

DIRETRIZES PARA TRANSPLANTE RENAL

G. Karam (presidente), T. Kälble, A. Alcaraz, F.T. Aki,
K. Budde, U. Humke, F. Kleinclauss, G. Nicita,
J.O. Olsburgh, C. Süsal

Introdução

As disposições e condutas em transplante renal variam significativamente, as diretrizes fornecem somente orientações gerais.

Doação renal

Há um importante hiato entre doações e demanda por transplantes renais, com número insuficiente de doadores falecidos. Entretanto, há uma forte tendência para aumento nos transplantes intervivos.

Recomendações para aumento nas doações	GR
Doadores falecidos	
Em todos os países sem lei de consentimento presumido, há esforços para recrutar doadores através de um registro optativo ou de cartões de doadores.	C
Maior uso de doadores cujos batimentos cardíacos já cessaram, “non-heart-beating donors”. Criação de políticas para admissão desses doadores.	B
Uso selecionado de doadores falecidos após os 60 anos.	B

Órgãos de doadores falecidos após os 70 anos deveriam ser avaliados individualmente.	B
Doadores para transplantes intervivos	
A doação de órgãos deveria ser considerada uma gesto de caridade. A sociedade pode expressar gratidão através de títulos honrosos (Ex.: medalha de honra, seguro doação).	C
Explorar doação intervivos quando o paciente encontra-se no início do quadro de insuficiência renal terminal.	C
Decisões sobre rins com múltiplas artérias ou anomalias anatômicas devem ocorrer individualmente.	C
A nefrectomia laparoscópica obtém o mesmo resultado (complicações, funcionamento e sobrevida do enxerto) que a cirurgia aberta, com menor morbidade pós-operatória, menor tempo de recuperação e melhores resultados cosméticos.	A
A nefrectomia laparoscópica aumenta o número de possíveis doadores.	C
A laparoscopia é uma maneira de aumentar o número de transplantes intervivos.	C

Seleção de doadores renais e critérios de recusa

A condição física do doador e principalmente do órgão a ser doado, é mais importante que a idade. Fatores de risco importantes para a falência do órgão constituem histórico de diabetes ou hipertensão grave com lesão dos vasos da retina. Fatores

que excluem potenciais doadores ou que limitam a doação única em vez de múltiplos órgãos são infarto do miocárdio, angina grave, doença vascular grave e hipotensão duradoura, oligúria e longo período de internação em UTI.

O doador potencial deve ser avaliado quanto ao vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2), hepatite C (HCV), hepatite B (HbsAg e Anti-HBc), hepatite aguda (transaminases hepáticas), citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr se o receptor for pediátrico, sífilis, sepsis, tuberculose, outras infecções e história familiar (ou possíveis sinais clínicos) de doença de Creutzfeldt-Jacob.

Circunstâncias diferentes aplicam-se quando um receptor já está infectado com HIV ou hepatite, então o transplante de um doador infectado torna-se possível para casos selecionados.

História prévia de malignidade não é uma contraindicação para doação de órgãos. Entretanto, contraindicações absolutas são câncer ativo ou metastático (com raras exceções, ex.: testículo) e cânceres com altas taxas de recorrência, ex.: linfomas. Deve-se excluir metástase como causa de sangramento intracraniano, em um potencial doador com sangramento de etiologia não estabelecida.

Para excessões específicas, em caso de malignidade, consultar o Guideline completo.

Órgãos de doadores marginais devem ter “clearance” de creatinina calculado de 50-60 mL/min. Rins com “clearance” < 50 mL/min somente são adequados para transplante duplo.

