guidelines for the selection process and monitoring of these donors.

Objectives: This paper reviews the currently available studies on the effects of nephrectomy in complex living donors, trying to justify if these donors are a safe and ethical option for treatment of end-stage kidney disease.

Development: The Amsterdam Forum guidelines, have supported the practices of many kidney transplant centers in the selection and follow-up of living donors, but are uninformative for the selection process of complex living donors, which have been increasingly used in many centers. Currently, there are some studies, usually with small samples and short follow-ups, which have provided some data supporting the safety of using these donors. There are data supporting the use of Caucasian donors with easily controlled hypertension, donors over 60 years old, obese donors, donors with lithiasic asymptomatic disease and donors with some degree of glucose metabolism impairment.

Conclusions: Long-term follow-up of living donors, with and without associated comorbidities, with the implementation of registries systems, allowing longitudinal and multicenter follow-up analysis, is necessary to formulate more robust and generalizable data to different subpopulations of complex living donors.

Keys-Words:

Kidney transplantation; complex living kidney donor; expanded living donor; marginal donor; kidney transplantation outcomes.

Introdução

A população com *doença renal terminal* (DRT) está a aumentar a nível mundial, e duplicou no mundo ocidental na última década, sendo que estes doentes têm como possibilidades de tratamento, a diálise ou o transplante renal (1). O transplante renal melhora a qualidade de vida a longo-prazo e diminui a mortalidade comparativamente à diálise, sendo considerado o tratamento mais eficaz e eficiente para a DRT (2-6). Os resultados obtidos são melhores quando o transplante é realizado antes do início da técnica dialítica, diminuindo o risco de falência do enxerto e da mortalidade dos receptores (7, 8).

O número de indivíduos com DRT tem crescido mais rapidamente do que o número de órgãos disponíveis, o que aumenta as listas de espera para transplante renal. Em 2001, segundo o *Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients* (OPTN/SRTR) existiam 46.649 doentes em lista de espera nos EUA, enquanto em 2011, esse número era de 86.548, representando um aumento de 86% (9). Por sua vez, foram realizados 13.550 transplantes renais em 2001, e 16.055 em 2011, o que representa um aumento de apenas 18%. Espera-se que este desequilíbrio se agrave mais nos próximos anos, com o aumento da incidência da obesidade e da *diabetes mellitus* (DM) globalmente, o que resultará no aumento do tempo e da mortalidade em lista de espera. Estima-se que cerca de 7% dos doentes que aguardam um rim para transplante, morra anualmente (1, 6).

A crescente disparidade entre o número de inscritos em lista de espera e a disponibilidade de órgãos, motivou a procura de novas estratégias para aumentar o número de órgãos para transplante. Entre as várias estratégias, os *dadores vivos* (DV) constituem uma opção importante no tratamento da DRT, por melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses doentes, comparativamente aos que recebem órgãos de *dadores cadáveres* (DC) (6). A prevalência de transplantes renais utilizando DV é geograficamente variável, representando 3,3% dos transplantes renais na Finlândia, 8% em França, 12% na Bélgica, 21,6% na Alemanha, 47% no Reino Unido, 49,5% nos EUA, 63,8% na Holanda e 80% no Japão (10).

Em Portugal, segundo dados da Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação, o número de transplantes renais tem vindo a aumentar ao longo das últimas três décadas, tendo sido realizados 595 transplantes em 2009. Esse número diminuiu ligeiramente nos dois anos seguintes, tendo sido realizados 530 transplantes renais em 2011, o

que representa uma taxa de cerca de 50,2 transplantes renais por milhão de habitantes, bem acima da média na União Europeia (11). Dos transplantes renais realizados em 2011, 47 (8,9%) foram de DV. O Hospital de Santo António foi o único centro de transplantação em Portugal, que aumentou o número de transplantes realizados em 2011 (118 em 2011 vs. 106 em 2010), sendo que 17 (14,4%), foram de DV.

Actualmente, os enxertos de DV apresentam uma sobrevida de 95% no primeiro ano, enquanto os de DC apresentam uma sobrevida de 89% para o mesmo período. A sobrevida média de um enxerto de DV é de 20 anos, enquanto a de um DC é inferior a 14 anos (12). A transplantação renal com DV constitui o melhor tratamento disponível para a DRT (13, 14).

A escassez de órgãos para transplante tem motivado vários centros de transplantação a utilizar DV com características clínicas e demográficas potencialmente desfavoráveis (15, 16). Têm sido utilizados diversos conceitos para referir estes DV, como *dadores com problemas médicos isolados* (17), *dadores marginais* (18, 19), ou *dadores vivos com critérios expandidos* (20, 21). Neste trabalho utilizar-se-á a designação de Reese et al. (22), de *dadores vivos complexos* (DVC), por não apresentar um estigma associado e enfatizar o problema da inexistência de consenso sobre os critérios de selecção desses dadores.

Um dos objectivos da transplantação é a beneficência do receptor, contudo, quando se utilizam DV, a não maleficência destes, assume importância central em todo o processo. Com o objectivo de definir um consenso internacional sobre a avaliação e selecção dos DV, vários profissionais da comunidade da transplantação renal, reuniram-se a 1 de Abril de 2004, em Amesterdão, no *International Forum on the Care of Live Kidney Donor* (23, 24). Foi reconhecido que a utilização de órgãos de DV, deve ser realizada de modo a minimizar os riscos físicos, psicológicos e sociais dos dadores e as recomendações deste fórum são ainda hoje fulcrais.

Apesar dos critérios de selecção dos DV serem relativamente consensuais actualmente, o mesmo não se aplica na selecção dos DVC, para os quais existe uma grande variabilidade nos critérios utilizados entre os vários centros de transplantação (25, 26).

Young et al. definem os DVC como os que têm ≥ 60 anos; *índice de massa corporal* (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; *pressão arterial* (PA) $> 140/90$ mmHg ou que se encontrem medicados com qualquer anti-hipertensor; hematuria, mesmo se microscópica e assintomática; proteinúria ≥ 150 mg/dia; uma *taxa de filtração glomerular* (TFG) ≤ 80 mL/min; e nefrolitíase (15).

Os DVC constituem 24,2% dos DV nos EUA (26), e apesar de existirem poucos dados sobre os efeitos da nefrectomia a longo-prazo, a maioria dos centros não segue o dador para além do período peri-cirúrgico (27).

Ao longo deste trabalho são revistos os dados disponíveis na literatura científica sobre os resultados obtidos pelos DVC, analisando a segurança da utilização destes dadores na transplantação renal ou se a sua dádiva os coloca, por sua vez, em risco.

Critérios de selecção dos dadores vivos complexos

O problema da idade

Actualmente, não é claro se deve existir um limite superior de idade para a doação renal. Uma revisão de 219 dadores nos EUA, com idade ≥ 70 anos mostrou uma sobrevida de 99,5, 95,8 e 90,0% a 1, 5 e 10 anos, sendo a mortalidade mais baixa do que no grupo de controlo, seleccionado do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (HR 0,37; IC 95% 0,21-0,65; $P < 0,001$) (28).

Num estudo retrospectivo que comparou os resultados de 422 dadores com < 60 anos com os de 117 dadores com ≥ 60 anos, entre 1994 e 2006, com uma mediana de seguimento de 5,5 anos, seleccionou-se um grupo de 25 dadores com ≥ 70 anos (média de 74 anos), para o qual não se observou diferenças significativas no tempo da cirurgia, desenvolvimento de HTA, ou agravamento e surgimento de complicações da HTA, relativamente ao grupo de dadores com < 70 anos (29). Observou-se diferenças entre os dois grupos no tempo de internamento, sendo maior para os dadores com ≥ 70 anos (5 vs. 4 dias, $P < 0,001$).

