



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**NUNO FILIPE CARDOSO PRATAS**

***CIRURGIA DA TRANSPLANTAÇÃO RENAL -  
TÉCNICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR ARNALDO FIGUEIREDO  
MESTRE DAVID CASTELO**

**MARÇO 2013**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Cirurgia da Transplantação Renal – Técnica**



Artigo de Revisão

Nuno Filipe Cardoso Pratas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, PORTUGAL

*E-mail* do autor: [nuno\\_pratas@hotmail.com](mailto:nuno_pratas@hotmail.com)

**ÍNDICE**

**Resumo.....3**

**Abstract.....5**

**Introdução.....7**

**Materiais e Métodos.....9**

**Resultados.....10**

**Dador Vivo e Dador Cadáver.....10**

**Técnicas de Colheita Renal.....13**

**Morte Cerebral e Homeostasia Interna.....21**

**Isquémia Quente, Isquémia Fria e Reperfusão.....23**

**Introdução à Preservação Hipotérmica.....25**

**Soluções de Preservação.....26**

**Biópsia Renal Pré-Transplante de Dador Cadáver.....30**

**Perfusão Pulsátil Hipotérmica vs Criopreservação Simples.....31**

**Discussão e Conclusão.....35**

**Agradecimentos.....38**

**Referências Bibliográficas.....39**

## RESUMO

**Contexto:** Hoje em dia, a crescente falta de órgãos para transplante instituiu uma necessidade de criar estratégias que permitam contrariar esta tendência. Estas estratégias passam pela inovação em técnicas de colheita em dador vivo e pela expansão da ‘pool’ de dadores cadáver, levando a uma conseqüente procura de métodos de preservação que permitam minimizar os efeitos deletérios da isquemia.

**Objetivos:** Comparar as principais técnicas cirúrgicas de colheita em dador vivo, as diversas soluções de preservação e comparar a preservação por perfusão pulsátil hipotérmica com a criopreservação simples.

**Materiais e Métodos:** Foram selecionados artigos resultantes de pesquisas na base de dados da PubMed e foram consultados livros que abordavam os temas discutidos neste artigo de revisão.

**Resultados:** *Técnicas cirúrgicas:* Os estudos apresentam resultados contraditórias quanto à superioridade da nefrectomia laparoscópica transperitoneal *hand-assisted* (NLTPHA) em relação à nefrectomia laparoscópica transperitoneal. A nefrectomia transumbilical single-port parece ser uma abordagem atrativa em termos de cosmética e tempo de convalescença do dador.

*Soluções de preservação:* Tanto a solução *UW*, como a *HTK* e a *Celsior* são superiores à *Euro-Collins* para a preservação hipotérmica de órgãos e apresentam eficácias e custos semelhantes.

*Métodos de preservação:* Em alguns estudos a perfusão pulsátil hipotérmica parece reduzir a incidência e duração de DGF (“Delayed Graft Function”), diminuir o risco de falência do enxerto e melhorar a sobrevivência do enxerto a 1 ano, quando comparada com a criopreservação simples. No entanto nem todos os resultados demonstram uma clara superioridade de um método sobre o outro.

**Conclusões:** *Técnicas cirúrgicas:* São precisos mais estudos randomizados prospetivos que comparem a NLTP com a NLTPHA. A NLTPHA não é muito utilizada na prática. A nefrectomia transumbilical single-port é uma técnica a estudar mais exaustivamente no futuro.

*Soluções:* São necessários mais estudos prospetivos randomizados para determinar qual a solução de preservação superior.

*Métodos de preservação:* A perfusão pulsátil parece ser um método superior de preservação de rins doados por ECDs (“Expanded Criteria Donors”) e por NHBDs (“Non-Heart-Beating Donors”), contudo, os seus benefícios são, ainda, controversos, sendo necessários mais estudos prospetivos em larga escala.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Criopreservação; Nefrectomia Laparoscópica; Perfusão Pulsátil Hipotérmica; Preservação Hipotérmica; Transplantação Renal.

