



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

***A RELEVÂNCIA DO DADOR NA TRANSPLANTAÇÃO RENAL***

**NÚRIA SILVA JORGE**

**Aluna do 6.º ano da Faculdade de Medicina,**

**Universidade de Coimbra, Portugal**

**[nuriasjorge@gmail.com](mailto:nuriasjorge@gmail.com)**

## ÍNDICE

RESUMO .....	3
ABSTRACT .....	4
ABREVIATURAS .....	5
INTRODUÇÃO.....	7
MÉTODOS.....	10
RESULTADOS .....	11
DOENÇA RENAL CRÓNICA .....	11
DIÁLISE.....	16
TRANSPLANTE RENAL.....	18
Vantagens do transplante renal .....	23
DADOR CADÁVER .....	25
DADOR VIVO .....	29
Avaliação do dador.....	30
Nefrectomia do dador.....	39
Seguimento.....	43
Resultados e complicações da dádiva em vida.....	43
COMPARAÇÃO DADOR VIVO VS DADOR CADÁVER .....	46
Sobrevida do enxerto.....	46
Qualidade de vida.....	49
Despesas na saúde .....	50
Doença cardiovascular .....	50
Mortalidade .....	51
ESTRATÉGIAS PARA PROGRESSÃO DA TRANSPLANTAÇÃO RENAL .....	52
Dador Cadáver.....	52
Dador Vivo.....	55
CONCLUSÃO.....	59
AGRADECIMENTOS .....	61
BIBLIOGRAFIA .....	62

## **RESUMO**

A Doença Renal Crónica Terminal é uma patologia debilitante e de mortalidade elevada, cuja prevalência tem sofrido um aumento progressivo alarmante. A transplantação renal é a terapêutica de excelência na gestão desta patologia, suplantando a diálise tanto em qualidade de vida como em sobrevida.

O desenvolvimento deste campo terapêutico enfrenta actualmente vários desafios, sendo o principal o insuficiente número de doações renais para um número cada vez mais elevado de doentes. O alargamento dos critérios de doação e o desenvolvimento de procedimentos de transplantação está em crescendo, apesar de ainda insuficiente para colmatar as necessidades, implicando novos obstáculos a nível técnico, das características dos dadores, económico, legal e ético.

Neste contexto, procedeu-se à comparação de ambas as entidades fulcrais ao combate da escassez de órgãos: o dador vivo e o dador cadáver. Esta comparação realizou-se através da análise de fontes bibliográficas nacionais e internacionais com o intuito de descortinar os benefícios e desvantagens dos dois tipos de doação e a razão das disparidades e obstáculos das dádivas em diferentes centros.

Da revisão realizada destaca-se a dádiva em vida como fonte mais promissora para o progresso da transplantação renal, pela confirmação de melhores resultados quer a nível de qualidade e sobrevida do enxerto a longo prazo como de qualidade de vida dos doentes com insuficiência renal crónica terminal.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crónica, Transplantação Renal, Dador Cadáver, Dador Vivo

## **ABSTRACT**

The End Stage Kidney Disease is a debilitating and high mortality disease, whose prevalence has suffered an alarming and progressive increased. Kidney Transplantation is the therapy of excellence in the management of this pathology, supplanting dialysis in both quality of life and survival.

The development of this therapeutic field is currently facing many challenges, the main one being the insufficient number of kidney donations for a number increasingly high of patients. The expansion of donor criteria and the development of transplant procedures is growing, although still insufficient to meet the needs, implying new obstacles on donors, technical, economic, legal and ethical levels.

In this context, was made a comparison between both core entities to combat the organ shortage: the living donor and the deceased donor. This comparison was performed through the analysis of national and international literature sources in order to uncover the benefits and disadvantages of both types of donation and the reason of the disparities and obstacles of the grant in different centers.

The review carried out the living donation as the most promising source for the progress of renal transplantation, by the confirmation of better results both in long-term graft quality and survival as well as in the quality of life of patients with end stage kidney disease.

**Key Words:** Chronic Kidney Disease, Kidney Transplantation, Deceased Donor, Living Donor

## **ABREVIATURAS**

**BTS** – *British Transplantation Society*

**CD** – *Cluster of differentiation*

**CDE** – Critérios de Doação Expandidos

**DM** – Diabetes Mellitus

**DP** – Diálise Peritoneal

**DPA** – Diálise Peritoneal Automatizada

**DRC** – Doença Renal Crónica

**EAU** – *European Association of Urology*

**EVA** – Entidade de Verificação da Admissibilidade da Colheita para Transplante

**HAART** – *Highly Active Antiretroviral Therapy*

**HD** – Hemodiálise

**HLA** – *Human Leukocyte Antigen*

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**LESS** – Laparoendoscopia por acesso único

**MHC** – *Major Histocompatibility Complex*

**NLTD** – Nefrectomia laparoscópica transperitoneal do dador

**NLRD** – Nefrectomia laparoscópica retroperitoneal do dador

**OCDE** – *Organization for Economic Co-operation and Development*

**OPTN** – *Organ Procurement and Transplantation Network*

**PIB** – Produto Interno Bruto

**RENDA** – Registo Nacional de Não Dadores

**SIDA** – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

**TFG** – Taxa de Filtração Glomerular

**TMC** – Tratamento Médico Conservador

**TR** – Transplante Renal

**TSFR** – Tratamento Substitutivo da Função Renal

**UNOS** – *United Network for Organ Sharing*

**VHB** – Vírus da Hepatite B

**VHC** – Vírus da Hepatite C

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**WHO** – *World Health Organization*

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento socioeconómico teve repercussões positivas na saúde pública, favorecendo o aumento da esperança média de vida da população para valores pioneiros, que ronda em Portugal os 80,8 anos de vida<sup>1</sup>, e concomitantemente contribuiu para o envelhecimento populacional. Esta realidade alterou os padrões de morbilidade anteriormente característicos, relegando para segundo plano patologias de relevo, como as de causa infecciosa, e passando a doença crónica a destacar-se como principal causa de morbimortalidade dos países desenvolvidos.

A *World Health Organization* (WHO) demarca as doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças respiratórias crónicas e a diabetes, como os exemplos chave do impacto da doença crónica na sociedade actual. Não obstante a relação destas doenças com o envelhecimento populacional, outros factores de risco têm sido fortemente associados, nomeadamente o tabagismo, os maus hábitos alimentares, o sedentarismo e o abuso de álcool.<sup>1</sup> Na União Europeia a doença crónica como causa de morte permanece extremamente elevada, ascendendo aos 38 milhões de pessoas anualmente, estando em progressão, estimando-se que em Portugal englobe 86% do número total de mortes.<sup>2</sup>

A Doença Renal Crónica (DRC), apesar de ainda não apresentar níveis de atingimento equivalentes às patologias previamente referidas, é considerada um problema de saúde pública em expansão<sup>3</sup>, não só pelo incremento anual das suas taxas de incidência e prevalência, mas também pela associação a crescentes encargos para o Sistema Nacional de Saúde. A forma mais grave e incapacitante desta patologia é a DRC estadio 5 ou terminal, que apresenta em Portugal uma tendência de crescimento anual superior à média dos países da OCDE, não plenamente justificada, mas que se crê ter por base factores como a esperança média de vida, mencionada anteriormente,

acessibilidade e critérios da diálise, a transplantação de doentes cada vez mais idosos, o agravamento da prevalência de doenças como a diabetes ou a hipertensão arterial e o aumento da sobrevida associada a doenças cardiovasculares e neoplásicas.<sup>4</sup>

As modalidades terapêuticas da patologia em causa dividem-se em tratamento médico conservador e tratamento substitutivo renal, sendo que este último se divide em dois ramos: Diálise, que inclui a Hemodiálise e a Diálise Peritoneal, e Transplante renal. Considerando os mais recentes dados da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, estima-se que a prevalência de doentes em tratamento substitutivo renal seja de 1793,66 pmp, sendo que destes 60,69% se encontram em hemodiálise, 3,93% em diálise peritoneal e 35,38% realizaram transplante.<sup>5</sup>

Actualmente, a comunidade médico-científica é unânime no estabelecimento da transplantação renal como terapêutica substitutiva renal de excelência para o tratamento da DRC estadio 5, uma vez que comparativamente às restantes terapêuticas permite a obtenção de melhores resultados quer em sobrevida quer em qualidade de vida. Perante este facto, novos desafios têm vindo a ser impostos sendo o mais premente o insuficiente número de órgãos doados para um número cada vez mais elevado de doentes.

A terapêutica, que inicialmente recorria apenas a rins de doadores cadáveres, tem assim uma necessidade cada vez mais acrescida de doações de doadores vivos, não só pela necessidade numérica, mas também pela confirmação de melhores resultados a longo prazo.

O alargamento dos critérios de doação e o desenvolvimento na área da transplantação têm sido importantes alvos de atenção, apesar de ainda insuficientes para colmatar as necessidades, e implicam novos obstáculos em diversos prismas: médico,

económico, legal e ético. Esta realidade faz com que muitos centros, apesar de especializados, não consigam alcançar taxas de transplantação de dador vivo superiores às de dador cadáver.

É neste contexto que se propõe a comparação entre estas duas entidades essenciais à transplantação renal e, conseqüentemente, à qualidade de vida dos indivíduos com doença renal crónica terminal: o dador vivo e o dador cadáver.

## MÉTODOS

No dia 26 de Março de 2015, foi realizada pesquisa bibliográfica através dos artigos indexados na MEDLINE a partir das seguintes palavras-chave em combinação “kidney”, “transplantation”, “living”, “cadaveric” e “donors”. Duas novas pesquisas foram realizadas adicionalmente, em Setembro de 2015, utilizando as palavras-chave “living donor” e “deceased donor”, respectivamente. As pesquisas foram limitadas a artigos de língua inglesa e portuguesa, publicados desde 2000 até 2015, inclusive.

Paralelamente foram revistas as circulares normativas disponíveis no *website* da DGS relativas ao tema transplantação renal, assim como a legislação presente em Diário da República, e incluídas publicações no formato de livro da área da Medicina Interna. Foram analisadas as recomendações mais recentes sobre doação e transplantação renal disponíveis nos *websites* da *European Association of Urology* (EAU), *British Transplantation Society* (BTS), *United Network for Organ Sharing* (UNOS) e *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN).

O idioma e o ano de publicação foram os únicos critérios de inclusão/exclusão estabelecidos para a pesquisa de artigos. Com esta pesquisa foram seleccionados 50 artigos.

## **RESULTADOS**

### **DOENÇA RENAL CRÓNICA**

Para uma patologia ser considerada um problema de saúde pública tem de apresentar quatro critérios: alta carga de doença, distribuição desigual a nível populacional, evidência de que medidas preventivas a nível primário possam reduzir a carga da mesma e que estas medidas não se encontrem ainda implementadas.<sup>6</sup> A doença renal crónica (DRC) abarca todos estes critérios, sendo uma das patologias a realçar no panorama médico da actualidade.

A DRC é uma doença progressiva, definida pela presença de anomalias estruturais ou funcionais do rim num período superior a 3 meses, com implicações na saúde. Os indicadores de anomalia renal englobam a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), a valores inferiores a  $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , e/ou a presença de marcadores de lesão renal, que por sua vez incluem a albuminúria, anomalias do sedimento urinário, alterações electrolíticas devido a doenças tubulares, anomalias histológicas, alterações estruturais detectadas imagiologicamente e história prévia de transplantação renal.<sup>7</sup>

Contemporaneamente, a principal etiologia da DRC, constituindo 45% dos casos diagnosticados, é a Diabetes Mellitus. A percentagem de doentes que não apresenta nefropatia diabética tem como possíveis causas a hipertensão arterial, em 33% dos casos, as glomerulonefrites, a doença poliquística autossómica dominante, a uropatia obstrutiva e a lesão sequelar devida a episódios prévios de insuficiência renal aguda.<sup>8</sup> Os indivíduos que apresentem patologias ou características, como idade avançada ou exposição a factores ambientais de relevo, que lhes proporcionem um risco superior de desenvolver DRC devem ser rastreados, através da medição da tensão arterial, da

albuminúria e da creatinina sérica, para cálculo da TFG, mesmo quando assintomáticos.<sup>7</sup>

A patologia em causa é avaliada em gravidade e classificada em estadios através da TFG, sendo o plano de acção aplicado consoante o valor da mesma. Actualmente defende-se que em associação à TFG se deve proceder à quantificação da albuminúria, uma vez que há a evidência que tanto baixos níveis de TFG como altos níveis de albuminúria estão independentemente associados à mortalidade, a eventos cardiovasculares e à taxa de declínio para DRC estadio 5. Assim, a divisão da doença passou a realizar-se em 5 estadios em função da TFG e em 3 estadios em função da albuminúria, cujos níveis são caracterizados em prol do grau de severidade, excluindo-se a terminologia de micro e macroalbuminúria.<sup>7</sup> A inclusão da albuminúria na classificação (Figura 1) demonstrou ser um grande preditor de resultados para todos os níveis de TFG, permitindo assim uma classificação e uma informação prognóstica mais precisa.<sup>7</sup>

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Figura 1 – Classificação da Doença Renal Crónica pela *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO). Gradação da cor verde a vermelha corresponde ao aumento do risco e progressão da DRC.