Steiner, colocou a questão sobre o estabelecimento de um limite superior de idade para a doação renal de modo pertinente (30). Uma vez que apenas 13% de todos os casos de DRT ocorrem até aos 44 anos de idade, uma avaliação médica normal não pode diminuir significativamente o risco de 7% de um dador de raça negra de 25 anos, ou de 2-3% de um dador caucasiano com a mesma idade, virem a desenvolver DRT durante a vida. Relativamente aos resultados dos DV a longo-prazo, os dadores mais velhos, têm menos probabilidade de viver o tempo necessário para que os factores de risco provoquem doença renal.

Resultados como os anteriores, têm apoiado quase 60% dos centros de transplantação nos EUA a não estabelecer um limite superior de idade para a doação renal (31).

Sobre o problema da idade é importante avaliar se os resultados do funcionamento do enxerto e sobrevida do receptor, são semelhantes aos verificados com os transplantes de dadores mais jovens. Num estudo, em que se analisou retrospectivamente o resultado de 52 transplantes de DV com ≥ 50 anos e 104 transplantes de dadores com < 50 anos, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos (32). Neste estudo interessa referir que os receptores dos órgãos provenientes dos DV mais velhos, eram também eles mais velhos

($52,8 \pm 16,5$ vs. $46,1 \pm 15,1$ anos, $P=0,013$) e a creatinina sérica encontrava-se mais elevada ao fim de 1, 12 e 24 meses ($P<0,05$), enquanto a TFG era inferior ($P<0,05$) para os mesmos períodos, comparativamente aos receptores de enxertos de DV mais jovens.

Já noutro estudo, em que se analisou o resultado de 2.540 transplantes renais com DV, verificou-se que os enxertos dos dadores com >55 anos, apresentavam um risco mais elevado de falência tardia (33). Também o estudo de Berger et al., referido anteriormente, mostra que a perda de enxertos, foi significativamente mais elevada para o grupo de doentes que recebeu o rim de DV com ≥ 70 anos, do que no grupo de doentes que recebeu o enxerto de DV com idades entre os 50-59 anos (HR 1,62; IC 95% 1,16-2,28; $P=0,005$).

A partir dos estudos referidos, parece não ser necessário definir um limite superior de idade na selecção dos DV, uma vez que os dados parecem apoiar que uma avaliação médica criteriosa e o emparelhamento adequado dador-receptor, permitem a utilização de DV com idade avançada, sem o prejuízo deste e com benefícios para o receptor.

O problema da função renal do dador

De acordo com as linhas de orientação do Fórum de Amesterdão, um dador potencial deve ser excluído se a TFG for inferior a 80 mL/min ou a dois desvios-padrão abaixo do normal para o sexo, idade e com a área de superfície corporal corrigida para $1,73/m^2$ (24).

Existem dificuldades inerentes à medição da clearance da creatinina, como os erros que podem ocorrer na colheita da amostra de urina. Alguns centros de transplantação preferem a utilização de equações para o cálculo da *taxa de filtração glomerular estimada* (eTFG), como a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ou a Cockcroft-Gault para o rastreio inicial. A equação CKD-Epi também pode estimar a TFG de modo mais preciso que a MDRD, quando a verdadeira TFG é >60 mL/min. Contudo, nenhuma das equações encontra-se validada para ser utilizada em dadores renais (34). Para que a avaliação da função renal seja realizada correctamente, é também importante assegurar uma ingestão proteica diária de pelo menos um grama por Kg/peso corporal, uma vez que uma dieta baixa em proteínas, pode diminuir a clearance de creatinina até 10 mL/min (35). Para os dadores potenciais que obtenham uma eTFG inicial ligeiramente inferior a 80mL/min, pode-se determinar a *taxa de filtração glomerular medida* (mTFG) de modo mais preciso, através de radioisótopos (36).

Rodriguez-Iturbe et al., propuseram um teste simples, baseado na estimulação da secreção de creatinina, para distinguir os indivíduos normais daqueles com níveis séricos normais de creatinina, mas com massa renal diminuída. Segundo os autores, a diminuição da resposta secretora tubular após a infusão de creatinina pode ser um indicador mais sensível de diminuição da função renal do que os níveis séricos de creatinina e a eTFG, podendo ser útil no acompanhamento da história natural da doença renal e dos resultados das intervenções terapêuticas (37).

Mas qual a TFG mínima que o DV potencial deve apresentar para poder doar um rim? A função renal diminui com a idade, de modo que a TFG considerada normal não é estática. Segundo Lindeman et al., a diminuição média na clearance de creatinina é 0,75 mL/min/ano (38). Norden et al., numa análise de 344 transplantes de DV realizados entre 1985 e 1997, com avaliação da mTFG antes da nefrectomia e após o seguimento com uma mediana de 63 meses, verificaram que os receptores dos dadores que apresentavam uma mTFG inferior a 80 mL/min, no período pré-doação, apresentavam um risco relativo de perda do enxerto de 2,28 (IC 1,183-4,383; P=0,014) (39).

Num estudo com 16 DV que apresentavam uma TFG pré-doação ≤ 70 mL/min, o dador que apresentava a TFG pré-doação mais baixa (60 mL/min com a avaliação pelo método da inulina), apresentava uma função renal estável e sem evidência de lesão renal, oito anos após a doação (15).

Apesar de alguns resultados favoráveis à utilização de DV com TFG < 80 mL/min, estes estudos utilizam amostras de pequenas dimensões e têm um seguimento curto, o que pode não ser suficiente para que se manifestem todos os efeitos da nefrectomia.

Nos EUA, 90% dos programas de transplantação avalia a TFG através da clearance de creatinina em urina de 24h, enquanto os restantes utilizam um isótopo radioactivo (31). Segundo o estudo de Mandelbrot et al., 61% dos programas de transplantação renal utiliza um valor mínimo da TFG de 80 mL/min/1,73m² para seleccionar os dadores, enquanto 25% utilizaram um valor de dois desvios-padrão abaixo da média, ajustado para a idade. Nenhum programa, utiliza dadores com uma TFG inferior a 60 mL/min/1,73m².

O problema da Diabetes Mellitus e alterações no metabolismo da glicose

A DM é uma contraindicação absoluta à doação renal, encontrando-se associada a um aumento do risco de complicações pós-cirúrgicas e ao desenvolvimento de insuficiência renal. Silveiro et al. (40) avaliaram a albuminúria e a TFG em doentes nefrectomizados com DM tipo 2 e em indivíduos nefrectomizados sem DM. A albuminúria foi avaliada através de amostras de urina de 24h, enquanto a TFG foi medida pelo método de injeção de Cr-EDTA. Este estudo mostrou que 40% dos diabéticos nefrectomizados apresentava microalbuminúria, comparativamente a 17,6% dos indivíduos nefrectomizados sem DM ($P=0,03$) e a 20% dos diabéticos não nefrectomizados ($P=0,03$). O mesmo estudo mostrou que 30% dos doentes diabéticos nefrectomizados apresentavam macroalbuminúria, comparativamente a 6% dos nefrectomizados não-diabéticos ($P=0,03$), mas sem diferenças significativas relativamente aos diabéticos não nefrectomizados ($P=0,19$). Os resultados deste estudo parecem sugerir que a nefrectomia num indivíduo com DM tipo 2, pode favorecer a progressão da doença.