**ABSTRACT**

**Context:** Nowadays, the growing shortage of organs for transplantation created a necessity of elaborating strategies that will allow us to contradict this tendency. These strategies include implementing innovative strategies in harvesting techniques and expansion of the deceased donor pool, thus creating the necessity to seek preservation methods that allow us to minimize the harmful effects of ischemia.

**Objectives:** To compare the main surgical harvesting techniques in living donors, the several preservation solutions and to compare hypothermic pulsatile perfusion to simple cold storage.

**Materials and Methods:** Articles from PubMed database searches were selected and several books that covered matters important to this revision were consulted.

**Results:** *Surgical Techniques:* Studies present contradictory results regarding the superiority of trans-peritoneal hand-assisted laparoscopic nephrectomy (TPHALN) over trans-peritoneal laparoscopic nephrectomy (TPLN). Single-port trans-umbilical nephrectomy seems to be an attractive approach regarding cosmetics and recovery time of the donor.

*Preservation Solutions:* UW, HTK and Celsior solutions are all superior to Euro-Collins solutions for hypothermic preservation and they all have similar cost-effectiveness.

*Preservation Methods:* In some studies, pulsatile hypothermic perfusion seems to be able to reduce the incidence and duration of DGF (“Delayed Graft Function”), decrease the risk of graft failure and improve graft survival at 1 year, when compared to simple cold storage. However not all results show this evident superiority of one method over the other.

**Conclusions:** *Surgical Techniques:* More prospective studies comparing TPLN to TPHALN are needed. Single-port trans-umbilical nephrectomy is a technique to study more exhaustively in the future.

*Preservation Solutions:* More randomized prospective studies are needed to determine which preservation solution is the best.

*Preservation Methods:* Hypothermic pulsatile perfusion seems to be a superior preservation method for kidneys from ECDs (“Expanded Criteria Donors”) and NHBDs (“Non-Heart-Beating Donors”), however, its benefits are, yet, controversial and more large scale randomized prospective studies are necessary.

**KEYWORDS**

Cryopreservation, Laparoscopic Nephrectomy, Hypothermic Pulsatile Perfusion, Hypothermic Preservation, Renal Transplantation

## INTRODUÇÃO

A transplantação renal é uma intervenção cirúrgica que veio revolucionar a terapêutica da insuficiência renal crónica terminal, apresentando vantagens significativas em termos de sobrevivência e qualidade de vida sobre as outras técnicas de substituição da função renal, como a hemodiálise ou a diálise peritoneal [1].

O primeiro transplante renal bem sucedido foi efetuado em 1954 entre irmãos gêmeos monozigóticos [1]. A introdução de testes de histocompatibilidade, as terapêuticas imunossupressoras, as técnicas de criopreservação renal e o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, como a nefrectomia laparoscópica, são apenas alguns exemplos dos avanços significativos que a medicina sofreu desde então, que permitiram aperfeiçoar esta intervenção cirúrgica e aumentar significativamente a esperança média de vida dos doentes a ela submetidos [1].

A crescente falta de órgãos para transplante criou a uma necessidade de formulação de estratégias que permitam colmatar esta falha. Estas estratégias passam pela inovação em técnicas de colheita em dador vivo, que minimizem as desvantagens destes serem submetidos a uma cirurgia, tornando, assim, a doação mais atrativa, e, pela expansão da ‘pool’ de dadores cadáver, levando ao uso de órgãos que sofreram mais agressões que os normalmente utilizados, e portanto, a uma conseqüente procura de métodos de preservação que permitam minimizar os efeitos deletérios da isquémia.

Neste trabalho iremos abordar sucintamente os tipos de dador (vivo e cadáver), analisando as principais técnicas cirúrgicas de colheita renal em dador vivo, referindo, brevemente, as principais vantagens e desvantagens de cada uma, incidindo, sobretudo numa comparação entre a nefrectomia laparoscópica tranperitoneal, a nefrectomia laparoscópica transperitoneal *hand-assisted* e a nefrectomia transumbilical *single-port*.