Para efeitos de orientação terapêutica, em associação ao estado clínico, a classificação através da TFG continua a ser o método *standard*. As duas primeiras categorias, G1 e G2, apenas preenchem os critérios de DRC na presença de marcadores de lesão renal e a abordagem nesta fase passa por tratamento de co-morbilidades, estimativa e diminuição da progressão da doença e diminuição do risco de complicações cardiovasculares. A partir de G3, complicações associadas à patologia são mais prementes e passam a ser o foco terapêutico. A categoria G4, devido à severidade da disfuncionalidade renal, representa já uma fase de preparação para tratamento substitutivo da função renal (TSFR). O tratamento substitutivo da função renal é a última linha do algoritmo terapêutico, sendo aplicado a doentes em G5, ou seja, com DRC estadio 5.<sup>9</sup>

A Doença Renal Crónica estadio 5 ou Terminal, apresenta uma incidência de 357 casos por milhão anualmente,<sup>8</sup> exibindo Portugal uma das maiores taxas de incidência e prevalência comparativamente à maioria dos países europeus. Vários são os factores explicativos das elevadas taxas estimadas, destacando-se: a acessibilidade garantida de diálise a todos os doentes com DRC, a elevada taxa de transplantação renal associada à melhoria da sobrevida (uma vez que um doente transplantado continua em G5), o aumento generalizado da esperança média de vida, acompanhado de uma crescente prevalência de diabetes e hipertensão arterial e, por último, o aumento da sobrevida de doentes com patologia cardiovascular e neoplásica.<sup>4,10</sup>

As modalidades terapêuticas para a patologia em causa são quatro: tratamento médico conservador (TMC), Hemodiálise (HD), Diálise Peritoneal (DP) e transplantação renal (TR), sendo que os três últimos constituem o TSFR. O esclarecimento das várias modalidades deve ser realizado atempadamente e está preconizado o envio do doente da consulta externa para uma consulta de esclarecimento

a partir do momento que este atinge o estadio G4 da doença.<sup>4,11</sup> Nessa consulta a opção pela modalidade terapêutica é realizada assim como a assinatura do consentimento informado, para uma abordagem o mais precoce possível.

O tratamento da DRC estadio 5 por TMC deve ser ponderada quer como primeira opção quer na suspensão do TSFR, sempre que a situação clínica faça prever que o tratamento substitutivo não contribuirá para a reversão do estado, para alívio da sintomatologia, para prolongamento da vida do doente ou para melhoria da sua qualidade.<sup>4</sup>

A opção de TMC como modalidade terapêutica tem ganho terreno nas últimas décadas, uma vez que diversos estudos observacionais, retrospectivos e prospectivos têm mostrado que, apesar da fraca acção na sobrevida, tem consequências positivas a nível da qualidade de vida do doente renal crónico, particularmente na população mais idosa e com co-morbilidades.<sup>4</sup> É contudo claro que o TSFR continua a ser a modalidade de preferência no combate desta doença debilitante, quer na sua forma dialítica quer na transplantação, verificando-se um aumento da sua incidência em 3% nas últimas estimativas, justificado pelo grande impacto a nível de sobrevida e qualidade de vida, principalmente quando iniciada o precocemente.

A presença de uma TFG  $<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , definidora da DRC estadio 5, não é por si só indicação absoluta para início de TSFR, devendo ser feita uma associação clínica. Preconiza-se o inicio de TSFR quando um ou mais dos seguintes factores se encontram presentes: sinais e sintomas atribuíveis a falência renal, incapacidade de controlo volumétrico ou de tensão arterial, deterioração progressiva do estado nutricional refractário a medidas dietéticas e/ou disfunção cognitiva.<sup>7,11</sup> A única excepção a esta abordagem são os casos de transplante *preemptive*, ou seja, TR sem

processo dialítico prévio, que se realiza caso haja dador disponível em casos de DRC estadio 5 mesmo na ausência de sintomatologia urémica.<sup>4</sup>

A distribuição em Portugal pelas diferentes modalidades de TSFR caracteriza-se pelo predomínio da hemodiálise face à diálise peritoneal e ao transplante, 60,69% *versus* 3,93% e 35,38% dos doentes em 2014,<sup>5</sup> respectivamente, acompanhando a tendência da maioria dos países europeus.<sup>10</sup>

## **DIÁLISE**

A diálise é um TSFR que oferece anos de vida, mas não é cura para a falência renal e tem um grande impacto negativo na qualidade de vida destes doentes, sendo esta bastante inferior quando comparada com a população em geral.<sup>12</sup> Se por um lado permite a manutenção de uma vida profissional e da maioria das actividades de vida diária, por outro, cria uma dependência que se torna pesada a nível pessoal e familiar, bem como no que diz respeito a restrições dietéticas e de estilo de vida, envolvendo também elevado consumo de recursos altamente especializados assim como de avultados custos financeiros.<sup>4</sup> Por todos os factores enumerados, diversos estudos têm vindo a demonstrar que esta terapêutica se traduz numa diminuição da qualidade de vida severamente acentuada, mesmo quando comparada com outras doenças incapacitantes como neoplasias metastizadas e outras doenças crónicas.<sup>13</sup>

O crescimento exponencial do número de doentes em diálise tem sido verificado na maioria dos países, mas não uniformemente, com um aumento marcado na faixa de doentes mais idosos.<sup>4</sup> Em Portugal, verifica-se este aumento progressivo da idade média dos doentes em diálise nos últimos anos, apresentando-se esta nos 66,37 anos na última estimativa e verificando-se que 59,1% dos novos doentes em TSFR apresentam mais de 65 anos e 18% mais de 80 anos.<sup>5</sup>

Os doentes em diálise podem viver 25 a 30 anos sob esta terapêutica,<sup>4</sup> embora a sobrevida média fique ainda aquém das expectativas, com uma taxa de 30-40% aos 5 anos,<sup>8</sup> sofrendo uma grande diminuição nas faixas etárias mais elevadas, devido à maior prevalência de co-morbilidades com impacto no prognóstico. A mortalidade tem diminuído anualmente, mas mantém-se muito elevada, com uma taxa anual de 15%, que representa uma probabilidade 15 a 100 vezes superior à da população em geral.<sup>13</sup> A

causa major destes resultados não decorre da falência renal *per si*, mas sim das complicações, das quais se destacam a doença cardiovascular e a infecção.<sup>5,8</sup>

As opções terapêuticas actuais englobadas neste TSFR são: a hemodiálise e a diálise peritoneal. A escolha entre estes dois métodos depende da preferência pessoal e considerações de qualidade de vida, uma vez que são similares a nível de resultados.<sup>8</sup>

## TRANSPLANTE RENAL

No que respeita à transplantação renal, Portugal diferencia-se no panorama Europeu pela positiva com 634,7 transplantes pmp,<sup>5</sup> e elevada percentagem de doentes vivos com enxerto renal funcionante.<sup>10</sup>

A transplantação renal é um procedimento relativamente não-invasivo. A cirurgia consiste na inserção do rim no abdómen, geralmente na fossa ilíaca, extra-peritoneal, havendo portanto poucas contra-indicações absolutas para a sua realização.<sup>8</sup>

A avaliação pré-operatória cuidadosa de todos os candidatos a TR é um passo essencial, quer para a sobrevida a longo prazo do rim transplantado quer do receptor no período pós-transplante. Do ponto de vista técnico, duas situações são de destacar: as anomalias do tracto urogenital e a doença renal poliquística. Relativamente à primeira, uma avaliação urodinâmica é fundamental e, em casos não tratáveis com terapêutica farmacológica ou que seja impossível a cateterização intermitente, está indicada a realização de uma derivação urinária, sob a forma de conduto, bolsa cateterizável ou cistoplastia.<sup>14</sup> Na Doença Renal Poliquística autossómica dominante está preconizada a remoção renal, em casos de espaço insuficiente ou em que existam complicações, como rins com infecção crónica ou suspeita de crescimento tumoral.<sup>14</sup>

Todos os candidatos devem realizar uma avaliação de risco *versus* benefício, onde são rastreadas neoplasias activas, infecções activas ou latentes, doença cardiovascular e outras patologias passíveis de influenciar a evolução pós-transplante.<sup>8,14</sup> No que respeita às doenças neoplásicas, qualquer neoplasia activa é considerada contra-indicação, uma vez que a imunossupressão pode agravar a doença subjacente, sendo uma ameaça à sobrevida do doente. O período de espera pré-TR em doentes com historial de doença

maligna não é fixo, sendo dependente do tipo, estadió TNM e grau do tumor, idade e estado geral de saúde do receptor.<sup>14</sup>

As infecções, quando activas, têm uma probabilidade em grande escala de serem exacerbadas pós-transplantação, como tal todos os candidatos devem ser rastreados para patologias virais e bacterianas, incluindo Hepatite B (VHB), Hepatite C (VHC), vírus da imunodeficiência humana (VIH), citomegalovírus e tuberculose.<sup>8,14</sup> O diagnóstico de infecção VIH com critérios SIDA ou de hepatite são em muitos centros consideradas contra-indicações absolutas para TR. Contudo actualmente alguns centros realizam transplantação nestes doentes sob protocolos muito restritos.<sup>8</sup>

A doença cardíaca é um dos focos da avaliação pré-transplante. Esta avaliação deve ser exaustiva em doentes com risco cardiovascular elevado, com o intuito de excluir definitivamente doença arterial coronária e, em casos em que esta se verifique, realizar eventual revascularização pré-transplante. A doença arterial periférica é comum em doentes em síndrome urémica, sendo a sua avaliação essencial, com especial destaque para doença ilíaca, periférica e cerebrovascular.

Na apreciação pré-operatória são ainda realizadas provas de rastreio “imunológicas”, que incluem a compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, a fenotipagem dos antígenos de histocompatibilidade *major* (HLA), classe I (A, B e C) e classe II (DR), e a determinação da presença de anticorpos anti-HLA, que possam causar a rejeição do enxerto renal.<sup>8,14,15</sup> A barreira imunológica mais importante para um transplante bem-sucedido está dependente do sistema antigénico do grupo ABO, apesar de já ser possível a transplantação de indivíduos ABO incompatíveis através de protocolos de dessensibilização. A segunda barreira imunológica mais importante consiste na presença de anticorpos anti-HLA, maioritariamente classe I, que se em alto

número se associam a rejeição hiperaguda.<sup>8,15</sup> Os antígenos HLA incompatíveis são seguinte barreira imunológica, o resultado da transplantação será tanto melhor quanto menor for o número de antígenos incompatíveis entre dador e receptor. A última barreira é constituída pelos antígenos de histocompatibilidade *minor*, entidades ainda em processo de definição, e que são a explicação da necessidade de imunossupressão mesmo em casos HLA compatíveis.<sup>15</sup>

A lei portuguesa estipula que a transplantação de dador cadáver só seja considerada em candidatos que apresentem em conjunto com o dador: compatibilidade no sistema ABO, e que dentro deste sistema a distribuição seja prioritariamente isogrupal, excepto para crianças ou doentes com grau de urgência, com pré-sensibilização > 80%. A compatibilidade Rh é apenas considerada se houver imunização conhecida para antígenos desse sistema. Por último, deve estar presente *crossmatch* antilinfocitário negativo por citotoxicidade com o último soro.<sup>16</sup>

Realizada a avaliação pré-transplante e todo o estudo pré-cirúrgico básico, os candidatos devem ainda ser sujeitos a uma HD adequada nas 48h prévias ao transplante.<sup>8</sup> A selecção do par dador-receptor passa por um processo de avaliação criterioso, sobre este é aplicada uma escala seleccionadora de potenciais pares, cuja pontuação permite uma directriz para a alocação do rim.<sup>16</sup> (Figura 2)

Existem dois graus de urgência activa para transplantação renal de dador cadáver: Muito Urgente (doente em DRC terminal, sem possibilidade de construção de acesso vascular definitivo e no qual a diálise peritoneal não é possível) e Urgente.<sup>16</sup>

Critério	Pontos
<b>Incompatibilidades HLA (*):</b>	
A) Sem incompatibilidade A, B e DR ( <i>full house</i> ) . . .	12
B) Sem incompatibilidade B e DR . . . . .	8
C) Uma incompatibilidade B ou DR . . . . .	4
D) Uma incompatibilidade B e uma em DR . . . . .	2
E) Mais de duas incompatibilidades B e DR . . . . .	1
<b>Pré-sensibilização:</b>	
PRA $\geq$ 80% . . . . .	8
PRA $\geq$ 50% . . . . .	4
<b>Tempo de espera desde o início da diálise:</b>	
Cada mês . . . . .	0,1
<b>Idade:</b>	
< 11 anos . . . . .	5
De 11 a 18 anos . . . . .	4
<b>Retransplante:</b>	
Cada mês desde o reinício de diálise (estes doentes não perdem a antiguidade em lista por perda de enxerto nos primeiros três meses após o transplante) . . . . .	0,1
<b>Diferença de idade entre dador e receptor:</b>	
Dador > 60 anos-receptor < 55 anos . . . . .	0
Dador < 40 anos-receptor > 55 anos . . . . .	0
Restantes grupos . . . . .	4

(\* As incompatibilidades para o locus HLA-A servirão como critério de desempate em caso de igualdade pontual. Atribui-se um ponto em caso de haver zero incompatibilidades para o locus HLA-A.