Recomendações para doadores com morte encefálica	GR
Considerar todo paciente com morte encefálica como doador potencial, sem limites de idade.	
Obter consentimento para coleta de órgãos conforme legislação vigente. O consentimento sempre é recomendado, inclusive em países cuja legislação presume o consentimento.	
Sempre excluir indivíduos que se recusaram a doar durante a vida.	C
O doador acometido por doença potencialmente transmissível (infecção, neoplasia) deve ser cuidadosamente avaliado, considerando riscos e benefícios ao receptor.	B
Um órgão de boa qualidade deve ser assegurado ao receptor e todo centro transplantador deve estabelecer seu próprio protocolo de inclusão. Órgãos marginais só podem ser usados após avaliação completa. Oriente o receptor e confirme sua aceitação.	C

Técnicas cirúrgicas	GR
Transplantes intervivos estão associados a maiores taxas de sucesso com relação àqueles de doador falecido.	B

O cirurgião é responsável pela certificação de que o doador seja clínica e psicologicamente adequado e de que o órgão esteja em plenas condições para o implante com sucesso provável.	B
Sempre deixar o doador com o melhor órgão. A abordagem transperitoneal aumenta o risco de complicações esplênicas e intestinais.	B
Nefrectomia aberta deve ser realizada por abordagem extraperitoneal através de lombotomia ou incisão subcostal.	B
Nefrectomia laparoscópica (intra ou extraperitoneal) deve ser realizada por cirurgiões especificamente treinados.	B
Laparoscopia “hand-assisted” minimiza tempo de isquemia quente quando comparada a laparoscopia clássica.	B

Receptor renal

A avaliação pré-operatória cuidadosa de todos os candidatos a transplante é de suma importância para melhorar a sobrevida do órgão e do paciente. A avaliação deve ser sistemática.

Recomendações para terapia pré-transplante	GR
No trato urogenital com anomalia, avaliação metuculosa faz-se necessária e o estudo urodinâmico constitui a principal investigação.	B/C
Se a terapia farmacológica ou o cateterismo intermitente falharem ou não forem possíveis, há indicação para derivação urinária (reservatórios continentes, condutos ou cistoplastia).	B/C

Retirada de rins com doença policística autossômica dominante, se houver restrição de espaço ou complicações (infecção crônica, suspeita de malignidade).	B/C
---	-----

Outras considerações especiais no receptor

Recomendações	GR
Malignidade ativa é uma contraindicação porque a imunossupressão pode agravar a doença de base, prejudicando o paciente e o resultado do transplante.	B
O período de espera para o transplante em receptores com histórico de doença maligna depende do tipo, do estágio TNM e graduação tumoral, além da idade e condições clínicas do paciente.	B
A infecção ativa pode exacerbar-se após o transplante e afetar a sobrevida.	B
O rastreamento para infecções virais e bacterianas em todos os candidatos a transplante deve incluir: hepatite B, hepatite C, HIV, citomegalovírus e tuberculose.	
O rastreamento de todos os pacientes em todas as subespecialidades não é necessário. Entretanto, um indivíduo com história clínica e exame suspeito de infecção localizada deve ser encaminhado ao especialista (otorrinolaringologista, odontólogo, dermatologista, urologista e/ou ginecologista), para descartar todos os focos possíveis.	B

Reavaliação de pacientes não colaborativos (ou com comorbidades muito graves) pode ser apropriada.	C
A avaliação pré transplante deve focar em doenças cardíacas. Esta deve ser intensiva em pacientes de alto risco para doença isquêmica, no intuito de excluir insuficiência coronariana. Revascularização deve ser realizada antes do transplante.	B
Doença arterial periférica é comum em pacientes urêmicos. Atenção especial deve ser dedicada aos vasos ilíacos, periféricos e do sistema nervoso central, através de meios diagnósticos e terapêuticos apropriados.	C
Pacientes com diabetes devem ser transplantados. Requerem extensiva avaliação pré-transplante.	B
Obesidade, por si só, não constitui contraindicação para transplante. Avaliação completa e tentativa de perda de peso devem ser recomendadas.	C
Pacientes com risco de coagulopatias devem ser cuidadosamente avaliados, objetivando a prevenção de eventos tromboembólicos pós-transplante imediato.	C
Doenças que podem influenciar no resultado pós-transplante (ex.: diverticulose, colelitíase, hiperparatireoidismo) devem ser identificadas e tratadas, se possível, antes do transplante.	C
Idade, isoladamente, não é uma contraindicação, mas o receptor deve passar por avaliação completa, incluindo riscos e benefícios, e ser aconselhado sobre o risco aumentado associado à idade avançada.	B