De seguida, debruçar-nos-emos sumariamente sobre as implicações da morte cerebral na homeostasia interna e sobre os dois principais métodos de criopreservação renal após colheita (a perfusão pulsátil hipotérmica e a criopreservação simples), não esquecendo de referir a importância dos tempos de isquémia quente, fria e de reperfusão.

### **Abreviaturas**

Dadores cadáver em morte cerebral - “Brain-dead Donors”: BDDs

Dadores que foram selecionados com critérios standard - “Standard Criteria Donors”: SCDs

Dadores que foram selecionados com critérios expandidos - “Expanded Criteria Donors”: ECDs

Dadores que sofreram morte cardíaca - “Non-Heart-Beating Donors”: NHBDs

Euro-Collins: EC

Função tardia do enxerto - “Delayed Graft Function”: DGF

Histidin-Tryptophan-Ketoglutarate: HTK

Hydroxy-Ethyl Starch: HES

Insitute-George-Lopez: IGL-1

Ausência de função primário do enxerto - “Primary Non-Function”: PNF

Nefrectomia aberta: NA

Nefrectomia aberta minimamente invasiva: NAMI

Nefrectomia laparoscópica transperitoneal: NLTP

Nefrectomia laparoscópica transperitoneal hand-assisted: NLTPHA

Nefrectomia laparoscópica retroperitoneal (NLRP)

Nefrectomia transumbilical single-port (NTSP)

Polietilenoglicol: PEG

Universidade do Wisconsin: UW

## MATERIAS E MÉTODOS

Foi efetuada um pesquisa inicial na base de dados da PubMed, utilizando o *Medical Subjects Headings da National Library of Medicine EUA*, com as palavras chave: *kidney transplantation, deceased donor, living donor, preservation, ischemia e brain death*. Foram selecionados artigos de revisão em inglês, publicados nos últimos cinco anos, cujos assuntos abordados estavam de acordo com os objetivos definidos para esta revisão. De seguida foram adicionados aos resultados da pesquisa artigos citados nos artigos selecionados inicialmente, por forma a aprofundar determinadas questões. Foram, ainda, consultados livros relacionados com os temas abordados nesta revisão e acrescentados alguns artigos, retirados da base de dados da PubMed, que referiam determinados assuntos relacionados com os objetivos propostos, por forma a apresentar um trabalho mais completo.

## RESULTADOS

### Dador Vivo e Dador Cadáver

Os dadores podem dividir-se em dois grandes grupos: o dador vivo e o dador cadáver. O dador vivo é geralmente um familiar que deve ter pelo menos compatibilidade parcial para os antígenos do complexo HLA, ter um exame físico normal e ser parte do mesmo grupo sanguíneo ABO, sendo, contudo, possível transplantar um rim de um dador de grupo O para um recetor do grupo A, B ou AB [2]. O dador vivo deve ser submetido a TAC abdominal com contraste para avaliar a existência de artérias renais múltiplas ou anormais, pois estas, embora não a contraindiquem, complicam a cirurgia de colheita e aumentam o tempo de isquémia a que o órgão é sujeito [2]. Os rins de dador vivo são superiores aos de dador cadáver, porque não estão sujeitos às agressões provocadas pela morte (cerebral e/ou cardíaca) e não são submetidos a tanto tempo de isquémia como os rins de dador cadáver. Isto traduz-se em melhor sobrevivência dos doentes que recebem rins de dador vivo, melhor sobrevivência destes enxertos (de modo geral 94,7% vs 89,2%, para 1 ano, e 76,0% vs 61,3%, para 5 anos [2]) e qualidade de vida superior [1-8].