Figura 2 – Escala para selecção do par dador-receptor

Após aplicados os critérios, a selecção deve seguir a seguinte ordem: selecção regional, nacional e, por último, internacional. Existem contudo excepções que priorizam a selecção a nível nacional - são os casos de dadores com idade inferior a 18 anos, cuja selecção deverá ser direccionada para doentes pediátricos a nível nacional, sendo a compatibilidade mínima a existência de duas identidades no sistema HLA, das quais uma em DR. São também excepções os casos de doentes muito urgentes, os doentes hiperimunizados e os casos de transplante multiorgãos.<sup>16</sup>

Ocorrendo a selecção pelo caminho não excepcional, no caso da doação por dadores cadáveres, um dos rins será atribuído ao doente com maior pontuação inscrito no hospital ou unidade de colheita em questão, e o outro rim ao receptor com maior pontuação a nível regional. Os candidatos muito urgentes têm prioridade sobre os anteriores e podem ser transplantados sem qualquer identidade HLA. Os transplantados

multiorgânicos têm prioridade sobre outros candidatos, excepto os muito urgentes. Para desempate em caso de igualdade pontual, para além do locus HLA-A será considerado sucessivamente o maior valor de pré-sensibilização e o tempo de diálise.<sup>16</sup>

Todo o processo de distribuição de rins deverá ser realizado de forma que a unidade de inscrição do receptor decida da sua aceitabilidade no prazo máximo de uma hora.<sup>16</sup>

O TR ocorre, na maioria dos casos, após início de terapêutica dialítica. Actualmente, é claro que doentes que recebem transplante pré-diálise, conhecido como transplante *preemptive*, têm uma taxa de sobrevida a 5 anos superior em 10%, assim como uma redução de co-morbilidades associadas à diálise, da deterioração da qualidade de vida e de danos monetários. Esta técnica recorre na sua maioria a rins de dadores vivos, tendo um efeito positivo também a nível da diminuição das listas de espera. Apesar dos dados corroborados a favor do TR *preemptive*, a taxa dos mesmos, mesmo que em crescendo<sup>5</sup>, continua a ser reduzida. Crê-se que as principais barreiras para este crescimento incluem: a não referenciação do doente em tempo útil, a falta de conhecimento da técnica e dos melhores resultados associados, a ansiedade e os mitos associados à técnica cirúrgica e os encargos financeiros.<sup>17</sup>

## VANTAGENS DO TRANSPLANTE RENAL

A transplantação renal é comprovadamente a técnica a preferir no tratamento da DRC estadio 5, sendo diversos os estudos individuais que a associam a resultados superiores tanto em sobrevida como em qualidade de vida comparativamente ao tratamento dialítico.<sup>4,12,18,19</sup>

As grandes vantagens associadas à TR resultam de o rim transplantado possuir todas as funções que lhe são próprias, não exercendo apenas um papel depurativo, mas também de regulação de substâncias e produção hormonal, ultrapassando assim os tratamentos dialíticos em algumas das suas restrições.<sup>4</sup>

No que diz respeito à mortalidade, esta é significativamente maior em doentes pós-TR no período perioperatório quando comparado com os que se mantêm em tratamento dialítico. Contudo, a longo prazo essa mortalidade diminui substancialmente, sendo a mortalidade cumulativa bastante inferior nos transplantados renais. Recentemente, mesmo tendo em conta a modificação da população pré-transplante, com maiores tempos de diálise, mais co-morbilidades e maiores tempos em lista de espera, o benefício da TR mostrou aumentar significativamente ao longo do tempo. Este facto pode ser justificado pelo uso de imunossuppressores mais potentes, uma melhor gestão das co-morbilidades médicas, um maior cuidado na selecção dos receptores do transplante ou por uma mortalidade mais elevada nos últimos anos na pool comparativa de doentes em diálise.<sup>18</sup>

A imunossupressão engloba nos seus efeitos secundários a anemia, a hipertensão, a intolerância à glucose e a dislipidémia. Todavia, o TR está associado a um risco significativamente menor de eventos cardiovasculares comparativamente à diálise.<sup>18,19</sup> Este facto pode, no entanto, ser parcialmente justificado pela selecção de doentes mais

saudáveis para transplante, apesar de igualmente verificado quando a comparação é realizada restritamente com doentes considerados activos em lista de espera. Ainda no âmbito da imunossupressão, a sua predisposição para infecção parece não ter efeito em larga escala na população transplantada, uma vez que esta apresenta um risco reduzido de hospitalização por essa causa, dando ênfase ao alto risco de sépsis associada aos acessos vasculares e peritoneais requeridos na diálise. A taxa de hospitalização global não é, porém, concordante com estes factos, crê-se que pela necessidade de internamento dos receptores renais no momento do transplante, assim como que por quaisquer complicações cirúrgicas que daí derivem.<sup>18</sup>

No que concerne aos gastos associados à saúde, a transplantação renal mostrou ser o TSFR com melhor relação custo-eficácia, sobretudo decorrido o 1º ano pós-transplante.<sup>4,19</sup>

A qualidade de vida representa talvez o mais importante benefício do TR comparativamente à diálise, uma vez que comprovadamente uma marcada redução da qualidade de vida é decorrente de falência renal.<sup>18</sup>

Actualmente, apesar de comprovados os benefícios da TR, tanto de dadores vivos como de dadores cadáver, a taxa de doentes que iniciam diálise tem vindo a crescer aproximadamente 8% ao ano, enquanto a taxa de transplantação, apesar de também em evolução, se encontrar nos 4% ao ano. Consequentemente, o hiato entre o número de pessoas que necessita de diálise e os que irão receber um novo órgão está a aumentar gradualmente.<sup>19</sup> Este facto justifica as actuais tentativas de aumentar o número de doentes beneficiários deste tratamento, aumentando as taxas de doação quer de dador vivo quer de dador cadáver, expandindo a pool de potenciais dadores e reduzindo a probabilidade de potenciais órgãos serem descartados.<sup>18</sup>

## **DADOR CADÁVER**

Nos primórdios da transplantação, esta era realizada com órgãos de indivíduos que sofriam morte por paragem cardiocirculatória. Posteriormente, com a evolução da técnica e com a formalização da definição legal de morte cerebral em 1960, a maioria dos centros substituiu a sua legislação nos programas de colheita de órgãos para doação apenas por doentes em morte cerebral, devido a uma maior viabilidade dos enxertos.<sup>20</sup>

A *Associação Europeia de Urologia* (EAU) considera como potencial dador de órgãos todo o sujeito comatoso em morte cerebral, sem limites de idade. Recomenda-se que seja obtido o consentimento dos familiares próximos do dador para efectuar a colheita, mesmo que este seja presumido pela política e legislação locais, assim como que sejam excluídos todos os indivíduos que objectaram a doação em vida.<sup>14</sup>

Actualmente, na tentativa de colmatar a necessidade de órgãos foram desenvolvidos critérios mais alargados à transplantação de rins de dador cadáver, com a recuperação da doação após paragem cardiocirculatória e a criação dos critérios de doação expandidos.<sup>8</sup>

A doação de órgãos após paragem cardiocirculatória demonstrou viabilidade desde que no cadáver se possam aplicar técnicas de preservação. Por outro lado, não foi verificada diferença na sobrevida dos receptores comparativamente aos que usufruíram de transplante por dadores cadáver em morte cerebral.<sup>8</sup> Estes dadores são categorizados através dos *Crítérios de Maastricht*:

- Categoria I – Morte à chegada – representam as vítimas de acidente ou de paragem encontradas no local pela equipa de ressuscitação, não se sabendo em regra o tempo de isquemia quente;
- Categoria II – Ressuscitação Infrutífera – dadores que tiveram morte cardíaca súbita ou com lesões cerebrais irreversíveis seguidas de paragem

cardiocirculatória, ocorridas no hospital ou no exterior, aos quais se realizaram manobras de ressuscitação sem êxito. As manobras de ressuscitação são mantidas durante o transporte para o hospital mesmo após de declarada morte cardíaca;

- Categoria III – Doentes irreversíveis que aguardam paragem cardíaca – doentes que padecem de patologia incurável e de evolução irreversível, aos quais se suspende o suporte das funções vitais, sendo estes transportados para o bloco operatório, onde se aguarda paragem cardíaca nos 90 minutos posteriores;
- Categoria IV – Paragem após diagnóstico de morte cerebral;
- Categoria V – Morte por paragem cardíaca em doentes hospitalizados;

Na doação após paragem cardiocirculatória, o parâmetro determinante para o êxito da recuperação funcional do enxerto é o período de isquémia quente, definido como o período entre a paragem cardíaca e o início da ressuscitação cardiocirculatória. A maioria dos protocolos de doação excluem órgãos com períodos prolongados de isquémia quente, situando-se o limite habitual entre 30 a 45 minutos, sendo por isso essencial a canulação do doente para manobras de preservação *in situ*, através de circulação extracorpórea ou de perfusão dos órgãos abdominais com líquidos de arrefecimento. Por cada 10° de arrefecimento, reduz-se o metabolismo celular a 50%, diminuindo a velocidade de progressão das lesões.

Os rins podem ser utilizados para transplantação nas categorias II a V. As categorias I e II são consideradas não controladas em termos de isquémia quente,<sup>20</sup> sendo as categorias III e IV as idealmente utilizadas.<sup>8</sup> Em Portugal, à semelhança de outros países do sul europeu, a categoria que está preconizada é a II. Isto é justificado por ser um país onde não existe tradição de limitação de esforço terapêutico aceite socialmente e em que a maioria das colheitas se realiza por consentimento presumido.<sup>20</sup>

Os requisitos necessários para a colheita de órgãos explantados na Lei Portuguesa ditam que a pessoa em causa não se pode encontrar inscrita no Registo Nacional de Não Dadores (RENDA), que o exame de paragem irreversível das funções cardiocirculatórias tenha sido realizado mediante um exame clínico adequado, que a extracção de órgãos só se realize após comprovação e certificação da morte e que após a certificação se proceda à realização de técnicas de preservação para a colheita.<sup>20</sup>

O diagnóstico e certificação do óbito por paragem cardiocirculatória são estabelecidos pela presença das seguintes condições: ausência inequívoca de batimentos cardíacos, traduzida pela ausência de pulso, de traçado electrocardiográfico compatível com actividade ventricular eficaz e midríase arreflexiva; ausência de movimentos respiratórios por período não inferior a 10 minutos; realização de suporte avançado de vida por período não inferior a 30 minutos e, nos casos de hipotermia, as manobras deverão ser prolongadas até normalização térmica, 36°C.<sup>20</sup>

A utilização de órgãos de dadores após paragem cardiocirculatória tem aumentado nos últimos anos, mas continua, contudo, a ser uma fonte subexplorada, nomeadamente por problemas éticos, legais e logísticos, mas em grande parte devido ao grande cepticismo da comunidade médica sobre a qualidade dos enxertos. Os enxertos destes dadores sofrem um tempo de isquémia quente superior aos de dadores em morte cerebral, e consequentemente um maior dano isquémico, o que resulta em taxas aumentadas de disfuncionalidade primária e atraso funcional do enxerto. Estudos recentes, com dadores não controlados (I e II), demonstram que a sobrevida do enxerto é comparável à dos dadores em morte cerebral até 15 anos após transplantação, apesar das maiores taxas de atraso da função e maiores níveis séricos de creatinina neste grupo.<sup>21,22</sup>

Os critérios de doação expandidos (CDE) são de extrema importância, uma vez que rotulam os órgãos que apresentem grande risco relativo de falência do enxerto, assim como permitem diminuir a lista de espera ao transplantar estes órgãos em doentes que consentam a sua utilização<sup>23</sup> - geralmente doentes mais idosos, com pior prognóstico e que não respondem a outro tratamento substitutivo.<sup>8</sup>