Recrudescência da doença renal de base é comum, embora perda do enxerto – por esse motivo não seja. Somente poucas doenças, com altas taxas de recorrência, e que levam a perda precoce do enxerto, são contraindicações para transplante. Estes pacientes devem ser, especialmente, aconselhados antes de transplantes intervivos.	C
---	---

Pareamento (“Matching”) de doadores e receptores

Recomendações	GR
Determinar grupo sanguíneo ABO e fenótipos HLA- A, -B e –DR em todos os candidatos aguardando transplante.	B
Para evitar rejeição hiperaguda, “cross-matching” deve ser realizado antes do transplante.	B

Órgãos de doadores falecidos devem ser transplantados em receptores com o menor número de HLA não pareados, “HLA mismatches”. Resultados falso positivos para o pareamento podem ocorrer principalmente associados a doenças autoimunes. Receptores com alto percentual de anticorpos reativos - “panel-reactive antibodies” (%PRA) - devem ser posteriormente analisados para garantir “cross-match” negativo. Pareamento no grupo sanguíneo ABO previne rejeição hiperaguda, porém avanços técnicos têm possibilitado transplantes com sucesso em pacientes ABO incompatíveis.

Imunossupressão após transplante renal

A imunossupressão atual tem boa eficácia com adequada tolerabilidade: inibidor de calcineurina (CNI; ciclosporina ou tacrolimus) + micofenolato (micofenolato mofetil-MMF) ou micofenolato sódico (EC-MPS) + corticoesteróide (prednisona ou prednisolona). Terapia de indução também deve ser ofertada.

Recomendações para imunossupressão	GR
Profilaxia de rejeição com CNI permanecendo a melhor prática atual.	A
Escolha do CNI (ciclosporina ou tacrolimus) depende do risco imunológico, características do receptor, imunossupressão concomitante e fatores socioeconômicos.	A
Monitorar o nível sérico de ciclosporina ou tacrolimus é obrigatório para prevenir subdoses (aumentam o risco de rejeição) ou superdoses (aumentam o risco de efeitos colaterais, particularmente nefrotoxicidade).	A
Micofenolatos são o padrão atual. A dose habitual de MMF combinado com ciclosporina é de 1g duas vezes ao dia ou EC-MPS 720mg, duas vezes ao dia.	A
Terapia combinada de micofenolatos com tacrolimus não está aprovada formalmente. A dose correta de micofenolato não foi estabelecida, uma vez que pacientes tratados com tacrolimus têm uma exposição maior ao micofenolato, comparado àqueles tratados com ciclosporina. A dose inicial recomendada de MMF combinado com tacrolimus é de 1g, duas vezes ao dia ou EC-MPS 720mg duas vezes ao dia. Esta dosagem é frequentemente reduzida em 30-50% em 1 ano.	A

Monitorar níveis séricos de micofenolatos não pode ser recomendado para todos os pacientes, devido à evidência limitada de benefício.	A
Azatioprina pode ser prescrita em população de baixo risco para imunossupressão inicial, especialmente naqueles intolerantes aos micofenolatos.	A
Terapia inicial com esteroides permanece como padrão no período peri e pós-operatório imediato.	A
Para redução dos efeitos adversos dos esteroides, estes devem ser suspensos na maioria dos pacientes depois de 3-12 meses, quando utilizada terapia combinada com CNI e micofenolatos.	A

Recomendações para outras terapias imunossupressoras	
Inibidores mTOR (sirulimus, everolimus)	GR
Rejeição aguda pode ser efetivamente prevenida por inibidores mTOR combinados com CNI. Reduzir dose de CNI para evitar nefrotoxicidade.	A
Combinação inicial, sem CNI, com inibidores mTOR + micofenolato + esteroide não é suficiente para prevenir rejeição aguda, comparado ao regime padrão.	A
Medidas cirúrgicas profiláticas devem ser tomadas no período perioperatório quando houver uso de inibidores mTOR, devido ao prejuízo na cicatrização.	A
Inibidores mTOR são uma alternativa aos CNI, quando houver muitos efeitos colaterais relacionados a estes.	A
Níveis séricos de sirolimus e everolimus devem ser monitorados regularmente.	A