Por outro lado, o dador cadáver não deve ter doenças neoplásicas malignas, hepatites infecciosas ou HIV devido à possibilidade de transmissão para o recetor e, quando o dador é idoso, tem insuficiência renal ou quando o rim está sujeito a um período prolongado de isquémia, existe maior risco de falência do enxerto [2].

Os dadores cadáver podem dividir-se em dadores cadáver em morte cerebral e dadores que sofreram morte cardíaca. Dentro dos BDDs existem os dadores que foram selecionados com critérios standard e os dadores que foram selecionados com critérios expandidos. Os critérios standard para seleção de dadores cadáver são, segundo a *US Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS)*, idade menor que 60 anos e a existência de apenas um ou nenhum dos seguintes factores de risco [9].

- História de hipertensão arterial
- Creatinina sérica terminal maior que 1,5 mg/dl
- Acidente Vascular Cerebral como causa de morte.

Assim, os ECDs definem-se como qualquer dador com 60 anos ou mais, ou com mais de 50 anos com pelo menos dois dos factores de risco acima referidos [9]. Os rins destes dadores têm uma sobrevivência mais curta que rins de SCDs e são, geralmente, doados a doentes de maior idade que se esperam que não respondam tão bem à diálise e que têm uma esperança média de vida mais curta, devendo ser usados quando os benefícios de ser transplantado mais cedo superam os riscos associados a viver com um rim de um ECD [1,2].

Finalmente, os NHBDs são dadores que tiveram morte cardiocirculatória antes de ser efetuada a colheita do órgão. Estes dadores dividem-se em cinco categorias descritas na tabela 1, criada com o objetivo de aumentar a disponibilidade de rins para transplante [2,10].

**Tabela 1: Categorias de NHBDs [2]**

|     |   |
|-----|---|
| I   | Chegou morto ao hospital                |
| II  | Ressuscitação não conseguida            |
| III | À espera de paragem cardíaca            |
| IV  | Paragem cardíaca durante morte cerebral |
| V   | Paragem cardíaca num doente do hospital |

Podem ser utilizados para transplantação os rins das categorias II-V, embora sejam mais frequentemente utilizados os das categorias III e IV [2]. No entanto, segundo *Taylor e Baicu* [10], a maioria dos rins de NHBDs provêm da categoria II. Quanto à qualidade dos órgãos, ainda não foi provado que a sobrevivência destes rins é inferior à dos rins de BDDs, havendo, inclusivé, estudos em que rins de NHBDs tivera uma sobrevivência tão boa quanto rins de

BDDs [2,10]. Metade destes rins sofrem função tardia do enxerto, definida por *Moers et al* [11] como sendo a necessidade de diálise na primeira semana após transplantação) e cerca de 4% nunca funcionam [10]. As diferenças entre a sobrevivência de rins de NHBDs e rins de BDDs advêm da ocorrência de falência do enxerto no primeiro mês após o transplante, sugerindo que a desvantagem de usar rins de NHBDs pode ser diminuída se foram utilizadas medidas para avaliar a viabilidade do órgão antes da sua implantação [10].

### **Técnicas de Colheita Renal**

Sempre que possível é preferível transplantar um rim de dador vivo a um rim de dador cadáver, devido às razões acima descritas. No entanto, um dador vivo é um indivíduo saudável que não vai receber nenhum ganho em saúde com a intervenção cirúrgica de extração do rim, muito pelo contrário, ele vai sofrer a agressão de uma cirurgia, com todas as consequências e complicações que ela tem, nomeadamente dor pós-operatória, cicatrizes inestéticas, hérnias incisionais, etc, para não mencionar que, apesar de não ter sido encontrado risco acrescido significativo para o desenvolvimento de insuficiência renal crónica terminal e de hipertensão para os dadores submetidos a nefrectomia aberta, ainda são necessários mais estudos para os que são submetidos a nefrectomia laparoscópica [3,7]. Os ganhos que estes dadores têm pertencem muitas vezes ao campo social, pois estes são geralmente pessoas com um relação afetiva com o recetor do órgão. Por estas razões, a intervenção cirúrgica deve causar o mínimo de incómodo ao dador, tentando minimizar as desvantagens de uma pessoa saudável ser submetida a uma agressão externa como a cirurgia.