Okamoto et al., dividiram 444 DV em dois grupos utilizando os resultados da PTGO (41). Os indivíduos do grupo I ($n=71$) apresentavam alterações da PTGO ou DM, e os do grupo II ($n=373$) apresentavam uma PTGO normal. Neste estudo, a sobrevida do grupo I aos 5, 10 e 20 anos, foi de 98,3%, 95,1% e 89,2%, enquanto a sobrevida dos indivíduos do grupo II foi de 98,0%, 96,1% e 91,5%, para os mesmos intervalos, não se verificando diferenças significativas. Nenhum dos indivíduos do grupo I desenvolveu complicações graves da DM ou DRT durante um seguimento médio de 88 meses.

Segundo as recomendações do Fórum de Amesterdão, os indivíduos com história familiar de DM, glicemias em jejum ≥ 126 mg/dL em duas ocasiões diferentes, ou com uma PTGO ≥ 200 mg/dL, não devem doar. Estas recomendações sobrepõem-se aos critérios de diagnóstico da DM e não contraindicam a doação por indivíduos com hiperglicemias intermédias. Davis et al., propõem que todos os dadores potenciais devem ser avaliados para a glicemia em jejum e sempre que esta estiver alterada, ou exista história positiva de DM num familiar em primeiro grau, diabetes gestacional, descendência macrossómica, PA $>140/90$ mmHg, triglicédeos em jejum ≥ 250 mg/dL, IMC >30 kg/m² ou HDL ≤ 35 mg/dL, ou se o dador tiver <40 anos e um familiar em segundo grau com DM, deve ser realizada uma PTGO (14). Este teste tem maior sensibilidade para identificar os indivíduos com glicemias em jejum normais, mas já com algum grau de anomalia no metabolismo da glicose.

O estudo de Mendelbrot et al., mostra que em 2007 havia mais centros de transplantação nos EUA a rastrear os dadores potenciais com PTGO, comparativamente aos dados de 1995, denotando uma preocupação crescente com o risco de DM no futuro. Neste estudo, 67% dos centros de transplantação dos EUA excluía os dadores com aumento da glicemia em jejum. Trinta e sete por cento, excluía o dador potencial quando este apresentava uma glicemia em jejum >100 mg/dL, enquanto 5% dos centros utilizava como critério, uma glicemia em jejum >120 mg/dL.

Actualmente existe alguma evidência que os DV com hiperglicemia intermédia não têm diminuição da sobrevida ou risco aumentado de DM e complicações associadas. Contudo, são necessários estudos que avaliem os efeitos a longo-prazo e que utilizem grupos de controlo com indivíduos comparáveis aos dadores, para que os resultados possam ser generalizados.

O problema da obesidade

Um dos aspectos demográficos mais preocupantes é o aumento da prevalência da obesidade, definida como um IMC ≥ 30 kg/m² (24, 42). O aumento do IMC tem sido associado ao risco de proteinúria e glomeruloesclerose segmentar e focal, sendo que a função renal também pode ser indirectamente prejudicada pelo aumento associado de DM, HTA e síndrome metabólica (43).

No programa de transplante renal da Mayo Clinic, 29,3% dos potenciais dadores têm um IMC >30 kg/m², sendo que este aumento do IMC é acompanhado pelo aumento da prevalência da síndrome metabólica e pela diminuição da tolerância à glicose oral (44). É por isso razoável considerar, que alguns indivíduos que hoje se apresentam como potenciais dadores, possam vir a desenvolver DM e tenham risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares e renais no futuro.

Num estudo epidemiológico, avaliaram-se medidas antropométricas e o estilo de vida dos participantes, verificando-se que um IMC ≥ 30 kg/m² nos homens e um IMC ≥ 35 kg/m² nas mulheres, está associado ao aumento de 3 e 4 vezes respectivamente, do risco de desenvolver *doença renal crónica* (DRC) (45).

Praga et al. (46), num estudo transversal com 73 doentes nefrectomizados, verificaram que 20 desenvolveram proteinúria ($3,4 \pm 3,1$ g/dia) em $10,1 \pm 6,1$ anos de seguimento. Destes,

13 desenvolveram insuficiência renal, $4,1 \pm 4,3$ anos após o aparecimento da proteinúria. A análise não mostrou diferenças significativas para as variáveis idade, sexo, função renal e PA no momento da nefrectomia, contudo os indivíduos que desenvolveram proteinúria tinham um IMC mais elevado do que aqueles que não desenvolveram ($31,6 \pm 5,6$ vs. $24,3 \pm 3,7$ kg/m², $P < 0,001$). Dos 14 indivíduos obesos no período pré-nefrectomia, 13 (92%) desenvolveram proteinúria e insuficiência renal. Em contraste, dos 59 indivíduos com IMC < 30 kg/m², apenas 7 (12%) desenvolveram estas complicações ($P < 0,001$).

Também no estudo de Ibrahim et al., foi encontrada uma relação positiva entre o IMC e o desenvolvimento de uma mTFG < 60 mL/min/1,73m², após a doação renal (47).

Noutro estudo, a análise da biópsia renal dos dadores com IMC ≥ 30 kg/m², mostrou que estes apresentavam uma área de superfície glomerular maior, comparativamente aos dadores não obesos ($P = 0,017$), sendo que este parâmetro se correlacionou com a microalbuminúria (48).

Um estudo recente, mostrou que os DV obesos não apresentam um risco aumentado de diminuição da função renal, comparativamente aos dadores não obesos, durante um seguimento médio de 11 anos. Os autores sugeriram que o aumento da incidência de HTA e outras doenças cardiovasculares é devido à obesidade, e não à nefrectomia (49).

As orientações do Fórum de Amesterdão recomendam que todos os dadores potenciais sejam avaliados para o IMC, assim como para comorbilidades associadas à obesidade, como a microalbuminúria, doença cardiovascular, PTGO, dislipidemia, apneia do sono e doença hepática. Segundo as mesmas recomendações, devem ser excluídos os dadores potenciais com IMC > 35 kg/m², principalmente se existirem outras comorbilidades, e os dadores potenciais obesos são aconselhados a perder peso antes da doação.

Apesar da obesidade estar associada a doença renal, também existe alguma evidência que os dadores obesos não têm um risco aumentado de diminuição da função renal comparativamente aos dadores não-obesos. Em 2007, 52% dos centros de transplantação nos EUA utilizavam um valor de exclusão de IMC > 35 kg/m², enquanto, apenas 10% excluía os dadores potenciais com IMC > 30 kg/m².

O problema da hipertensão arterial

A HTA incontrolável ou a história de hipertensão com evidência de lesão de órgãos alvo, constitui contraindicação absoluta para a doação, mas o risco preciso dos dadores com HTA *borderline*, ou daqueles com história familiar de HTA, não está bem definido (24). Uma consideração sobre o tema é que os valores da PA são diferentes consoante a técnica utilizada na sua medição. Segundo Ozdemir et al., num estudo realizado com 126 DV potenciais, verificou-se que a sensibilidade da *monitorização em ambulatório da pressão arterial* (MAPA) é superior à medição da PA no consultório (50).

Tsinalis et al. procuraram quantificar a variação da PA após a doação e verificaram que um ano após a nefrectomia, a PAS e a PAD tinha baixado respectivamente, 5 e 6 mmHg, nos dadores hipertensos comparativamente aos dadores normotensos (15). Neste estudo, não foi observado aumento da albuminúria ou creatinina nos dadores hipertensos um ano após a nefrectomia.