O dador é rotulado como possuidor de CDE quando os órgãos em causa possuem um risco relativo de perda do enxerto superior a 1,7, risco este calculado através de um modelo gerado pela Registo Científico de Transplantes, que incorpora como factores a idade do dador, antecedentes de hipertensão arterial, o nível sérico de creatinina e a causa de morte.<sup>23</sup> Um dador possui CDE quando apresenta idade superior a 60 anos ou idade superior a 50 anos associado a dois dos seguintes critérios: hipertensão arterial, creatinina superior a 1,5 mg/dl e/ou acidente vascular cerebral como causa de morte.<sup>8,24</sup>

Factores de exclusão de potenciais dadores ou para considerar doação de apenas um único órgão, incluem dadores que apresentem enfarte agudo do miocárdio, angina após bypass coronário, doença vascular sistémica grave, hipotensão e oligúria prolongadas e longa permanência em Unidade de Cuidados Intensivos.<sup>14</sup>

A expansão dos critérios de doação nunca deve pôr em causa a garantia de qualidade do órgão a transplantar e todos os centros de transplantação devem estabelecer as suas próprias directrizes relativamente à aceitação dos mesmos. A utilização de órgãos sub-ótimos só é realizada após rigorosa avaliação, em casos cujo benefício ultrapasse largamente o risco e após autorização do receptor devidamente informado.<sup>14</sup>

## **DADOR VIVO**

A transplantação renal com recurso a dadores vivos constitui a opção terapêutica com melhor prognóstico para doentes com DRC estadio 5. O recurso a esta alternativa cada vez é mais popular, não só pela qualidade dos resultados obtidos, mesmo em pares dador-receptor não aparentados, como também pela necessidade de colmatar a falta de órgãos para transplantação.<sup>25</sup>

Os benefícios comparativamente à transplantação realizada com dadores cadáveres são substanciais, com maiores taxas de sucesso a curto e longo prazo, e, por outro lado, o impacto desta alternativa é notório na diminuição de doentes em lista de espera. Associadamente o desenvolvimento das técnicas laparoscópicas de nefrectomia, assim como a confirmação do risco relativo diminuto da doação em vida, constituem factores contributivos para o aumento do recurso a esta técnica.<sup>14,26</sup>

### 5.1 Legislação

O Dec. Lei de nº22/2007 de 29 de Junho consagrou a admissão da doação e colheita em vida de órgãos não regeneráveis independentemente de haver relação de consanguinidade entre dador e receptor. Neste mesmo ano foi criada a Entidade de Verificação da Admissibilidade da Colheita para Transplante (EVA) nos hospitais onde se procede a colheita de órgãos em dadores vivos. Como o nome indica, a esta entidade compete emitir parecer vinculativo sobre a admissibilidade da dádiva e da colheita, garantindo que a mesma é consentida de forma livre, esclarecida, informada, inequívoca, e com respeito pelos princípios da gratitude, altruísmo e solidariedade.<sup>25</sup>

## **AVALIAÇÃO DO DADOR**

Previamente à execução do transplante renal é necessária a avaliação cuidada do potencial dador, com o intuito de excluir consequências nefastas para o mesmo, assim como para o receptor. Existe, conquanto, a nível global uma variância substancial entre os diferentes centros de transplantação no que concerne aos protocolos e critérios de exclusão de potenciais dadores, sendo consequentemente a avaliação destes um processo individualizado e baseado na prática clínica dos vários centros, em Portugal sob gestão da EVA.<sup>25,26</sup>

A equipa médica é a responsável pela avaliação da adequação do dador, a nível médico e psicológico, do órgão a transplantar e pela probabilidade de sucesso da intervenção.<sup>14</sup>

### **Avaliação Psicológica**

A área da avaliação psicossocial de dadores é relativamente recente, necessitando de uma maior investigação e standardização de critérios nos diversos centros de transplantação. Como tal, a exclusão de dadores com base unicamente nesta avaliação não se encontra validada, devendo esta servir acima de tudo para identificação dos indivíduos que têm mais probabilidade de necessitar de apoio ou intervenções terapêuticas adicionais pré e pós doação.<sup>27</sup>

Destaca-se esta avaliação como o momento de inferir que o potencial dador se encontra devidamente informado sobre os riscos e complicações inerentes ao procedimento, bem como sobre a legislação a este implicado.<sup>4,25</sup> De igual relevância é também a aferição de quais as motivações do dador, garantindo que a dádiva não é motivada por interesses secundários, nomeadamente pecuniários, assim como a confirmação que esta se realiza por livre e espontânea vontade.<sup>4</sup>

## **Avaliação Médica**

No que respeita à avaliação médica em si, esta deve ser minuciosa e abarcar os vários prismas do dador, desde avaliação de factores como a idade até à realização de diagnósticos de potenciais co-morbilidades. Apesar de ser um passo da transplantação renal com uma aparente uniformidade entre os diversos centros, ainda são encontradas muitas divergências.

A idade era anteriormente um factor primário na avaliação do potencial dador, representando um critério de exclusão em diversos casos. Actualmente, ao limite superior da idade de doação é imposto uma política menos severa, verificando-se a mediana de idade dos dadores a ter um aumento crescente, ditando a maioria dos centros que a idade avançada não representa uma contra-indicação à doação, devendo contudo a sua avaliação ser ainda mais rigorosa para assegurar a sua adequação e segurança.<sup>26,28,29</sup> Por outro lado, o limite inferior da idade de doação apresenta uma política de controlo cada vez mais rigorosa, com a maioria dos programas a aceitarem apenas dadores com idade superior a 18 anos.<sup>14,26,29,30</sup>

A condição física do dador, particularmente a qualidade do órgão a ser transplantado, tem o papel central no processo de avaliação, priorizando-se relativamente a factores como a idade.<sup>14</sup> O dador vivo carece de uma abordagem pré-transplantação mais aprofundada que do dador cadáver. Deste modo, em ambos são realizados rastreios laboratoriais, mas no dador vivo está preconizada a realização de outros exames complementares de diagnóstico.<sup>4,8</sup>

No que diz respeito à função renal do potencial dador, as técnicas avaliadoras não têm sofrido mudanças demarcáveis, com a medição da TFG a ser realizada na maioria dos centros através da *clearance* da creatinina na análise de urina das 24

horas.<sup>14,26,28</sup> Nos casos que em que seja necessário um valor preciso da TFG ou em que este suscite dúvidas está preconizada a medição da mesma através de métodos directos, como a inulina ou os radioisótopos.<sup>14,26,28</sup> A maioria dos programas não apresenta um limite fixo de valor da TFG que permita a transplantação, devendo considerar-se aceitável para o procedimento um valor de TFG que permaneça entre dois desvios padrões do valor esperado para um individuo saudável da mesma idade. Este facto é justificado pelo conhecido declínio da função renal associado à idade, sendo o principal obstáculo para a utilização desta medida a variabilidade inter-individual da *clearance* de creatinina.<sup>26,28,29</sup>

A utilização da proteinúria, nomeadamente a albuminúria, como medida da função renal tem vindo a aumentar devido à sua associação com a previsão de doença renal. Esta avaliação é realizada através da colheita de urina das 24 horas. O limite considerado aceitável para a transplantação encontra-se nos 30 mg/dia de microalbuminúria e entre 150 e 300 mg/dia de proteinúria, podendo considerar-se valores superiores se demonstrada origem ortostática.<sup>26</sup>

A avaliação de factores de risco que possam ter papel preponderante na falência do enxerto ou em complicações para o dador é mandatória, sendo os factores de maior relevo a diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial. No que concerne às orientações da DM, não existe um consenso na comunidade médica, havendo centros que consideram a presença de DM um critério de exclusão, enquanto outros apenas a descrevem como contra-indicação, passível de ser contornada em casos particulares.<sup>26,31</sup> No entanto, há unanimidade na necessidade de realização de rastreio em todos os potenciais dadores. Assim, estes devem realizar um teste de glicémia capilar, que se apresentar valores entre 5.6 e 6.9 mmol/l indica uma anomalia de tolerância à glicose, para a qual está preconizada a realização de uma prova de tolerância à glicose oral para

confirmação.<sup>29</sup> A prova de tolerância à glicose oral deve ser realizada também em dadores que apresentem um risco aumentado de desenvolver DM tipo 2, devido à história familiar, etnicidade ou obesidade.<sup>29</sup> A presença de uma anomalia da tolerância à glicose indica uma probabilidade acrescida de desenvolver DM após a doação, contudo esta anomalia só por si não representa uma contra-indicação ao procedimento.<sup>28,29</sup> Nos casos de dadores com familiares diabéticos com DRC deve considerar-se o risco de DM tipo 1 e dosear anticorpos anti-insulina e anti-ilhéus pancreáticos, como complemento à prova de tolerância à glicose oral.<sup>8</sup> A consideração de dadores com DM carece, assim, de uma cuidadosa avaliação risco/benefício, na ausência de evidência de lesão renal e sendo assegurado que outros factores de risco cardiovasculares como a obesidade, hipertensão arterial ou dislipidémia, se encontram controlados estes indivíduos podem ser considerados para a doação renal.<sup>31</sup>

A hipertensão arterial (HTA) não controlada ou história pessoal de HTA com evidência de dano orgânico grave são considerados critérios de exclusão para a doação, em alguns programas.<sup>30,31</sup> Os critérios de exclusão têm-se, apesar de tudo, tornado mais flexíveis nesta matéria,<sup>26</sup> com programas a não considerarem a HTA como critério de exclusão, apesar de desencorajarem a doação por indivíduos que apresentem lesão orgânica como hipertrofia ventricular esquerda, retinopatia hipertensiva e microalbuminúria.<sup>29,28</sup> Os potenciais dadores são considerados normotensos quando apresentam uma tensão arterial inferior a 140/90 mmHg em pelo menos três de 10 ocasiões, sem medicação anti-hipertensiva.<sup>31,28</sup> A HTA primária bem controlada, que consiste em tensão arterial ambulatoria inferior a 130/85 mmHg, e sob tratamento com um máximo de dois anti-hipertensores, não é considerada contra-indicação à doação.<sup>31,28</sup> A EAU sugere ainda que potenciais dadores com lesão orgânica possam ser reavaliados, após tratamento apropriado, para verificação da reversibilidade da lesão.<sup>31,28</sup> A medição

da tensão arterial no consultório é na maioria dos dadores suficiente para a sua avaliação, contudo, em indivíduos que apresentem valores de tensão superiores a 140/90 mmHg nessas medições ou que estejam sob terapêutica anti-hipertensora, é sugerido o recurso a medição tensional ambulatória,<sup>31,28</sup> que caso apresente valores normais é favorável ao processo de doação.<sup>29</sup>

Ainda na esfera da síndrome metabólica, os programas de transplantação aparentam cada mais vez ter em conta o índice de massa corporal (IMC) em potenciais dadores.<sup>26</sup> Contudo, apesar de a medição do IMC estar preconizada como parte do exame físico do potencial dador, não há um IMC ideal pré-doação identificado.<sup>30,31</sup> As *guidelines* europeias sugerem que um IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> é uma contra-indicação à doação.<sup>29,28</sup> Indivíduos obesos que apresentem IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> não apresentam contra-indicação para doação, contudo está recomendada perda ponderal prévia à intervenção,<sup>28</sup> assim como uma cuidada avaliação pré-operatória, com exclusão de patologia cardiovascular, respiratória e doença renal, e uma clara explanação dos potenciais riscos de doença renal a longo prazo.<sup>29</sup> Indivíduos com excesso de peso, IMC entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>, podem doar seguramente.<sup>29</sup> No entanto, recomenda-se uma perda ponderal pré e pós operatória.<sup>28</sup> O cuidado crescente com este parâmetro pode ser explicado pelo aumento gradual da prevalência da obesidade na população, assim como pela morbimortalidade associada.<sup>26</sup> Adicionalmente, indivíduos obesos que se submeteram a nefrectomia unilateral, por razões independentes da doação, têm demonstrado maus resultados após nefrectomia, com quase a totalidade dos indivíduos a apresentarem proteinúria pós-cirúrgica, assim como uma alta taxa de falência renal comparativamente aos que apresentam IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>26</sup>

Em relação à história pessoal de nefrolitíase, a tendência é a de aceitação destes dadores, desde que no momento não se objective litíase e que os estudos metabólicos se

encontrem normais.<sup>26,29</sup> Estes indivíduos ou aqueles cujos estudos imagiológicos demonstrem a presença de cálculos superiores a 3 mm, devem realizar um estudo urinário de 24 horas com medição da excreção de cálcio, oxalato, ácido úrico, ácido cítrico, creatinina e sódio.<sup>30</sup>