O método tradicional de colheita renal é a nefrectomia aberta, no entanto com o advento da laparoscopia, a técnica de nefrectomia laparoscópica veio progressivamente substituir este método, tendo-se tornado atualmente o *gold standard* em cirurgia de transplante em dador vivo. Dentro destes dois grandes grupos existem algumas variações importantes em relação aos métodos originais que vão ser descritas de seguida, juntamente com estes.

*Nefrectomia aberta*

A nefrectomia aberta é o método clássico de colheita renal em dador vivo e é uma técnica segura, tanto para o dador como para o rim [3].

A NA é realizada retroperitonealmente através de uma incisão no flanco, abaixo da 12<sup>a</sup> costela (às vezes é necessária a ressecção da sua parte distal, por forma a permitir melhor acesso ao rim), de 15 a 25 cm, com o dador colocado em decúbito lateral e fletido ao nível do umbigo, por forma a expor bem o flanco [3,4,8]. Após a transecção das três camadas de músculos abdominais, a fáscia de Gerota é exposta e o rim é libertado dos tecidos que o rodeiam [3,4,8]. Os vasos renais são, de seguida, isolados e o ureter é dividido, com suficiente tecido periureteral, o mais distalmente possível, e após os vasos renais serem laqueados, o rim é extraído e colocado em preservação hipotérmica, sendo, assim, o rim exposto a um curto período de isquémia quente [3,4].

Esta técnica tem como vantagens principais o curto tempo de isquémia quente e de cirurgia e o pequeno risco de complicações pós-operatórias intraperitoneais, como aderências, perfurações e obstruções intestinais e lesões esplénicas [3,6]. Contudo, esta técnica lesa significativamente a parede abdominal, culminando em dores pós-operatórias significativas, problemas cosméticos, como cicatrizes grandes e/ou inestéticas, e um longo período de convalescença, rondando o tempo de internamento, uma média de 7 dias [3,6,8]. A longo prazo, pode resultar em desinervação da parede abdominal, hérnias incisionais e, menos frequentemente, dor intratável [3,8]. Todos estes efeitos adversos desencorajam potenciais dadores [3]. Sendo assim, a NA foi substituída, na maioria dos centros, na última década, por técnicas menos invasivas [3].

*Nefrectomia laparoscópica transperitoneal*

A primeira nefrectomia laparoscópica foi realizada por *Ratner et al*, em 1995 [3,6,8,12].

Com o dador posicionado em decúbito lateral é introduzido o primeiro trocar na zona periumbilical [3,4,8]. O abdómen é insuflado com dióxido de carbono até uma pressão de 12 mmHg, é introduzido um videoendoscópio de 30° e são inseridos mais 2, 3 ou 4 trocars adicionais [3,4,8]. O hemicólon direito ou esquerdo é mobilizado medialmente. O rim está localizado atrás do ângulo hepático ou esplênico [8]. A fásia de Gerota é aberta e o rim é dissecado [3,4,8]. Os vasos renais são identificados e dissecados [3,4,8]. São colocados *clips* nos ramos venosos da veia renal e estes são divididos com tesoura [3,4,8]. O ureter é dissecado até ao local onde cruza a veia gonadal [3,4,8]. A seguir é feita uma incisão suprapúbica horizontal, de 5 a 8 cm (incisão de Pfannenstiel) para extrair o rim [3,4,8]. É introduzido um saco endoscópico através duma pequena incisão no peritoneu, é colocado um *clip* no ureter, que é dividido com tesoura, e a artéria e veia e artérias renais são divididas com um agrafador endovascular ou com *clips* [3,4,8]. O rim é, finalmente, colocado no saco endoscópico, extraído pela incisão de Pfannenstiel e é perfundido com solução de preservação hipotérmica [3,4,8]. A incisão acima referida é suturada e é restabelecido o pneumoperitoneu. É verificado, de seguida, se existe hemorragia na cavidade peritoneal e após a hemostase estar assegurada, os trocars são removidos e as incisões são suturadas [8].