Baseando-se em alguma evidência que apoia que os dadores caucasianos com HTA essencial possuem um risco baixo de progressão para DRC, Textor et al., criaram um programa de aceitação de dadores hipertensos, desde que a função renal fosse normal e não houvesse proteinúria (51). A PA foi avaliada no período pré-doação e 6 a 12 meses após a nefrectomia, através dos métodos oscilométrico e MAPA. Também foi medida a TFG por iotalamato, a proteinúria e microalbuminúria. Após um período médio de 282 dias após a nefrectomia, a PA dos dadores hipertensos diminuiu, quer com tratamento farmacológico ou não farmacológico, comparativamente ao período pré-doação ($132\pm 2/80\pm 1$ mmHg vs. $142\pm 3/85\pm 2$ mmHg, $P<0,01$). Os dadores hipertensos neste estudo eram mais velhos do que os normotensos (53,4 vs. 41,4 anos) e apresentavam uma TFG inferior após a doação (61 ± 2 vs. 68 ± 1 mL/min/1,73m²), mas não se verificou nenhum efeito independente da PA sobre a TFG, após a correcção dos valores para a idade. Também não se verificou diferenças entre os dois grupos para a proteinúria e microalbuminúria após a doação.

É necessário considerar que o risco de HTA nos primeiros anos após a nefrectomia provavelmente é baixo, não permitindo a extrapolação para períodos mais longos e o risco de um pequeno grupo de dadores caucasianos não pode ser generalizado para outros grupos de DV (22). Noutro estudo, em que o tempo médio de seguimento pós-doação foi de 12 anos,

verificou-se que 38% dos dadores eram hipertensos, contudo, a prevalência ajustada para a idade não se mostrou superior à da população em geral (52).

Não existe actualmente evidência científica que permita alterar as recomendações do Fórum de Amesterdão, sendo sensato excluir os dadores potenciais hipertensos. Contudo, em certos indivíduos selecionados, como dadores caucasianos com hipertensão facilmente controlada, que apresentem uma TFG adequada e sem evidência de lesão renal, parece não haver risco aumentado de doença renal ou agravamento da HTA, comparativamente aos dadores normotensos.

Nos EUA, o critério da HTA para selecção dos dadores para transplante renal têm-se tornado progressivamente mais flexível (31). Nos EUA, 47% dos programas de transplantação excluem os indivíduos que estejam sob qualquer medicação anti-hipertensora, enquanto 41% dos programas excluem apenas os que fazem mais do que um fármaco anti-hipertensor.

O problema da proteinúria, hematúria e bacteriúria

A observação de uma alta prevalência de glomeruloesclerose em indivíduos com agenesia renal unilateral levantou a hipótese de que podem ocorrer alterações subclínicas no rim contralateral predispondo para a doença renal, mesmo na ausência de outros distúrbios patológicos, sugerindo que a lesão renal pode ocorrer secundariamente à nefrectomia (53).

Como a proteinúria é um sinal de doença renal, um indivíduo com proteinúria significativa e persistente não deve ser considerada como dador. Segundo o Fórum de Amesterdão, uma proteinúria superior a 300 mg, determinada em amostra de urina de 24h, representa uma contra-indicação para a doação. A proteinúria secundária ao exercício físico intenso pode ser facilmente excluída através da análise de amostras de urina repetidas (54).

Num estudo com DV com uma *razão albumina:creatinina* (RAC) >10 mg/mmol pré-doação (o NICE define proteinúria como RAC >30 mg/mmol (55)), verificou-se que um ano após a nefrectomia, os dadores mantinham uma PA abaixo dos 140/90 mmHg e não apresentavam sinais de lesão renal (15). Também a avaliação da TFG com a inulina, não mostrou diferenças entre o grupo que apresentava proteinúria e o grupo que não apresentava proteinúria, no período pré-doação.

Atualmente, não existem dados consistentes que apoiem a existência de uma relação contínua entre a proteinúria e a progressão para DRC nos DV, parecendo necessário estudar a prevalência de proteinúria nesta população e especialmente o seu potencial como marcador de prognóstico da função renal (10). Considerando os dados disponíveis, não parece razoável selecionar como dadores, os indivíduos que apresentem uma proteinúria >300mg em amostra de urina de 24h.

Recentemente verificou-se num estudo israelita, com um seguimento médio de 21,88 anos, que a hematúria microscópica isolada e persistente em indivíduos com 16-25 anos, estava associada a uma taxa baixa, mas aumentada, de progressão para DRT, comparativamente aos indivíduos que não apresentavam hematúria (0,7% vs. 0,045%; HR 18,5; IC 95% 13,1-28,9) (56).

Segundo as recomendações do Fórum de Amesterdão, a microhematúria definida como a presença de >3-5 eritrócitos no sedimento urinário por campo de grande ampliação, pode não ser uma contraindicação para a doação, no entanto, estes indivíduos não devem ser seleccionados sem uma citologia urinária e uma avaliação urológica completa. Quando é excluído cancro e nefrolitíase, pode ser indicada a realização de biópsia renal para a exclusão de doença glomerular. A urina do dador deve ser estéril e a bacteriúria assintomática deve ser tratada antes da doação. A piúria constitui uma contraindicação, devendo ser despistada a tuberculose renal e doença neoplásica.

O problema da nefrolitíase

A recorrência da nefrolitíase após a doação constitui uma preocupação importante na transplantação renal, pelo risco de provocar obstrução do rim único e contribuir para a evolução para DRC.

Num estudo, foram comparados 115 indivíduos nefrectomizados com 3.151 indivíduos com os dois rins, para avaliar se a nefrectomia pode acelerar a perda da TFG com a idade e agravar a doença litiásica (57). A recorrência de cálculos urinários foi mais baixa nos doentes nefrectomizados do que no grupo de controlo, tendo-se verificado novos casos em 16 indivíduos (14%) durante um seguimento médio de 7 anos. Neste estudo, a nefrectomia pareceu não agravar a doença litiásica e uma vez que estes doentes tendem a procurar cuidados médicos mais rapidamente do que indivíduos não nefrectomizados, a incidência de nefrolitíase pode ser ainda mais baixa. Mas é difícil avaliar o risco de recorrência após um episódio de litíase urinária,

e quanto mais novo for o DV, maior o tempo disponível para os factores de risco actuarem e maior a probabilidade de recorrência. Neste estudo, as nefrectomias foram secundárias a outras causas para além da doação renal, o que torna difícil a generalização dos resultados.

Segundo Caposale et al., a ausência de avaliação ultrassonográfica antes da nefrectomia, provavelmente subestima a incidência real deste problema, que de acordo com a experiência dos autores é de 0,64%, similar à incidência de cálculos urinários assintomáticos na população geral (0,4%). A avaliação regular, é também importante nos receptores, pela alteração das características de apresentação clínica da litíase provocadas pela deservação do ureter (58).

Segundo as recomendações do Fórum de Amesterdão, um dador potencial assintomático pode ser considerado para doação se tiver uma avaliação metabólica negativa ou se apresentar um cálculo único com tamanho <1,5 cm, ou um cálculo que seja removível durante a cirurgia. Um DV potencial que apresente litíase múltipla bilateral, nefrocalcinose, cálculos de estruvite ou de cistina, ou doença metabólica, não deve doar.

No estudo de Mandelbrot et al., apenas 23% dos programas de transplantação nos EUA excluem indivíduos com história de nefrolitíase (31), sendo que a necessidade de aumentar a disponibilidade de órgãos para transplante e o risco baixo de recorrência nos dadores, constituem as principais razões para a selecção destes indivíduos (59). O risco de recorrência nos indivíduos com história de nefrolitíase ainda não se encontra bem definido, sendo necessária a realização de estudos longitudinais que avaliem a recorrência da doença litiásica em dadores renais.