A Doença Renal Poliquística, autossômica dominante, muitas vezes causa da falência renal, toma um papel central nos potenciais dadores de familiares que dela padecem. Preconiza-se que cada centro de transplantação estabeleça o seu próprio protocolo para despiste desta patologia, assim como de outras patologias genéticas, dependendo da história familiar.<sup>30</sup> A existência de múltiplos quistos em exames imagiológicos pode indicar a presença desta patologia, porém, 11% dos indivíduos acima dos 50 anos apresentam normalmente um ou mais quistos simples.<sup>29</sup> No diagnóstico da DRP é, portanto, essencial a história familiar, sendo que em indivíduos que a possuem, com menos de 40 anos, e que apresentem dois ou mais quistos, têm forte probabilidade de padecer da patologia.<sup>29</sup> Actualmente, a maioria dos programas aceita dadores relacionados com receptores com DRP, se este tiver idade superior a 30 anos e não evidência imagiológica de quistos.<sup>26</sup>

De destacar ainda na avaliação do dador vivo o despiste de doenças infecciosas transmissíveis. Preconiza-se que todo o potencial dador seja rastreado para:

- Vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e 2
- Vírus da Hepatite C (HCV)
- Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg)
- Anticorpo anti-*core* do vírus da Hepatite B (anti-HBc)
- Anticorpo de superfície do vírus da Hepatite B (anto-HBs)
- Citomegalovírus (CMV)

- Vírus *Epstein-Barr* (EBV), em casos de receptores pediátricos
- Sífilis activa, através do teste rápido da reagina plasmática<sup>14,31</sup>

Outras provas podem ser pedidas considerando a área endémica à qual pertence o dador, assim como a sua história epidemiológica e familiar. Destaca-se a Tuberculose, que deve ser rastreada através da prova intradérmica à tuberculina ou por doseamento do interferão gama, caso se considere que haja risco de infecção latente.<sup>30</sup>

No âmbito da patologia infecciosa, a legislação portuguesa considera como critérios de exclusão à doação os seguintes:

- Septicémia incontrolada ou de origem desconhecida
- Comportamento de risco para doenças infecto-contagiosas
- Anticorpos anti VIH e/ou HTLV (vírus linfotrópico da célula T humana) positivos
- Marcadores de Hepatite B
- HBsAg positivos
- Anti-Hbc IgG positivos (IgM negativo) isolado, para doentes negativos para HBV ou doentes com anti-HBs <10 UI.
- Marcadores da hepatite C, correspondentes a anticorpos anti-HCV positivos<sup>16</sup>

Actualmente, alguns programas começam a encarar a possibilidade de doação por parte de indivíduos com VIH ou Hepatite, principalmente em casos de receptores igualmente infectados.<sup>14</sup> A infecção por VIH não é por si só uma contra-indicação à transplantação renal, devendo indivíduos que desta padecem ser incluídos na lista de espera se apresentarem adesão terapêutica aos agentes anti-retrovirais, principalmente à terapia HAART, contagem de células T CD4+ superior a 200/μl estável nos 3 meses prévios, assim como RNA indetectável no mesmo período de tempo, ausência de

infecções oportunistas nos 6 meses prévios e ausência de sinais compatíveis com leucoencefalopatia multifocal progressiva, criptoesporidose intestinal crónica ou linfoma.<sup>28</sup>

A história prévia de patologia oncológica não representa por si só uma contra-indicação à doação.<sup>14</sup> No entanto, consideram-se contra-indicações absolutas a existência de neoplasias activas ou a história pessoal de cancro metastizado, assim como de neoplasias com altas taxas de recorrência, como o linfoma.<sup>14,29</sup> Nos casos que não os anteriormente descritos, uma cuidadosa avaliação risco/benefício deve ser realizada se se passaram menos de 10 anos desde a finalização do tratamento.<sup>14</sup> A escassez de órgãos para transplante tem levado à aceitação por parte dos programas de transplantação de doações após apenas 5 anos de recorrência de neoplasia e, até agora, a incidência de transmissão de patologia oncológica não se tem mostrado significativa.<sup>14</sup> Ainda de salientar que transplantes renais realizados com rins afectados por carcinomas renais pequenos e de baixo grau, que foram completamente excisados, têm sido bem-sucedidos.<sup>14</sup>

As incompatibilidades do grupo ABO e do sistema HLA são as principais limitações à dádiva em vida,<sup>16</sup> sendo como tal recomendada a sua tipagem o mais precocemente na aferição do potencial par dador-receptor, com vista a evitar exames complementares e procedimentos invasivos desnecessários.<sup>29</sup>

A avaliação pré-cirúrgica do dador passa assim por a realização de uma história pessoal cuidada, associada aos seguintes exames complementares diagnóstico:

- Exames laboratoriais, incluindo serologias
- Análise de urina das 24 horas
- Teste de tolerância à glicose oral, se indicado

- Tipagem do grupo sanguíneo ABO e do HLA
- Electrocardiograma
- Radiografia torácica
- Ecografia abdominal
- Angio-TAC/Arteriografia renal selectiva, para exclusão de artérias renais múltiplas ou anormais<sup>8,14</sup>

Em suma, os critérios de exclusão de um potencial dador do processo de transplantação que representam uma contra-indicação absoluta consistem:

- Idade inferior a 18 anos
- Hipertensão arterial não controlada
- Diabetes Mellitus
- Proteinúria superior a 300 mg/24h
- TFG anormal comparativamente à esperada para a faixa etária
- Hematúria microscópica
- Risco de tromboembolismo elevado
- Patologia crónica significativa, como doença pulmonar obstrutiva crónica, patologia cardíaca ou neoplasia activa
- História pessoal de cálculos renais bilaterais
- Infecção por VIH<sup>14,32</sup>

Desta feita, há que ter em conta que os critérios de exclusão, anteriormente intransponíveis, são actualmente um alvo de estudo major, com o intuito de combater a escassez de órgãos para transplantação, resultando na admissão de dadores que possuem critérios de exclusão anteriormente descritos, em casos excepcionais, onde se considere que o benefício supera largamente o potencial risco.

## NEFRECTOMIA DO DADOR

A nefrectomia do dador é um procedimento que tem sofrido um processo evolutivo ao longo do tempo, evoluindo desde a lombotomia aberta, passando pela nefrectomia por mini-incisão até à técnica mais actual, minimamente invasiva, a nefrectomia laparoscópica.<sup>33</sup>

A Lombotomia aberta realiza-se, com o dador em decúbito lateral, ao nível do décimo primeiro espaço intercostal ou abaixo da 12<sup>a</sup> costela. Os grupos musculares são seccionados, sendo por vezes necessária a ressecção da costela, e o procedimento realiza-se via retroperitoneal. Esta via está associada a um maior tempo de hospitalização, assim como maior dor pós-operatória, problemas cosméticos e um maior período de convalescência.<sup>33</sup>

A abordagem por mini-incisão é realizada com o dador em decúbito dorsal e a mesa operatória flexionada ao máximo. A incisão com 10 a 15 cm é realizada anteriormente à 11<sup>a</sup> costela em direcção ao umbigo. A fáscia e os grupos musculares são separados e o peritoneu é deslocado medialmente, realizando-se o procedimento num campo cirúrgico muito diminuto, comparativamente à técnica anterior. Esta abordagem apresenta os mesmos resultados, no que concerne à qualidade, da lombotomia aberta, com o benefício de exibir menor perda sanguínea, menor tempo de hospitalização e preservar a continuidade da musculatura abdominal.<sup>33</sup>

A técnica laparoscópica representa a mais actual e em vias de desenvolvimento das três abordagens. É realizada, com o dador em decúbito lateral, com recurso a três a cinco trocares, de 10 e 5 mm. O cólon é mobilizado e deslocado medialmente, a cápsula renal aberta e a gordura perirrenal dividida. Os vasos renais e o ureter são cuidadosamente dissecados e é realizada uma incisão de *Pfannenstiel*, posteriormente

inserido o endosaco e extraído do rim, após divisão e clipagem das estruturas urovasculares.<sup>33</sup>

As *guidelines* mais actuais sugerem a utilização de técnicas minimamente invasivas ou laparoscópicas em prol da técnica aberta clássica, sendo que a escolha entre as duas primeiras deve ser realizada consoante a experiência técnica do centro de transplantação.<sup>28</sup>

Actualmente, a técnica laparoscópica apresenta-se como a preferida para a realização da nefrectomia do dador, uma vez que apresenta os mesmos resultados em termos de complicações urológicas, função e sobrevivência do enxerto da nefrectomia clássica, mas uma menor morbidade pós-operatória, menor período de convalescença e melhores resultados cosméticos.<sup>8,14,31,33,34,35</sup>

A nefrectomia laparoscópica do dador divide-se em técnicas transperitoneais (NLTD) e retroperitoneais (NLRD). A técnica transperitoneal é a mais utilizada, apesar de implicar um maior risco de complicações esplénicas e intestinais, divide-se em três vertentes: NLTD pura, NLTD com ajuda manual e NLTD roboticamente assistida.<sup>33-35</sup>

A vertente laparoscópica pura é realizada através da técnica tradicional.<sup>35</sup> Esta e a NLTD com ajuda manual constituem as duas abordagens mais utilizadas nos programas de transplantação actuais.<sup>34</sup> A NLTD com ajuda manual consiste na substituição de duas das portas de entrada instrumentais por uma porta estanque através da qual a mão do cirurgião pode ser colocada, o que fornece feedback táctil e permite manipulação manual do tecido para dissecação e mobilização do rim.<sup>35</sup> Comparativamente à técnica clássica, as potenciais vantagens da NLTD com ajuda manual incluem uma menor curva de aprendizagem, o menor tempo cirúrgico e de isquémia quente e a maior capacidade de controlo hemorrágico.<sup>8,34,35</sup> No entanto,

estudos retrospectivos têm demonstrado resultados equivalentes em ambas as técnicas na maioria dos parâmetros clínicos, incluindo nas complicações intra e pós operatórias,<sup>33,34</sup> destacando-se apenas o tempo de isquemia quente que se demonstrou na generalidade menor na técnica NLTD com ajuda manual.<sup>8,34</sup> A NLTD roboticamente assistida pode ser realizada através de qualquer uma das abordagens anteriores e fornece uma liberdade adicional de circulação de instrumentos, visão tridimensional e eliminação do tremor. Esta terceira vertente, apesar de associada a uma maior segurança e menores complicações para o dador, não é muito utilizada, crê-se que devido aos custos substanciais implicados, assim como à falta de estudos em larga escala.<sup>34</sup>

A abordagem laparoscópica retroperitoneal constituía inicialmente uma abordagem híbrida, onde a porção laparoscópica era utilizada para ampliar a visão do campo cirúrgico através de uma incisão de 5 cm, funcionando como um procedimento cirúrgico aberto.<sup>34</sup> Actualmente realiza-se através das vertentes pura ou manualmente assistida da laparoscopia.<sup>33-35</sup> As vantagens desta abordagem resultam numa maior segurança do dador comparativamente à técnica transperitoneal, uma vez que os órgãos intra-peritoneais, como o cólon e o baço, não são manipulados sendo a probabilidade de dano e de complicações pós-operatórias, como o *ileus* ou herniação, menor. Contudo, a área de trabalho desta técnica é inferior à da técnica transperitoneal, necessitando de uma maior perícia por parte do cirurgião, assim como os pontos de referência anatómicos são mais dificilmente apreciados.<sup>33-35</sup> Apesar dos seus benefícios a técnica retroperitoneal é menos utilizada que outras abordagens, possivelmente devido a uma maior familiaridade dos cirurgiões com a técnica laparoscópica transperitoneal, a transição de uma técnica para outra é contudo facilmente atingível com uma curva de aprendizagem curta, e sem prejuízos para o dador ou receptor.<sup>35</sup>

Os centros de transplantação continuam a desenvolver novas abordagens na tentativa de tornar os procedimentos cada vez menos invasivos e dolorosos, ao mesmo tempo que se melhoram os resultados, e com isto contribuem também positivamente para uma maior doação renal. Das novas abordagens destacam-se a laparoendoscopia por acesso único (LESS) e a cirurgia endoscópica transluminal por orifícios naturais. A laparoendoscopia por acesso único (LESS) é realizada através de um dispositivo que consegue incorporar até quatro instrumentos laparoscópicos e que é colocado através de uma incisão de 4 a 5 cm na região peri-umbilical. A LESS apresentou resultados superiores a nível da recuperação pós-cirúrgica comparativamente a outras técnicas laparoscópicas, contudo associa-se a maiores períodos de isquémia quente, que não parecem afectar a viabilidade do enxerto, e a maiores custos. A cirurgia endoscópica transluminal por orifícios naturais é no presente limitada à via trans-vaginal, continuando os acessos gástrico e rectal a ser maioritariamente teóricos devido à morbidade das incisões viscerais. O intuito destas novas abordagens é a diminuição da morbidade pós-cirúrgica, o melhoramento do tempo de recuperação e a cosmética da doação renal, considerando-se que o avanço tecnológico e aumento da experiência cirúrgica as colocam como principais alvos no que concerne à nefrectomia do dador.<sup>33-35</sup>

Em suma, a abordagem laparoscópica é a técnica recomendada para a realização da nefrectomia do dador vivo, aparentando ser, nas suas várias formas, o procedimento de escolha na maioria dos centros de transplantação. Esta abordagem pode ser seguramente realizada por via transperitoneal ou retroperitoneal, com ou sem ajuda manual. Nenhuma das técnicas laparoscópicas foi identificada como francamente superior, devendo a equipa cirúrgica optar por aquela que tem maior experiência, para segurança do procedimento.