Desvantagens desta técnica incluem a longa e íngreme curva de aprendizagem, o risco de lesões no intestino provocados pela inserção dos trocars ou pelos instrumentos, hérnias internas ou nos locais de inserção dos trocars e aderências intestinais [3,8]. Também foram relatadas lesões na veia lombar, artéria renal e aorta, pneumomediastino, lesão esplênica e hematomas adrenais ou retroperitoneais [3]. Comparativamente à NA, o pedículo vascular resultante é mais pequeno e o tempo de isquémia quente e da operação era significativamente

maior, inicialmente [3]. Apesar de não estarem demonstrados efeitos negativos para tempos de isquémia quente menores que 10 minutos, atualmente o uso de sacos para colher o rim reduziu esta diferença nestes tempos, sendo esta, hoje em dia muito pequena [3]. Devido ao facto de ser uma técnica minimamente invasiva, a NLTP está associada a um melhor controlo da dor e função respiratória nos pós-operatório, menor tempo de internamento, regresso mais célere às atividades quotidianas normais e melhor cosmética das cicatrizes cirúrgicas, não tendo sido relatadas diferenças relativamente à função do enxerto, comparativamente à NA [5,13,14].

#### *Nefrectomia laparoscópica transperitoneal hand-assisted*

Esta técnica foi introduzida, pela primeira vez, em 1998 e permite a introdução, manipulação e remoção da mão do cirurgião na cavidade abdominal, ao mesmo tempo que se mantém o pneumoperitoneu, através duma porta para introdução da mão [8,12]. A assistência da mão pode estar presente durante toda a operação ou só durante a fase de laqueação, podendo ser feitas incisões de Pfannenstiel, incisões suprumbilicais, periumbilicais ou infraumbilicais para a introdução da mão [4]. Os passos a realizar para dissecação e extração do rim são, de resto, idênticos à nefrectomia laparoscópica transperitoneal.

#### **NLTP vs NLTPHA**

A NLTPHA foi utilizada primeiramente para minimizar a curva de aprendizagem da NLTP, providenciando, simultaneamente, segurança adicional durante a nefrectomia laparoscópica, pois permite um controlo rápido de uma eventual hemorragia maciça originária em grandes vasos, devido à ajuda da mão [3]. Poder-se-ia assumir que esta técnica seria mais fácil de ensinar e de aprender, teria um baixo risco de conversão para NA e permitiria, relativamente à NLTP, a realização de uma cirurgia mais rápida, a possibilidade de exercer

*feedback* tátil, de exercer uma menor tração sobre o rim, um mais rápido controlo de uma potencial hemorragia e a possibilidade de realizar uma rápida extração do rim, facilitando uma redução do tempo de isquémia quente [3,4-6,8]

As desvantagens potenciais da NLTPHA são os custos elevados, uma posição ergonómica mais difícil para o cirurgião e a maior ocorrência de infeções e de lesões traumáticas no rim transplantado, devido à manipulação [3,4,8]. Segundo *Minnee e Idu* [3], a conversão para NA durante NLTPHA é de 2,97%, devido, maioritariamente, a hemorragias intraoperatórias ou lesões vasculares, dificuldades na exposição do rim ou dador obeso, avaria no agrafador endovascular, aderências ou perda de pneumoperitoneu. De facto, a maioria das conversões para cirurgia aberta, parecem de facto, provir de NLTPs, o que leva a que cirurgiões menos experientes possam escolher a NLTPHA por forma a correrem menos risco de conversão para NA [6].