A raça do dador

Um ponto importante no aconselhamento dos potenciais DV é o risco diferencial que pode existir entre indivíduos de raças diferentes. Um estudo analisou os resultados de 103 dadores afro-americanos em dois centros de transplantação entre 1993 e 2006, e comparou-os com um grupo de 235 afro-americanos não-dadores, seleccionados dos participantes saudáveis no *Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)* (60). O risco de HTA foi maior no grupo de dadores (40,8% vs. 17,9%, $P < 0,001$), o que enfatiza a importância do seguimento mais apertado destes indivíduos.

Numa análise de 4.650 indivíduos que doaram entre 1987 e 2007, verificou-se que os dadores de raça negra apresentavam um risco aumentado de desenvolver HTA (HR 1,52; IC 95% 1,23-1,88), DM com necessidade de iniciar terapêutica (HR 2,31; IC 95% 1,33-3,98), e DRC (HR 2,32; IC 95% 1,48-3,62), comparativamente aos dadores brancos (61).

As diferenças raciais nos resultados podem ser devidas em parte a factores genéticos, como polimorfismos nos genes APOL1, que aumentam o risco de DRCT e são mais prevalentes nos descendentes africanos. Alguns autores defendem que os dadores afro-americanos devem ser rastreados para a presença destes polimorfismos (62).

O problema da existência de antecedentes de doença maligna

Uma história prévia de cancro constitui habitualmente factor de exclusão do dador potencial, contudo pode ser aceitável se o tratamento do cancro não diminuir a reserva renal, não colocar o dador em risco de DRT e não aumentar o risco cirúrgico da nefrectomia (24). Quando o cancro é potencialmente curável e o risco de transmissão ao receptor é virtualmente excluído, como pode ser no cancro do cólon (Dukes A há >5 anos), cancro da pele do tipo não-melanoma, ou carcinoma do colo do útero *in situ*, a doação pode ser possível.

O problema das doenças hereditárias

Os doentes com nefropatias hereditárias como a *doença renal poliquística autossómica dominante* (DRPAD), doença de Fabry, nefropatia IgA hereditária e síndrome de Alport, podem progredir para DRT. A transplantação de um DV com parentesco ao receptor não é contraindicada na maioria das nefropatias com modo de transmissão autossómico recessivo, como por exemplo a doença renal poliquística autossómica recessiva e a cistinose. No caso de doenças autossómicas dominantes, como a DRPAD, a doença no dador deve ser excluída por métodos imagiológicos e/ou testes genéticos. O DV potencial com parentesco ao doente com a síndrome de Alport deve ser cuidadosamente avaliado para a presença de microhematúria e microalbuminúria. Mães e irmãs heterozigóticas de homens afectados, devem ser informadas quanto ao aumento do risco a longo-prazo, de insuficiência renal associada à doação. Num estudo de Gross et al. analisou-se os resultados a longo-prazo de seis mães heterozigóticas com microhematúria que doaram um rim aos seus filhos com síndrome de Alport. Três das mulheres desenvolveram HTA de novo e duas desenvolveram proteinúria durante um seguimento de 6,7 anos, sendo que a função renal diminuiu significativamente em todas as dadoras (63). Kido et

al. mostraram que os dadores com história familiar de nefropatia IgA hereditária ou síndrome de Alport, têm um RR de 3,46 (P=0,01) de progredir para hematúria persistente (64).

Assim, na avaliação de um DV potencial, deve-se considerar a existência de doenças renais hereditárias, principalmente quando o dador é familiar do receptor. A existência de história familiar de doença renal e de manifestações extra-renais, como distúrbios auditivos e visuais, constituem informação de extrema importância no processo de selecção dos dadores.

O problema da variabilidade anatómica

Existem alterações do parênquima e da vasculatura renal que contraindicam a doação renal (65). Relativamente às primeiras, constituem contraindicação à doação a atrofia unilateral significativa, o rim em ferradura, a presença de dois ou mais quistos em cada rim, de quistos complexos ou septados ou de angiomiolipomas. Também a presença de doença aterosclerótica significativa nos vasos renais ou de displasia fibromuscular são contraindicação.

A avaliação pré-doação com tomografia computadorizada de multidetectores (TC-MD) constitui o *gold standard*, tendo substituído a arteriografia e urografia intravenosa. O TC-MD permite a avaliação dos vasos renais, da estrutura do ureter, do parênquima renal, da doença quística, litíase e variantes anatómicas das estruturas adjacentes. É também possível medir o volume do rim, o que constitui um índice mais sensível do tamanho renal do que a medição do comprimento por ecografia.

O problema das doenças psiquiátricas

A decisão de doar um órgão pode depender de factores de personalidade, relacionados com a relação com o dador, perturbações do humor e outros problemas psiquiátricos (66). Apesar da importância crescente da avaliação psicológica e psiquiátrica dos DV, não existe consenso sobre como deve decorrer. Mori et al. apresentaram a *Structured Interview for Renal Transplantation*, para auxiliar os clínicos durante a avaliação (67). O principal objectivo deste instrumento é avaliar o consentimento informado, a estabilidade psicológica e emocional, identificação de alguma psicopatologia e clarificação de informações que possam interferir com a decisão de doar.

Num estudo com 42 DV com doença psiquiátrica não se verificou agudização da doença de base até 6 meses de seguimento (68). Também não foi identificado nenhum problema associado à nefrectomia, como não se verificou nenhuma circunstância que levasse ao reinternamento e reintervenção cirúrgica. Alguns doentes foram seguidos durante 12 anos, reportando um bom estado de saúde geral e um alto nível de satisfação com a sua decisão de doar. Os autores não encontraram nenhuma razão para a exclusão *a priori* de candidatos com doença psiquiátrica, que esteja em remissão ou se encontre estabilizada.

Segundo Lopes et al., as contra-indicações psicológicas e psiquiátricas absolutas para o transplante podem ser difíceis de estabelecer e devem resultar sempre de uma avaliação individualizada. Devido à subjectividade e risco inerentes, as decisões devem ser tomadas por toda a equipa de transplantação (69).

Riscos a curto-prazo dos dadores vivos complexos de rim

Os riscos dos DV a curto-prazo relacionam-se em grande parte com a nefrectomia, sendo a mortalidade reduzida e idêntica entre as técnicas laparoscópica e a cirurgia aberta (14).

Num estudo com 80.347 DV nos EUA, entre 1994 e 2009, verificou-se 25 mortes nos 90 dias seguintes à nefrectomia, o que se traduz uma mortalidade peri-cirúrgica de 3,1 por 10.000 dadores (70). Apesar das variações nos critérios de selecção e nas práticas cirúrgicas, a mortalidade tem permanecido inalterada nos últimos 15 anos. No mesmo estudo, verificou-se que a mortalidade peri-cirúrgica foi maior nos homens do que nas mulheres (5,1 vs. 1,7 por 10.000 dadores; $P=0,007$), nos dadores de raça negra, comparativamente aos brancos e hispânicos (7,6 vs. 2,6 vs. 2,0 por 10.000 dadores; $P=0,04$) e nos dadores hipertensos comparativamente aos normotensos (36,7 vs. 1,3 por 10.000 dadores, $P<0,001$).