## **SEGUIMENTO**

A segurança da nefrectomia do dador vivo tem sido comprovada em diversos estudos nas últimas décadas,<sup>26,36,37</sup> todavia o número de dadores com idade avançada e co-morbilidades tem aumentado. Este facto associado aos dados limitantes sobre os resultados da doação a longo prazo tem salientado o seguimento pós doação como um passo fundamental do processo, tanto para benefício do dador como para fundamentação de bases de dados que permitam um processo de selecção de dadores cada vez mais viável.<sup>26</sup>

A legislação portuguesa preconiza que os estabelecimentos hospitalares onde tenha sido realizada a nefrectomia do dador garantam o seguimento do mesmo.<sup>25</sup>

## **RESULTADOS E COMPLICAÇÕES DA DÁDIVA EM VIDA**

A transplantação renal com recurso a dadores vivos tem como prioridade estabelecida a segurança dos dadores, que como anteriormente referido são cuidadosamente estudados e seleccionados, com o intuito de diminuir os riscos de complicações.<sup>36,37</sup>

Os centros de transplantação que fazem a monitorização dos dadores são legalmente obrigados a comunicar às entidades superiores qualquer incidente ou reacção adversa grave passivelmente relacionada com a doação, incluindo medidas adoptadas.<sup>25</sup>

As consequências associadas à transplantação podem ocorrer a curto ou a longo prazo. No que toca às consequências a curto prazo, ou seja do procedimento cirúrgico em si e após o mesmo, diversos são os estudos que asseguram a sua segurança e viabilidade. A morbimortalidade pós-nefrectomia é bastante diminuta, sendo cada vez menor com o avanço da técnica cirúrgica, e apresentando-se significativamente mais baixa do que aquela observada em casos de nefrectomias realizadas por outras causas.<sup>36</sup>

A função renal pós-nefrectomia, equacionada pela TFG, é rapidamente compensada pelo rim remanescente, estando estabelecido que em dadores, com idade inferior a 60 anos e sem co-morbilidades, a TFG pós-doação alcança 65 a 70% da TFG pré-doação.<sup>36,38</sup> Esta compensação aguda não se verifica ser tão eficiente em dadores idosos e com co-morbilidades, verificando-se uma diminuição para metade da função renal adaptativa.<sup>36</sup>

Relativamente às complicações a longo prazo, são actualmente três os grandes alvos de estudo: hipertensão arterial, proteinúria e esclerose segmentar e focal.<sup>8</sup> A hipertensão arterial e a proteinúria são de grande importância, visto que são factores de risco cardiovasculares modificáveis, apresentando indicações terapêuticas na população em geral para prevenção de doença cardiovascular e morte prematura.<sup>37</sup> Por outro lado, a perda de 50% da massa renal consequente à nefrectomia do dador, salienta a possibilidade de lesão renal por hiperfiltração do rim remanescente, adicionalmente à diminuição já esperada pelo envelhecimento.<sup>38</sup>

No que respeita à hipertensão arterial, diversos são os estudos que demonstram um aumento significativo da tensão arterial sistólica e diastólica nos dadores após o processo de doação. Este aumento da tensão arterial apesar de estatisticamente significativo é clinicamente limitado, e muitos dos dadores não alcançam valores arteriais suficientemente elevados para que possam ser rotulados de hipertensos.<sup>36</sup>

O risco de desenvolver proteinúria encontra-se bem fundamentado na maioria dos estudos, não obstante, é uma complicação que se desenvolve apenas numa minoria dos casos. Quando está presente, encontra-se na faixa inferior a 1g por 24 horas na maioria dos dadores. Casos mais severos ou de proteinúria nefrótica são excepcionais.<sup>36</sup> O risco de desenvolver proteinúria é superior ao da população em geral, contudo

contínua difícil de quantificar e determinar os factores que favorecem o seu desenvolvimento. De salientar a falta de fundamentação científica entre o aparecimento de proteinúria e a progressão para DRC no dador vivo.<sup>36</sup>

A probabilidade de desenvolvimento de DRC no dador é muito diminuta, contudo não impossível.<sup>36,37</sup> Os casos clássicos correspondem a dadores que apresentam história familiar de doença renal e que a desenvolvem pós-doação, mas de facto, o desenvolvimento de DRC na maioria dos casos parece não se relacionar com o processo de transplantação em si, mas sim com outras co-morbilidades, das quais se destacam a diabetes e a insuficiência cardíaca congestiva.<sup>36,38</sup> Embora casos isolados de DRC sejam reportados, não há evidência de que o risco absoluto de deterioração progressiva da função renal seja superior à população em geral, concluindo-se que o risco de desenvolver esta patologia não é superior para os dadores vivos.<sup>38,39,40</sup>

Nas últimas décadas outros factores de risco e passíveis complicações têm ganho importância e são alvo de estudo da comunidade científica, nomeadamente as possíveis consequências da gravidez pós-doação e o universo psicológico do processo. Quanto ao primeiro, diversos estudos demonstraram que não existe risco gestacional adicional após doação renal. No que concerne às consequências psicológicas, assim como socioeconómicas, estas são parâmetros aos quais se deve remeter importância, daí ser essencial a sua avaliação pré-transplante. A maioria dos dadores, entre 90 e 95%, não demonstram arrependimento após a dádiva e diversos são os estudos que demonstram uma boa qualidade de vida a longo prazo dos mesmos.<sup>36</sup>

## **COMPARAÇÃO DADOR VIVO VS DADOR CADÁVER**

O rácio dador vivo/dador cadáver tem-se mantido estável ao longo dos últimos anos, com um número de transplantes de cadáver francamente superior aos de dador vivo,<sup>8</sup> estimando-se uma prevalência de 92,0% *versus* 8,0%, respectivamente, na última análise portuguesa.<sup>5</sup>

A doação com recurso a dador vivo demonstrou a sua superioridade em diversos prismas comparativamente ao dador cadáver, apresentando na globalidade uma sobrevida a longo prazo maior, apesar de actualmente ter decrescido com a expansão de critérios de doação, nomeadamente a idade do dador.<sup>41</sup> Diversas são as justificações para esta disparidade de resultados, salientando-se não apenas as características dos dadores, mas também no caso dos dadores vivos o facto de os seus receptores serem normalmente mais jovens, mais informados e apresentarem menos tempo de diálise que os receptores de dadores cadáveres.<sup>12</sup>

## **SOBREVIDA DO ENXERTO**

As diferenças em relação aos dadores são prementes e visualizadas em diversos planos, nomeadamente na semi-vida do enxerto, actualmente com durabilidade de 20 anos na transplantação com dadores vivos e 14 anos em dadores cadáver, sendo visualizada uma queda marcada no último grupo aos 5 e 10 anos pós-transplante.<sup>8</sup>

A sobrevida do enxerto a longo prazo encontra-se relacionada no que concerne ao dador com a raça, sexo, idade e, no caso de dadores cadáveres, com a causa de morte. Por outro lado a sobrevida a curto prazo associa-se as medidas de preservação e a factores como o tempo de isquémia fria.<sup>41</sup>

A idade do dador demonstrou ser um factor determinante para a sobrevida do enxerto a longo prazo em receptores de dador cadáver, não sendo no que respeita ao

dador vivo uma premissa tão clara.<sup>41,42</sup> Com o aumento da aceitação de dadores com critérios de doação expandidos, a idade mostrou ser um alvo fundamental de estudo, uma vez que o critério mais característico de ambas as populações de dadores é a idade superior comparativamente a dadores *standard*.<sup>42</sup> O risco de falência de enxerto após transplantação com recurso a dador cadáver mostrou ser quase duas vezes superior à do dador vivo, sendo o risco de falência de enxerto para um receptor de 60 anos de um dador vivo a mesma que para um receptor de 20 anos de um dador cadáver.<sup>42</sup> O mecanismo subjacente a esta falência derivada da idade continua por esclarecer. Crê-se que os mecanismos envolvidos se relacionem por um lado com um aumento da incidência de rejeição intersticial aguda nos anos tardios pós-transplantação e, por outro lado, com o facto de os rins de dadores mais velhos serem mais imunogénicos, assim como possuem menos capacidade de restauração tecidual, derivando os episódios de rejeição aguda de uma deterioração funcional.<sup>41</sup> Contudo, a influência negativa da idade do dador tem sofrido uma diminuição, provavelmente devido à maior experiência na área da transplantação, nomeadamente a imunossupressão, assim como ao desenvolvimento dos serviços de saúde, com o maior controlo de doenças concomitantes.<sup>42</sup> Apesar da questionabilidade do seu efeito na transplantação com dadores vivos, a idade do dador representa um factor de relevo para a sobrevida do enxerto, defendendo-se contudo que o recurso a dadores vivos mais velhos não deva ser excluído, com base apenas na idade, uma vez que a sua utilização proporciona resultados comparáveis ou mesmo superiores à transplantação com dadores cadáveres.<sup>42</sup>

Os enxertos provenientes de dadores vivos não relacionados, com alto grau de desemparelhamento HLA, têm demonstrado, comparativamente aos enxertos de dador cadáver, uma taxa de sobrevida superior. Julga-se que esta diferença derive do facto de 10% dos enxertos provenientes de dadores cadáver serem lesionados pré-remoção,<sup>41</sup>

nomeadamente por lesão isquémica, que se sabe ser inferior na transplantação com recurso a dadores vivos.<sup>8</sup> Quando a transplantação ocorre entre familiares de primeiro grau a taxa de sobrevida do enxerto no primeiro ano é 5 a 7% superior comparativamente à sobrevida de enxerto de dador cadáver. A mesma superioridade é verificada num prazo de 5 anos se o dador apresentar um emparelhamento HLA parcial (3/6). Contudo, o mesmo não se verifica se se tratar de um dador vivo não relacionado, sendo a sobrevida equivalente à de um dador cadáver com emparelhamento HLA perfeito. A sobrevida é fraca quando há desemparelhamento HLA completo (6/6) quer para dadores vivos quer para dadores cadáveres.<sup>8</sup>

Os procedimentos de preservação renal, que incluem o *flushing* e o arrefecimento do rim durante a extracção e armazenamento, são essenciais para a sobrevida do enxerto quer a curto quer a longo prazo. Estes são realizados com recurso a gelo ou através de uma máquina de perfusão pulsátil. O intuito é a redução do metabolismo celular ao seu mínimo e a estabilização da membrana celular para preservação do meio celular interno, até ao momento da implantação. Não há ensaios que indiquem um método de preservação preferencial em prol do outro, todavia há alguns estudos que apontam o método de perfusão pulsátil como uma mais-valia para as doações com critérios expandidos.<sup>41</sup>

O desenvolvimento na área de transplantação tem melhorado os resultados de ambas as populações de dadores, verificando-se taxas de sobrevida de enxerto bastante aceitáveis em ambos os grupos. Conquanto, as taxas mostram-se francamente superiores nos receptores renais de dadores vivos, tanto a curto como a longo prazo.<sup>41</sup>

## QUALIDADE DE VIDA

No que respeita à qualidade de vida após transplantação, assim como à participação social, os receptores de dadores vivos apresentam resultados superiores no domínio da componente física e na percepção geral da saúde e bem-estar nos primeiros 5 anos após transplante, para transplantes ocorridos há tempo superior as diferenças entre os dois tipos de dadores não são significativas.<sup>12</sup>

A disparidade entre os dois grupos de dadores mantém-se mesmo quando ajustadas variáveis demográficas e clínicas, nomeadamente a taxa de clearance renal, que apesar de à partida ser superior nos receptores de dadores vivos, só é explicativa da variação na qualidade de vida entre os dois grupos em 6 a 18% dos casos.<sup>12</sup>

A qualidade de vida pós-transplantação tem ganho impacto como variável de prognóstico a longo prazo, havendo estudos que provam que representa um factor predictor da mortalidade independente. Isto é, quanto melhores os componentes representativos da qualidade de vida, maior função física e percepção de bem-estar geral, mais reduzida se apresenta a mortalidade.<sup>12</sup>

No âmbito da qualidade de vida, a fadiga também representa um importante factor. Deste modo, as diferenças entre ambos os grupos só são significativas, com os receptores de dadores vivos a apresentarem um resultado superior, quando não ajustados parâmetros como idade, sexo, nível educação e clearance renal, nos estudos até agora realizados.<sup>12</sup>