Terapia de indução de depleção de células T	GR
Efeitos adversos potencialmente letais incluem maior incidência de infecções oportunistas graves e malignidade, particularmente doenças linfoproliferativas.	B
Terapia de depleção de células T não resultou em melhores resultados globais.	B
Terapia de depleção de células T não deve ser rotineiramente usada em receptor de baixo risco no primeiro transplante.	B
Os pacientes devem ser informados sobre os riscos aumentados de infecção e câncer.	B
Anticorpos antirreceptor de interleucina 2 (IL-2R)	GR
Reduzem a taxa de rejeição aguda, possibilitando redução na dose de CNI e esteroides.	A

Complicações

Rejeição hiperaguda é rara e geralmente ocorre em minutos ou horas após a vascularização, embora possa ocorrer em até 1 semana pós-transplante. Resolve-se com a remoção do enxerto.

Rejeição aguda pode ser classificada em rejeição celular aguda, mediada por células T (ACR, “T-cell mediated”) ou rejeição humoral aguda, mediada por anticorpos (AHR, “antibody-mediated”). Testar pacientes com rejeição celular aguda para anticorpos IgG anti-HLA reativos ao enxerto. Terapia ampla com esteroides constitui o tratamento inicial. Em quadros graves, ou resistentes a esteroides, considerar imunossupressão intensificada, com corticoides em altas doses, tacrolimus e agentes de depleção de células T.

Tratamento da rejeição humoral aguda inclui esteroides,

tacrolimus e imunoglobulina intravenosa. Anti- CD20 (rituximab) ou agentes de depleção de células T podem ser eficientes.

Uma disfunção crônica do enxerto pode levar meses ou anos para se desenvolver. Realizar biópsia renal e determinar alo-anticorpos específicos do doador, se ocorrerem mudanças durante o seguimento com creatinina sérica, “clearance” de creatinina, pressão arterial, lipidograma e excreção urinária de proteínas. Se fibrose intersticial/atrofia tubular (IF/TA) for confirmada, iniciar terapia adequada, ex.: controle da hipertensão arterial. Considerar conversão para inibidores mTOR em pacientes sob terapia com CNI e/ou sinais histológicos sugerindo toxicidade ao CNI sem proteinúria significativa (< 800 mg/dia). Alternativas incluem redução da dose de CNI, sob proteção com micofenolatos ou, em pacientes crônicos, retirada do CNI e manutenção com micofenolato e esteroides.

Malignidade pós-transplante é uma causa comum de morte a longo prazo. A maioria afeta a pele (40%) ou o sistema linfático (11%). Monitorar pacientes jovens e pacientes que receberam agentes depletos de células T. Rastreamento anual para câncer e comorbidades é obrigatório.

Rastreamento anual

Um seguimento regular pós-transplante por equipe treinada e experiente é recomendado, pelo menos, a cada 6-12 meses. O monitoramento da função renal da imunossupressão e dos efeitos adversos por um médico a cada 4-8 semanas é altamente recomendado.

Tradução para o Português:

Fernando Meyer

Professor Titular da PUC-PR

Chefe do Departamento de Transplantes da SBU

Curitiba-PR

Luis Eduardo Durães Barboza

R3 Urologia – Hospital Nossa Senhora das Graças

Curitiba-PR

Revisão:

Prof. Dr. João Pádua Manzano - TiSBU

O processo de tradução para a Língua Portuguesa foi realizado sob supervisão da Sociedade Brasileira de Urologia. A European Association of Urology - EAU, juntamente com a “Guidelines Office”, não se responsabiliza pela correção das traduções disponibilizadas.

Este texto resumido está baseado nas recomendações da EAU (ISBN 978-90-79754-96-0), disponíveis aos membros da Associação Europeia de Urologia no seu website, <http://www.uroweb.org>.