Noutro estudo, comparou-se os resultados da nefrectomia laparoscópica entre um grupo de DV não-obesos (IMC médio de 24,3 kg/m²) e um grupo de DV com IMC > 35kg/m² (IMC médio de 39,3 kg/m²). Apesar do procedimento ser de maior dificuldade no grupo dos dadores obesos, a morbilidade peri e pós-cirúrgica foi semelhante nos dois grupos (71). Deve ser considerado que a curva de aprendizagem da técnica laparoscópica é importante na interpretação destes resultados, sendo que a taxa de complicações relaciona-se inversamente com a experiência do cirurgião (72).

No estudo de Heimbach et al., os dadores com IMC ≥ 35 kg/m², apresentaram tempos cirúrgicos mais longos, maior número de complicações peri-cirúrgicas *minor*, mas uma taxa de complicações *major* e duração do internamento idênticas aos dadores com IMC <25kg/m² (73).

Young et al., por sua vez, não encontraram diferenças significativas nos resultados peri-cirúrgicos para as variáveis tempo cirúrgico, perdas hemáticas e duração do internamento, quando os DV foram comparados em função da idade (15). Quando compararam as mesmas variáveis, mas em função do IMC, as diferenças foram estatisticamente significativas favorecendo os dadores não-obesos, contudo, não apresentaram relevância clínica.

A incidência destas complicações não é consensual, e a maioria dos dados resultaram de pequenos estudos que não utilizam critérios uniformes na definição das complicações.

Riscos a longo-prazo dos dadores vivos complexos de rim

Neste momento é difícil estimar a mortalidade e o risco dos DVC desenvolverem DRC, pela escassez de trabalhos que analisem o seguimento a longo-prazo destes dadores. Existem contudo, vários estudos que abordam os resultados a longo-prazo dos DV sem comorbilidades, o que permite fazer algumas inferências para a população de DVC, mas sem esquecer as profundas limitações na generalização desses resultados.

Num estudo sueco com 430 dadores, verificou-se que após 20 anos de seguimento, os DV apresentaram uma sobrevida 29% superior à da população em geral (74). Garg et al., compararam os resultados de 1.278 DV, com 6.359 adultos saudáveis, e não encontraram diferenças na mortalidade entre os dois grupos (1,3% vs. 1,7%; HR 0,7, IC 95% 0,4-1,2) (75). Nos estudos de Ibrahim et al., e Segev et al., foram obtidos resultados concordantes (47, 70).

Estes estudos não mostram um aumento na mortalidade a longo-prazo dos DV. Contudo, importa referir que estes trabalhos analisam DV sem comorbilidades que são comparados com grupos de controlo constituídos a partir de estudos epidemiológicos da população geral. Os dadores são submetidos a uma avaliação médica criteriosa, constituindo uma população altamente selecionada e provavelmente mais saudável do que a população geral.

Um estudo mais recente comparou a mortalidade de um grupo de DV, com um grupo de indivíduos considerados elegíveis para doarem um rim (13). Foram analisados retrospectivamente 1.901 dadores entre 1963 e 2007, com uma mediana de seguimento de 15,1 anos, que foram comparados com um grupo de 32.621 indivíduos, selecionados de um estudo populacional realizado na Noruega entre 1984 e 1987 (HUNT I), com uma mediana de seguimento de 24,9 anos. Na constituição do grupo de controle, foram excluídos os indivíduos com PA >140/90 mmHg, com IMC >30 kg/m² e que utilizassem qualquer medicação anti-hipertensora ou antidiabética. Neste estudo, verificou-se um aumento no risco de todas as causas de morte de 1,30 (P=0,001) no grupo dos dadores e verificou-se uma divergência das curvas de sobrevivência, a partir de 15 anos após a nefrectomia. Os resultados deste estudo levantam a hipótese de que se a sobrevida de um DV sem comorbilidades é inferior à de um indivíduo não dador com as mesmas características clínicas. É legítimo considerar que o mesmo efeito possa ser observado nos DVC e que possa ser ainda mais pronunciado.

Também, após a remoção de 50% da massa renal, ocorre hipertrofia compensatória e a função renal recupera para aproximadamente 70% do valor anterior à doação, em 10-14 dias após a nefrectomia (76), atingindo cerca de 75-85% do valor pré-nefrectomia a longo-prazo (52, 77). Contudo, este mecanismo de compensação é menos eficiente nos sujeitos mais velhos (78, 79).

No estudo de Mjoen et al. (13), o risco de desenvolver DRT foi maior no grupo de dadores (HR 11,38; $P < 0,001$). Mas neste estudo, 80% dos dadores eram familiares em primeiro grau dos receptores e uma vez que a maioria dos casos de DRT se deveu a doenças imunológicas, é possível que o aumento possa ter sido devido a factores imunológicos determinados geneticamente, mais do que à própria nefrectomia.

No estudo de Segev et al., a prevalência de DRT foi de 30,8 por 10.000 dadores, comparativamente a 3,9 por 10.000 indivíduos do grupo de controlo ($P < 0,001$) (70). Neste estudo, os participantes do grupo de controlo foram utilizados como múltiplos controlos, e 66% dos dadores eram biologicamente relacionados com os receptores.

Como se verificou na avaliação da mortalidade dos DVC, também na avaliação do risco de DRT não foram encontradas séries publicadas que avaliassem os resultados destes dadores, e os estudos existentes para os DV sem comorbilidades, apresentam falhas metodológicas importantes. Em primeiro lugar, a população geral não é um bom grupo de controlo, uma vez que os dadores potenciais são rigorosamente rastreados para comorbilidades e factores de risco para doença renal, sendo à partida um grupo mais saudável do que a população geral. E em segundo lugar, o seguimento raramente é longo o suficiente para avaliar o risco a longo prazo de DRT.

A importância do seguimento dos dadores vivos e da criação de sistemas de registo de informação

A importância da implementação de meios e protocolos de seguimento dos DV a longo-prazo, levou a que o *Living Donor Committee* da OPTN/UNOS desenvolvesse recomendações, derivadas das práticas realizadas pelos programas de transplantação com mais experiência, com o objectivo de partilhar o seu *know how* com o resto da comunidade (80). De seguida são referidos alguns pontos, considerados importantes na prática dos centros de transplantação renal.

É importante desenvolver uma cultura organizacional baseada na segurança e resultados positivos dos DV, a criação de consultas dedicadas ao seguimento e a promoção do registo dos resultados dos dadores após a doação. Se possível, pode ser útil dedicar um ou mais profissionais ao acompanhamento dos cuidados pós-doação e ao preenchimento dos registos de seguimento. Um aspecto importante, refere-se à articulação com os serviços de cuidados de saúde primários e a formação dos médicos de família sobre os riscos da nefrectomia, da necessidade dos dadores serem avaliados regularmente, dos momentos para realizar as avaliações e quais os meios complementares de diagnóstico adequados a esse seguimento. Seria importante promover o seguimento dos DV, não apenas durante os primeiros meses após a nefrectomia, mas ao longo de toda a vida.

Um sistema de registo dos resultados, que permitisse o *input* de dados pelo especialista do centro de transplantação e pelo médico de família, poderia permitir o registo mais frequente de informação e a análise da evolução destes indivíduos ao longo da vida. A isenção dos DV nas consultas de seguimento pós-doação e o eventual apoio financeiro nas despesas de deslocação, podem promover o envolvimento do utente no processo de avaliação e diminuir o número de dadores perdidos no seguimento. A possibilidade do dador ter liberdade na escolha do local onde deseja ser seguido, também promoveria a adesão ao plano de seguimento. Os canais de comunicação entre os profissionais de saúde responsáveis pelo acompanhamento e entre estes e o dador, são também importantes. Canais de comunicação eficientes, servem por exemplo, para informar os dadores das visitas agendadas e partilhar informações do interesse deste, facilitando o seu envolvimento em todo o processo de seguimento.