Ao nível da interacção social, os receptores de dadores vivos demonstram melhores resultados a curto e longo prazo, com menos restrições e maior grau de satisfação que os receptores de dadores cadáver.<sup>12</sup>

## **DESPESAS NA SAÚDE**

A transplantação renal no primeiro ano após procedimento tem um custo superior ao estimado para o primeiro ano de tratamento dialítico, contudo no segundo ano representa apenas um quarto desse mesmo custo e assim cumulativamente, o que salienta a vantagem do mesmo comparativamente à diálise.<sup>43</sup> Quando comparadas as duas populações de dadores, alguns estudos demonstram uma despesa inferior por parte dos dadores vivos no período pós transplantação. Porém quando adicionados o período pré-transplantação e os custos de aquisição de órgãos, a disparidade não é relevante. Esta ausência de diferenças a nível de despesas entre as duas populações de dadores tem por base explicativa o facto de a nefrectomia do dador ser uma intervenção medicamente complexa, e como tal necessitada de recursos dispendiosos. Por outro lado o facto de os dadores cadáveres poderem provir mais do que um rim, representa uma mais-valia em termos económicos e de recursos. De salientar que, se considerada a hemodiálise pré transplantação, os resultados podem ser diferentes, uma vez que por norma os receptores de dadores cadáveres têm tempos de diálises bastante superiores aos dadores vivos, estando assim sujeitos a mais custos, do mesmo modo os melhores resultados a nível de sobrevida do enxerto nos dadores vivos podem também associar-se a menores custos a longo prazo.<sup>43</sup>

## **DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Quando comparada com a população em geral a população transplantada tem um risco quatro vezes superior de desenvolver doença cardiovascular e duas vezes maior probabilidade de morte pela mesma causa. Este aumento da prevalência de doença cardiovascular nos receptores renais tem diversas causas potenciadoras como os imunossuppressores, a inflamação, a proteinúria, a hiperhomocisteinemia, a rejeição aguda do aloenxerto e a disfunção do enxerto.<sup>44</sup> Os eventos cardiovasculares, dos quais

se destacam a hipertrofia ventricular esquerda, a calcificação das artérias coronárias e as arritmias, apresentam maior prevalência em receptores de dadores cadáver. Diversos são os factores que contribuem para esta disparidade da população de dadores, destacando-se a idade, normalmente superior em dadores cadáveres e por isso com maior taxa de alterações potenciadores de patologia cardiovascular. Por outro lado, os receptores destes dadores geralmente apresentam um tempo de diálise superior, com uma maior exposição a meio urémico, distúrbios iónicos, inflamação e hipertensão, tudo factores favorecedores do desenvolvimento da patologia cardiovascular.<sup>44</sup>

## **MORTALIDADE**

A taxa de mortalidade após transplante renal é superior no primeiro ano e relaciona-se com a idade, ocorrendo em 2% dos 18 aos 34 anos, em 3% dos 35 aos 49 anos e em 6,8% dos casos em idades iguais ou superiores a 50 anos. A taxa de sobrevida no primeiro ano tem, contudo, vindo a aumentar exponencialmente, assim como o *gap* de sobrevida entre os receptores de dador vivo e dador cadáver, actualmente apresentando uma taxa de sobrevida de 96% e 92%, respectivamente.<sup>8</sup>

As taxas de mortalidade entre transplantados renais variam em função das características do receptor e na presença de outras co-morbilidades, destacando-se a sua superioridade em doentes diabéticos e idosos.<sup>8</sup>

## **ESTRATÉGIAS PARA PROGRESSÃO DA TRANSPLANTAÇÃO RENAL**

A implementação da transplantação renal como o TSFR que oferece melhores perspectivas a longo prazo, a nível de sobrevivência, assim como em qualidade de vida e em gastos na saúde, fez com que esta seja actualmente o tratamento de escolha para a DRC estadio 5. Pelo contrário, o aumento da prevalência desta patologia demarcou as limitações da transplantação, sendo a mais premente a escassez de órgãos. Esta realidade torna essencial a implementação de estratégias para aumentar a doação de rins quer de dadores vivos quer de dadores cadáver.

### **DADOR CADÁVER**

As variações da taxa de transplantação renal de dador cadáver estão associadas a múltiplos factores, a taxas mais elevadas aqueles que se destacam são os de carácter político e económico. As variáveis que contribuem para uma maior taxa de transplantação são encontradas em países que apresentam um maior índice de desenvolvimento, produto interno bruto (PIB) e maiores despesas de saúde *per capita*. Adicionalmente, a existência de legislação de consentimento presumido e de um programa nacional de gestão de doação e transplantação de órgãos têm um papel fulcral nesta população de dadores. Da mesma forma, factores indicativos de uma população mais informada, como um nível educacional mais alto, e uma população mais envelhecida, também estão associados a maiores taxas de doação cadáver. A área geográfica apresenta também disparidades a nível destes dadores, destacando-se mais altas taxas em países europeus, nomeadamente no sul da Europa. De todas as variáveis acima enumeradas a que apresenta maior valor estatístico em modelos de multivariáveis é a existência de legislação para consentimento presumido, que demonstrou aumentar a taxa de transplantação de rins de dador cadáver numa média de 11.92 de transplantes pmp.<sup>19,22</sup>

Em Portugal o consentimento presumido encontra-se legislado, sendo considerados potenciais dadores *post mortem* todos os cidadãos nacionais, apátridas ou estrangeiros residentes no país que não estejam inscritos no Registo Nacional De Não Dadores (RENDA).<sup>45</sup> Nos países onde esta legislação não se verifique, está difundida a incitação ao recrutamento de dadores através da inscrição voluntária em registos para o efeito ou do transporte de cartões dador.<sup>14</sup>

A existência de políticas optativas de não doação, ou seja, de consentimento presumido, apesar de uma mais-valia para a *pool* de dadores, implica diversos debates a nível ético-legal, assim como dos direitos humanos e da auto-autonomia, o que resulta na sua exclusão por diversos países. Por outro lado, foi igualmente verificado que o aumento da taxa de doação devido ao consentimento presumido apenas se mostrou efectiva se acompanhada por programas de consentimento familiar e de registo de órgãos. Deve ainda salientar-se a existência de países, como os Estados Unidos da América, que não possuem consentimento presumido, mas cujas taxas de doação são bastante superiores às de países que o possuem, sugerindo que factores culturais têm um maior impacto sobre a doação do que a legislação individualmente.<sup>22</sup>

Nesta população de dadores, a outra medida de combate à escassez de rins passa pelo recurso a doação após paragem cardiocirculatória e a criação dos CDE.<sup>14,46</sup> No referente aos dadores após paragem cardiocirculatória está estipulado uma maior utilização dos mesmos assim como o incentivo à criação de políticas para admissão nos serviços de urgência de casos de morte recente que possam ser potenciais dadores. No que respeita à doação com critérios expandidos deve ser encorajado o recurso a dadores com idade superior a 60 anos e inferior a 70 anos cuidadosamente seleccionados.<sup>14</sup>

Se por um lado se desenvolvem critérios para aumento da doação, há factores políticos, legais e económicos que impedem o crescimento dessas facções. No que respeita aos CDE, apesar dos bons resultados, a sua não equidade a longo prazo, comparativamente à doação com critérios *standard*, resulta na não utilização eficaz desses dadores. Este facto ocorre não apenas devido aos díspares resultados médicos, mas também pela existência de marcadores de performance em diversos centros, que apesar de um intuito regulador, podem ter um impacto negativo. A utilização de dadores com CDE pode resultar numa diminuição de performance que implica perda de verbas públicas aos centros de transplantação, o que por sua vez pode ter repercussões negativas na utilização dos mesmos. O desenvolvimento de mecanismos de regulação de qualidade que também estimulem a utilização de novos perfis de dadores, assim como a educação da comunidade de transplantação nesta matéria, são áreas intervencionais primordiais para o combate da diminuição de órgãos.<sup>22</sup>

Novas intervenções como a incentivação financeira dos dadores, a utilização de dadores com risco de doenças transmissíveis e dadores com doenças infecciosas documentadas, continuam a ter um grande nível de controvérsia ético-legal.<sup>22</sup> No que respeita à transplantação de órgãos com patologias potencialmente transmissíveis, como neoplasias ou doenças infecciosas, está preconizada uma avaliação risco/benefício cuidada para o receptor.<sup>14</sup>

Apesar da implementação de todas estas medidas, o número de órgãos disponíveis tem sofrido alterações mínimas consequentes à doação por cadáveres, sendo que o limitado sucesso apresentado deriva da utilização de órgãos de qualidade inferior, reiterando assim o dador vivo como alvo de acção essencial.<sup>46</sup>

## **DADOR VIVO**

O aumento do número de dadores vivos demonstrou ser o passo fulcral para o combate da falta de órgãos, por três razões essencialmente: o crescente hiato entre a demanda e a necessidade de órgãos, o facto de o dador vivo representar uma potencialidade muito maior para combater essa realidade e, por último, os resultados significativamente superiores da transplantação comparativamente ao dador cadáver.<sup>46</sup> Neste contexto, a Comissão Europeia estabeleceu que os estados membros devem integrar no seu programa nacional de acções prioritárias a promoção de dádiva por dadores vivos.<sup>25</sup>

No que compete à taxa de doação não são muitos os factores socioeconómicos que demonstrem ter influência sobre a mesma, destacando-se a religião e o PIB como factores de variação, assim como a existência de consentimento presumido, que demonstrou ser um factor com alta associação negativa a este tipo de doação, relacionando-se com a uma taxa de doação em vida mais diminuta.<sup>19</sup> As estratégias para aumento da dádiva em vida parecem assim relacionar-se mais com factores do foro interpessoal. De facto crê-se que as baixas taxas provenham da relutância dos indivíduos saudáveis em geral se submeterem ao risco cirúrgico e anestésico em prol de outros, assim como à reticência da doação a um estranho.<sup>46</sup>

O atestar da segurança do processo de doação é assim um passo crucial para o aumento da mesma, característica já assegurada em inúmeros estudos. O risco de mortalidade do dador é comparado ao de procedimentos cirúrgicos como a lipoaspiração ou a actividades como o mergulho, ambos com taxas de mortalidade inferiores a 0.02%, taxa suficientemente baixa para ser considerado um procedimento seguro pela comunidade médica e entidades reguladores e governamentais, o mesmo se

verifica em relação ao desenvolvimento de co-morbilidades, como a DRC ou a doença cardiovascular.<sup>46</sup>

Por outro lado, a adoção de técnicas cirúrgicas cada vez menos invasivas contribui positivamente para a angariação de potenciais doadores. Neste contexto, a técnica laparoscópica da nefrectomia deve ser um campo a recorrer e desenvolver na área da transplantação, uma vez que para resultados idênticos em termos de complicações urológicas, função e sobrevivência do enxerto, apresenta menor morbidade pós-operatória, menor período de convalescença e melhores resultados cosméticos, comparativamente à nefrectomia aberta.<sup>14</sup>

A transplantação renal cruzada ou emparelhada representa uma das estratégias com maior potencialidade para o combate da escassez de órgãos, e está preconizado o seu incentivo e realização em todos os países cuja legislação o permita.<sup>14</sup> Este procedimento permite ultrapassar uma das principais limitações da dádiva em vida, a incompatibilidade do grupo ABO e do sistema HLA entre pares doadores-receptores.<sup>16</sup> A barreira à transplantação destes pares é ultrapassada com recurso a várias reconfigurações entre estes e outros pares na mesma situação, assim como, doadores cadáveres, doadores não relacionados e também pares compatíveis.<sup>47</sup> A utilização desta técnica tem sofrido um aumento progressivo em parte devido à redução das barreiras geográficas à sua realização, como a organização de sistemas de transporte de rins de doadores vivos, com a inclusão de doadores não relacionados e pares compatíveis, aumentando assim o número de correspondências, e com o recurso a terapias de dessensibilização pré-transplante.<sup>47</sup>

A expansão de critérios, via largamente utilizada na população de doadores cadáveres, é também um dos meios em ascensão na dádiva em vida, contudo a

implementação destes tem, nesta perspectiva, riscos redobrados, não apenas receptor, mas também para os dadores, cujo procedimento pode deixar consequências irreversíveis.<sup>48</sup> Os limites de idade e os factores comórbidos mais comuns, como a hipertensão arterial, diabetes e obesidade, são as variáveis alvo desta expansão, a experiência actual demonstra bons resultados com esta prática, contudo é recomendado uma avaliação cuidada destes potenciais dadores e a exclusão dos mesmos se estes apresentarem história familiar e pessoal de risco de potenciais co-morbilidades.<sup>48</sup>

Por último, a estratégia actual mais eticamente controversa é a criação de incentivos para potenciais dadores. A legislação Portuguesa reitera que a motivação para a doação deve ser voluntária, sem coacção ou benefícios materiais associados,<sup>4</sup> por outro lado, aprova a compensação dos dadores desde que estritamente limitada à cobertura das despesas efectuadas, como deslocações, taxas moderadoras ou medicação, e à perda de rendimentos relacionadas com o acto de doação em si, não podendo estas constituir um incentivo ou benefício.<sup>49</sup> A apreensão no que concerne a esta estratégia é fundamentalmente ética, pesando-se a possibilidade de que a criação de incentivos possa retirar o foro altruísta à doação, não dignificar a condição humana e promover a comercialização e tráfico de órgãos.<sup>50</sup> Neste contexto, defende-se para já a aplicação de medidas eticamente aceites, como as já legisladas, que contribuem para que o procedimento de transplantação seja mais amplamente utilizado, conveniente e acessível.<sup>46,50</sup>

Concluindo, as taxas de transplantação resultantes de dadores cadáver demonstraram correlação com factores socioeconómicos, o que indica que uma reforma de programas governamentais e legislativos pode ter impacto nesse ramo da transplantação, com destaque para a existência de consentimento presumido e a estruturação do programa nacional de doação de órgãos. Por outro lado no que respeita

ao dador vivo não foram identificados factores socioeconómicos preponderantes passíveis de alterar as suas taxas de transplantação, o que indica que estas possam ser influenciadas maioritariamente por factores interpessoais, dos quais se destacam a necessidade de assegurar a segurança e simplicidade do procedimento e a quebra de barreiras não altruísticas.<sup>19</sup>

## CONCLUSÃO

A prevalência crescente da doença renal crónica terminal aliada ao declínio ou estabilização das taxas de doação resulta num impacto negativo para a área da transplantação renal, sendo premente a necessidade de desenvolver estratégias que colmatem a escassez de órgãos.