Assim, neste momento, uma das medidas mais urgentes a ser implementada pela comunidade de transplantação renal é a criação de sistemas de registo que permitam o seguimento e monitorização dos resultados obtidos a longo-prazo pelos DV e pelos DVC, de modo a que essa informação possa ser integrada e possam ser feitas análises longitudinais e multicêntricas, que permitam a obtenção de dados mais sólidos e generalizáveis às várias subpopulações de DVC potenciais (81).

Conclusão

Os centros de transplantação e os seus profissionais podem ter motivações fortes e compreensíveis para aceitar os DVC, por existir uma responsabilidade com os doentes renais terminais e para manter um volume de transplantação adequado, considerado como uma referência de qualidade do centro. Os DVC são uma realidade cada vez mais comum no tratamento da DRC, contudo a disponibilidade limitada de informação sobre os riscos potenciais, continua a ser o problema ético fundamental na aceitação destes dadores. Neste trabalho fez-se uma revisão da informação disponível sobre o seguimento dos DVC.

Actualmente existe evidência da segurança da utilização de DV com >60 anos de idade. Apesar da TFG obtida com um enxerto de um dador com estas características, ser habitualmente menor e da taxa de falência a longo-prazo ser maior, esses enxertos podem fornecer a função renal necessária para o receptor devidamente seleccionado, sem prejuízo do dador. Quanto ao estabelecimento de um limite da TFG mínima para a doação, apesar da escassez de estudos com dadores com TFG pré-doação <80 mL/min, o facto da função renal decrescer com a idade, leva a que seja sensato utilizar esse valor de exclusão. Também, apesar da maioria dos centros de transplantação excluir os dadores potenciais com anomalias da glicemia em jejum, existe alguma evidência que os DV com alterações da PTGO não apresentam menor sobrevida aos 20 anos após a nefrectomia, quando comparados com os DV sem alterações da PTGO. Apesar de haver um estudo que mostra que os DV obesos não têm risco aumentado de perda de função renal comparativamente aos DV não obesos, a maioria dos estudos associa a obesidade ao aumento do risco de lesão renal, de DRC e de complicações cirúrgicas. Relativamente à utilização de DV hipertensos, há estudos que apoiam que os dadores com HTA facilmente controlada, sem comorbilidades associadas, não apresentam risco aumentado de agravamento da TA, diminuição da TFG ou incidência da lesão renal. Contudo, existem algumas séries que mostram que o aumento do risco de desenvolvimento de HTA e DRC nos dadores de raça negra e hispânicos, comparativamente aos brancos, alertando para a necessidade de um acompanhamento mais apertado destes dadores. Continua a não existir evidência que apoie a selecção de DV com proteinúria, por se tratar de um marcador de patologia glomerular e doença renal. Também a hematúria foi associada a um aumento na incidência de DRT, e um DV potencial com hematúria não deve ser seleccionado sem um estudo citológico, avaliação do sistema urinário e biópsia renal negativas. Nos DV com litíase urinária, a recorrência da doença pode não ser mais elevada do que na população geral, contudo, cálculos múltiplos bilaterais,

nefrocalcinose, cálculos de estruvite, cistina e doenças sistêmicas, são contraindicações absolutas.

Ao longo do trabalho foram referidos vários estudos sobre os resultados obtidos com os DVC e a principal fragilidade da maioria dos desenhos experimentais, é a inexistência de resultados de estudos longitudinais com seguimento a longo-prazo, para avaliar a emergência de possíveis efeitos que se manifestem vários anos após a doação. Assim, uma das medidas mais urgentes, a implementar pela comunidade de transplantação, é a criação de sistemas de registo e de protocolos de seguimento a longo-prazo, que permitam a articulação eficaz entre os vários profissionais de saúde que acompanham os DV, e a produção de evidência científica.

Bibliografia

1. Gopalakrishnan G, Gourabathini SP. Marginal kidney donor. Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India. 2007;23(3):286-93.
2. Audard V, Matignon M, Dahan K, Lang P, Grimbert P. Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2008;21(1):11-7.
3. Chkhotua A. Paired kidney donation: outcomes, limitations, and future perspectives. Transplantation proceedings. 2012;44(6):1790-2.
4. Ferrer F, Mota A, Alves R, Bastos C, Macario F, Figueiredo A, et al. Renal transplantation with expanded criteria donors: the experience of one Portuguese center. Transplantation proceedings. 2009;41(3):791-3.
5. Gaston RS. Improving access to renal transplantation. Seminars in dialysis. 2005;18(6):482-6.
6. O'Connor KJ, Delmonico FL. Increasing the supply of kidneys for transplantation. Seminars in dialysis. 2005;18(6):460-2.
7. Mange KC, Weir MR. Preemptive renal transplantation: why not? American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2003;3(11):1336-40.
8. Meier-Kriesche H, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Arndorfer JA, et al. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. Transplantation proceedings. 2001;33(1-2):1204-6.
9. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2013;13 Suppl 1:11-46.
10. Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, Cavalier E, Detry O, Squifflet JP, et al. Outcome of the living kidney donor. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012;27(1):41-50.
11. Transplantação ApoSdSe. [cited 2014 17 de Abril]. Available from: <http://www.asst.min-saude.pt/SiteCollectionDocuments/ColheitaeTransplantacao2011.pdf>.
12. Chandraker A, Milford E, Sayegh M. In: Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, editors. Harrison Principles of Internal Medicine. 2. 18 ed: McGraw-Hill; 2012.

13. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney international*. 2013.
14. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(7):2098-110.
15. Young A, Storsley L, Garg AX, Treleaven D, Nguan CY, Cuerden MS, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(9):1878-90.
16. Niemi M, Mandelbrot DA. The Outcomes of Living Kidney Donation from Medically Complex Donors: Implications for the Donor and the Recipient. *Current transplantation reports*. 2014;1(1):1-9.
17. Steiner RW. Risk appreciation for living kidney donors: another new subspecialty? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(5):694-7.
18. Kumar A, Das SK, Srivastava A. Expanding the living related donor pool in renal transplantation: use of marginal donors. *Transplantation proceedings*. 2003;35(1):28-9.
19. Matas AJ. Transplantation using marginal living donors. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(2):353-5.
20. Serur D, Charlton M. Expanded criteria living donors: how far can we go? *Progress in transplantation*. 2012;22(2):129-32; quiz 33.
21. Iordanous Y, Seymour N, Young A, Johnson J, Iansavichus AV, Cuerden MS, et al. Recipient outcomes for expanded criteria living kidney donors: the disconnect between current evidence and practice. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(7):1558-73.
22. Reese PP, Caplan AL, Kesselheim AS, Bloom RD. Creating a medical, ethical, and legal framework for complex living kidney donors. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(6):1148-53.
23. Ethics Committee of the Transplantation S. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation*. 2004;78(4):491-2.
24. Delmonico F, Council of the Transplantation S. A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines. *Transplantation*. 2005;79(6 Suppl):S53-66.
25. Caliskan Y, Yildiz A. Evaluation of the medically complex living kidney donor. *Journal of transplantation*. 2012;2012:450471.