A comparação entre o transplante renal e outras terapêuticas substitutivas da função renal demonstra a sua clara superioridade, quer no que concerne aos receptores, que apresentam melhores resultados em termos de qualidade de vida e sobrevida a longo prazo, quer do ponto de vista económico, uma vez que dois anos após a transplantação o seu custo-efectividade é bastante superior ao do tratamento dialítico. Esta superioridade mantém-se mesmo com a actual modificação das características dos indivíduos que requerem transplante, que apresentam idade mais avançada e maior número de co-morbilidades, com consequente maior número de doentes em lista de espera e como tal a usufruírem de terapêutica dialítica.

No âmbito desta realidade, tornou-se urgente a investigação e desenvolvimento da área da doação, sendo o dador vivo e o dador cadáver as duas entidades fulcrais para atingir as taxas requeridas ao combate da escassez de órgãos. Embora os resultados da transplantação renal tenham melhorado significativamente quer nos receptores de dadores vivos como de cadáveres, os primeiros apresentam melhores resultados ao nível da qualidade e sobrevida do enxerto a curto e longo prazo, da qualidade de vida e da sobrevida, assim como ao nível de gastos em saúde.

A maior vantagem da doação viva não é o processo em si, mas todas as características inerentes ao procedimento electivo, que incluem a possibilidade de avaliar o dador de forma minuciosa, realizar a cirurgia quando tanto dador como

receptor se encontram na sua condição óptima e diminuir factores nefastos para o enxerto como o tempo mínimo de isquémia. Adicionalmente a estas vantagens, o desenvolvimento da transplantação com recurso a dadores vivos inclui campos em expansão como a transplantação renal *preemptive*, que resguarda o receptor assim como o sistema nacional de saúde de custos e complicações derivadas da diálise e das suas consequências, e a realização com excelentes resultados de transplantes em pares não imunogeneticamente idênticos, que tornam o dador vivo um recurso de excelência. De salientar que, apesar de considerado um procedimento seguro, não deixa de comportar riscos para o dador, principalmente em casos de critérios expandidos, assim como levantar algumas questões éticas, como a coerção de dadores, factores que devem ser minuciosamente avaliados previamente ao processo de transplantação.

O aumento do número de dadores vivos é um passo determinante para o combate à escassez de órgãos, sendo um meio a explorar em todos os doentes diagnosticados com doença renal crónica terminal. Os esforços para aumentar a disponibilidade de rins de dadores cadáver não deve contudo diminuir, uma vez que os números de doação actuais estão longe de preencher as necessidades destes doentes.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Belmiro Parada, por ter incentivado a abordagem deste tema, permitindo-me aumentar o meu conhecimento nesta área pela qual desenvolvo cada dia mais interesse.

À minha co-orientadora, Dra. Lídia Santos, pela disponibilidade e atenção cedida em todos os contactos.

Aos meus amigos por toda a aprendizagem, voluntária e involuntária, sobre transplantação renal a que se submeteram.

À minha mãe, irmã e tios por serem o apoio constante no meu percurso.

## BIBLIOGRAFIA

1. OECD (2016). No Title. Life expectancy at birth (indicator). <https://data.oecd.org/healthstat/life-expectancy-at-birth.htm>. Published 2016. Accessed January 19, 2016.
2. World Health Organization (WHO). Non communicable Diseases Country Profiles. *Genève WHO Press 2014*. 2014. [http://www.who.int/nmh/countries/ben\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/countries/ben_en.pdf?ua=1).
3. Perico N, Remuzzi G. Chronic kidney disease: A research and public health priority. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(SUPPL. 3):1-8. doi:10.1093/ndt/gfs284.
4. Direção-Geral da Saúde. Tratamento Conservador Médico da Insuficiência Renal Crónica Estádio 5. *Norma da Direção-Geral da Saúde nº 017/2011 28/09/2011 (atualizado a 14/06/2012)*. 2012:1-35.
5. Macário F. Breves apontamentos do Registo Nacional do Tratamento da DRC. 2015.
6. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(2):A57.
7. Inker L a, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-735. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
8. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Mc Graw Hill Education; 2015.
9. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification and Stratification*. Vol 39.; 2002. doi:10.1634/theoncologist.2011-S2-45.
10. Coelho A, Diniz A, Hartz Z, Dussault G. Gestão integrada da doença renal crónica: análise de uma política inovadora em Portugal. *Rev Port Saude Publica*. 2014;32(1):69-79. doi:10.1016/j.rpsp.2014.03.001.
11. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
12. De Groot IB, Veen JIE, van der Boog PJM, et al. Difference in quality of life, fatigue and societal participation between living and deceased donor kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2013;27(4):415-424. doi:10.1111/ctr.12165.

13. Tong A, Manns B, Hemmelgarn B, et al. Standardised outcomes in nephrology – Haemodialysis ( SONG-HD ): study protocol for establishing a core outcome set in haemodialysis. *Trials*. 2015;1-9. doi:10.1186/s13063-015-0895-7.
14. Karam G, Kälble T, Alcaraz a, et al. Guidelines on Renal Transplantation. *Ren Transplant - Eur Assoc Urol*. 2009;(March):327-337. doi:10.1056/NEJM199408113310606.
15. Santos RD, Langewisch ED, Norman DJ. Immunological Assessment of the Transplant Patient. 2014;1345(96):10010. doi:10.1007/978-1-4939-0342-9.
16. Correia de Campos AF. Normas para a selecção do par dador-receptor em homotransplantação com rim de cadáver. *Diário da República*. 2007:8083-8085.
17. Genevieve M. Coorey, MA, BSN, RN, Catherine Paykin, MSSW, Linda C. Singleton-Driscoll, MBA, and Robert S. Gaston M. Barriers to Preemptive Kidney Transplantation. 2009;109(11).
18. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic Review : Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. 2011;(10):2093-2109. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x.
19. Bendorf A, Pussell B a., Kelly PJ, Kerridge IH. Socioeconomic, demographic and policy comparisons of living and deceased kidney transplantation rates across 53 countries. *Nephrology*. 2013;18(9):633-640. doi:10.1111/nep.12101.
20. Costa FSL da. Despacho n.º 14341/2013. *Diário da República*. 2013.
21. Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. 2009:685-691. doi:10.1002/bjs.6607.
22. Schold JD, Segev DL. Increasing the pool of deceased donor organs for kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(6):325-331. doi:10.1038/nrneph.2012.60.
23. Schold JD, Kaplan B, Rajendra S, Meier-kriesche H, Dylan J. The Broad Spectrum of Quality in Deceased Donor Kidneys. 2005;(1):757-765. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00770.x.
24. Singh SK, Kim SJ. Does Expanded Criteria Donor Status Modify the Outcomes of Kidney Transplantation From Donors After Cardiac Death ? 2013:329-336. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04311.x.
25. Decreto Lei n.º 802/2010 de 23 de Agosto. Diário da República n.º 163/10 - 1ª Série Ministério da Saúde. 2010:3679-3680.
26. Mandelbrot D a, Pavlakis M. Living donor practices in the United States. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(4):212-219. doi:10.1053/j.ackd.2012.04.010.

27. Duerinckx N, Timmerman L, Gogh J Van, Busschbach J Van, Ismail SY. Predonation psychosocial evaluation of living kidney and liver donor candidates : a systematic literature review. 2014;27:2-18. doi:10.1111/tri.12154.
28. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, et al. European Renal Best Practice Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nefrologia*. 2014;34(3):293-301. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12490.
29. Ra B and. United Kingdom Guidelines for Living Kidney Transplant. *Ethics*. 2011;(May).
30. UNOS. OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) Policies. 2016. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
31. Kdigo. Summary of Published Living Donor Guidelines.
32. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Revilla FJB, Wiesel M. Eau guidelines on renal transplantation. *Eur Urol*. 2005;47(2):156-166. doi:10.1016/j.eururo.2004.02.009.
33. Dols LFC, Kok NFM, Ijzermans JNM. Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques. *Transpl Int*. 2010;23(2):121-130. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.01027.x.
34. Caso JR. Minimally invasive donor nephrectomy: innovations. *Curr Urol Rep*. 2014;15(1):378. doi:10.1007/s11934-013-0378-x.
35. Banga N, Nicol D. BJUI Techniques in laparoscopic donor nephrectomy. 2012;(November 2011). doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11058.x.
36. Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, et al. Outcome of the living kidney donor. 2012:41-50. doi:10.1093/ndt/gfr669.
37. Mjøen G, Holdaas H. Impact of Living Kidney Donation on Long-Term Renal and Patient Survival : An Evolving Paradigm. 2015:22-28. doi:10.1007/s40472-014-0038-1.
38. Ibrahim H, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009;360(52):459-469. doi:10.1056/NEJMoa0804883.
39. Lentine KL, Patel A. Risks and Outcomes of Living Donation. 2015;19(4):220-228. doi:10.1053/j.ackd.2011.09.005.Risks.
40. Muzaale AD, Massie AB, Wang M-C, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *Jama*. 2014;311(6):579-586. doi:10.1001/jama.2013.285141.

41. Nemati E, Einollahi B, Lesan Pezeshki M, Porfarziani V, Fattahi MR. Does kidney transplantation with deceased or living donor affect graft survival? *Nephrourol Mon.* 2014;6(4):e12182. doi:10.5812/numonthly.12182.
42. Laging M, Kal-van Gestel J a, van de Wetering J, Ijzermans JNM, Weimar W, Roodnat JI. The relative importance of donor age in deceased and living donor kidney transplantation. *Transpl Int.* 2012;25(11):1150-1157. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01539.x.
43. Barnieh L, Manns BJ, Klarenbach S, McLaughlin K, Yilmaz S, Hemmelgarn BR. A description of the costs of living and standard criteria deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(3):478-488. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03425.x.
44. Yazbek DC, de Carvalho a B, Barros CS, et al. Cardiovascular disease in early kidney transplantation: comparison between living and deceased donor recipients. *Transplant Proc.* 2012;44(10):3001-3006. doi:10.1016/j.transproceed.2012.03.061.
45. Decreto Lei nº 12/93 de 22 de Abril. Diário da República nº94/93 - I Série A. 1993:1961-1963. <http://dre.pt/pdf1s/1993/04/094A00/19611963.pdf>.
46. G. T, M. S. Increasing the supply of kidneys for transplantation by making living donors the preferred source of donor kidneys. *Med (United States).* 2014;93(29):e318. doi:10.1097/MD.0000000000000318.
47. Segev DL. Innovative strategies in living donor kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(6):332-338. doi:10.1038/nrneph.2012.82.
48. Serur D, Charlton M. Expanded criteria living donors: how far can we go? *Prog Transplant.* 2012;22(2):129-132; quiz 133. doi:10.7182/pit2012244.
49. Despacho n.º2055/2015 . Decreto Lei nº 2055/2015 de 26 de Fevereiro. Diário da República nº40/2015 - 2.ª Série A. Ministério da Saúde. 2015:4955-4956.
50. Sood P, Hariharan S. Incentivization of living donation: is it time to cross the bridge? *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):484-485. doi:10.1053/j.ajkd.2014.06.023.