26. Reese PP, Feldman HI, McBride MA, Anderson K, Asch DA, Bloom RD. Substantial variation in the acceptance of medically complex live kidney donors across US renal transplant centers. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(10):2062-70.
27. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Karp SJ, Johnson SR, Hanto DW, Rodrigue JR. Practices and barriers in long-term living kidney donor follow-up: a survey of U.S. transplant centers. *Transplantation*. 2009;88(7):855-60.
28. Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JM, Montgomery RA, et al. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(12):2887-93.
29. Dols LF, Kok NF, Roodnat JI, Tran TC, Terkivatan T, Zuidema WC, et al. Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(4):737-42.
30. Steiner RW. 'Normal for now' or 'at future risk': a double standard for selecting young and older living kidney donors. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(4):737-41.
31. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K, et al. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(10):2333-43.
32. De La Vega LS, Torres A, Bohorquez HE, Heimbach JK, Gloor JM, Schwab TR, et al. Patient and graft outcomes from older living kidney donors are similar to those from younger donors despite lower GFR. *Kidney international*. 2004;66(4):1654-61.
33. Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R, et al. 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Annals of surgery*. 2001;234(2):149-64.
34. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine*. 2006;354(23):2473-83.
35. Pullman TN, Alving AS, Dern RJ, Landowne M. The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1954;44(2):320-32.

36. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *Journal Of Hypertension*. 1999;17(3):309-17.
37. Rodriguez-Iturbe B, Herrera J, Marin C, Manalich R. Tubular stress test detects subclinical reduction in renal functioning mass. *Kidney international*. 2001;59(3):1094-102.
38. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1985;33(4):278-85.
39. Norden G, Lennerling A, Nyberg G. Low absolute glomerular filtration rate in the living kidney donor: a risk factor for graft loss. *Transplantation*. 2000;70(9):1360-2.
40. Silveiro SP, Da Costa LA, Beck MO, Gross JL. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single- kidney type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1521-4.
41. Okamoto M, Suzuki T, Fujiki M, Nobori S, Ushigome H, Sakamoto S, et al. The consequences for live kidney donors with preexisting glucose intolerance without diabetic complication: analysis at a single Japanese center. *Transplantation*. 2010;89(11):1391-5.
42. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(8):763-78.
43. Chertow GM, Hsu CY, Johansen KL. The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(6):1501-2.
44. Textor S, Taler S. Expanding criteria for living kidney donors: what are the limits? *Transplantation reviews*. 2008;22(3):187-91.
45. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(6):1695-702.
46. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz-Gonzalez R, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney international*. 2000;58(5):2111-8.
47. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *The New England journal of medicine*. 2009;360(5):459-69.
48. Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP, Textor SC, Taler SJ, Prieto M, et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney international*. 2006;70(9):1636-41.
49. Tavakol MM, Vincenti FG, Assadi H, Frederick MJ, Tomlanovich SJ, Roberts JP, et al. Long-term renal function and cardiovascular disease risk in obese kidney donors. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(7):1230-8.

50. Ozdemir FN, Güz G, Sezer S, Arat Z, Haberal M. Ambulatory blood pressure monitoring in potential renal transplant donors. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication Of The European Dialysis And Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(7):1038-40.
51. Textor SC, Taler SJ, Driscoll N, Larson TS, Gloor J, Griffin M, et al. Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. *Transplantation*. 2004;78(2):276-82.
52. Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B, Tyden G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation*. 2001;72(3):444-9.
53. Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey RT. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1982;46(3):275-81.
54. Kher A, Mandelbrot DA. The living kidney donor evaluation: focus on renal issues. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(2):366-71.
55. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem*. 2009;46:205-17.
56. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(7):729-36.
57. Worcester E, Parks JH, Josephson MA, Thisted RA, Coe FL. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney international*. 2003;64(6):2204-13.
58. Capocasale E, Busi N, Mazzoni MP, Alessandri L, Sianesi M. Donor graft lithiasis in kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2002;34(4):1191-2.
59. Bhadauria RP, Ahlawat R, Kumar RV, Srinadh ES, Banerjee GK, Bhandari M. Donor-gifted allograft lithiasis: extracorporeal shockwave lithotripsy with over table module using the Lithostar Plus. *Urologia internationalis*. 1995;55(1):51-5.
60. Doshi MD, Goggins MO, Li L, Garg AX. Medical outcomes in African American live kidney donors: a matched cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(1):111-8.
61. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Saab G, Salvalaggio PR, Axelrod D, et al. Racial variation in medical outcomes among living kidney donors. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):724-32.

62. Lentine KL, Segev DL. Health outcomes among non-Caucasian living kidney donors: knowns and unknowns. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2013;26(9):853-64.
63. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(5):1626-30.
64. Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Persistent Glomerular Hematuria in Living Kidney Donors Confers a Risk of Progressive Kidney Disease in Donors After Heminephrectomy. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(7):1597-604.
65. Evaluation of Potential Living Kidney Donors. In: Kapur S, Afaneh C, Aull MJ, editors. *Current Concepts in Kidney Transplantation*: InTech; 2012.
66. Leo RJ, Smith BA, Mori DL. Guidelines for conducting a psychiatric evaluation of the unrelated kidney donor. *Psychosomatics*. 2003;44(6):452-60.
67. Mori DL, Gallagher P, Milne J. The Structured Interview for Renal Transplantation—SIRT. *Psychosomatics*. 2000;41(5):393-406.
68. Rowley AA, Hong BA, Martin S, Jones L, Vijayan A, Shenoy S, et al. Psychiatric disorders: are they an absolute contraindication to living donation? *Progress in transplantation*. 2009;19(2):128-31.
69. Psychosomatic Assessment and Integrative Care: 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine Lisboa, September 12–14, 2013. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2013;82(suppl 1)(Suppl. 1):1-134.
70. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(10):959-66.
71. Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ, Bartlett ST, Flowers JL, Jarrell B, et al. Laparoscopic nephrectomy in the markedly obese living renal donor. *Urology*. 2000;56(6):926-9.
72. Rawlins MC, Hefty TL, Brown SL, Biehl TR. Learning laparoscopic donor nephrectomy safely: a report on 100 cases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(5):531-4; discussion 4-5.
73. Heimbach JK, Taler SJ, Prieto M, Cosio FG, Textor SC, Kudva YC, et al. Obesity in living kidney donors: clinical characteristics and outcomes in the era of laparoscopic donor nephrectomy. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(5):1057-64.

74. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation*. 1997;64(7):976-8.
75. Garg AX, Prasad GV, Thiessen-Philbrook HR, Ping L, Melo M, Gibney EM, et al. Cardiovascular disease and hypertension risk in living kidney donors: an analysis of health administrative data in Ontario, Canada. *Transplantation*. 2008;86(3):399-406.
76. Pabico RC, McKenna BA, Freeman RB. Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. *Kidney international*. 1975;8(3):166-75.
77. Fehrman-Ekholm I, Kvarnstrom N, Softeland JM, Lennerling A, Rizell M, Oden A, et al. Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: a cross-sectional retrospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(7):2377-81.
78. Velosa JA, Offord KP, Schroeder DR. Effect of age, sex, and glomerular filtration rate on renal function outcome of living kidney donors. *Transplantation*. 1995;60(12):1618-21.
79. Mjoen G, Oyen O, Midtvedt K, Dahle DO, Norby G, Holdaas H. Age, gender, and body mass index are associated with renal function after kidney donation. *Clinical transplantation*. 2011;25(6):E579-83.
80. Cimmittee OULD. Guidance for Developing and Implementing Procedures to Collect Post-Donation Follow-up Data from Living Donors. 2012. p. 13.
81. Emara M, Ragheb A, Hassan A, Shoker A. Evidence for a need to mandate kidney transplant living donor registries. *Clinical transplantation*. 2008;22(5):525-31.