Segundo um pequeno ensaio randomizado realizado por *Bargman et al*, referido em vários artigos, o tempo de cirurgia médio para a NLTP foi menor que para a NLTPHA (200 +/- 20,8 min vs 219 +/- 28,3 min) e os tempos de isquémia quente, as perdas sanguíneas médias e necessidades de analgesia ou dor pós-operatória foram comparáveis para as duas técnicas [3-6,8]. Nenhum dos recetores precisou de diálise pós-operatória e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de creatinina sérica nos dois grupos [8]. Os autores concluíram que tanto a NLTP como a NLTPHA têm resultados semelhantes, taxas de complicações mínimas, impatos similares na qualidade de vida e resultam em níveis de dor pós-operatória equiparáveis.

Numa meta-análise, abordada por *Minnee e Idu* [3], foram relatados tempos de isquémia quente mais reduzidos (média de 75 seg a menos na NLTPHA), tempos de cirurgia mais curtos (média de 30 min mais curto na NLTPHA), assim como menores perdas sanguíneas na NLTPHA comparativamente com a NLTP. De facto, muitos estudos concluem

que a a NLTPHA é superior à NLTP em termos de tempo de duração da cirurgia, tempos de isquémia quente e perdas sanguíneas e que, o tempo de convalescença, as necessidades de analgésicos opióides e a sobrevivência do enxerto e do recetor são semelhantes para estas duas técnicas [4]. Contudo, outras investigações, não relatam diferenças significativas entre estas duas técnicas em relação ao tempo de duração da operação, ao tempo de isquémia quente e às perdas sanguíneas, apesar de concordarem que o uso de analgesia, o tempo de internamento e a função do enxerto são equiparáveis [5,6].

#### *Nefrectomia transumbilical single-port*

Esta técnica cirúrgica é realizada através de uma única porta, colocando um sistema multiporta através de uma incisão feita no umbigo, que consiste num acesso único com vários canais para passagem de laparoscópio e instrumentos laparoscópicos. A cirurgia é semelhante à abordagem laparoscópica transperitoneal convencional, no entanto, a sua execução é mais difícil devido à impossibilidade de triangulação adequada dos instrumentos, colisão externa e interna dos mesmos, deficiente retração, juntamente com as dificuldades inerentes à laparoscopia, como, por exemplo, a visão bidimensional, a posição pouco ergonómica do cirurgião e a liberdade de movimentos limitada [15-19].

Ainda não se sabe se esta técnica pode ser aplicada com sucesso em doadores mais complicados, como os obesos ou aqueles que têm uma anatomia mais complexa [12].

Já foram feitas algumas comparações da NTSP com a laparoscopia convencional. Num dos estudos a NTSP foi associada a menor necessidade de medicação analgésica oral (6 dias vs 20 dias), menor ausência laboral (18 dias vs 46 dias) e menos dias para a recuperação física total (29 dias vs 83) [12]. Noutra análise comparativa, a NTSP não mostrou diferenças em relação à laparoscopia convencional no que diz respeito a tempo de internamento, mas foi registado um mais rápido tempo de recuperação (24,4 dias vs 27,0 dias) [12].

Um estudo retrospectivo concluiu que durante a estadia no hospital a morbidade era igual tanto para doadores submetidos a NTSP como para doadores submetidos a laparoscopia convencional [20]. Após a alta, foram precisas menores necessidades de medicação analgésica oral (6 dias vs 20 dias) menos dias sem trabalhar (18 dias vs 46 dias) e um tempo mais curto até à recuperação física total (29 dias vs 83 dias) [20]. O tempo de isquémia quente foi maior para a NTSP (6,1 min vs 3 min), mas a função do enxerto foi imediata e comparável para os dois grupos submetidos tanto à NTSP como à laparoscopia convencional [20].

## **Outras técnicas**

### *Nefrectomia aberta minimamente invasiva*

Esta técnica foi desenvolvida após a introdução da nefrectomia laparoscópica [3]. A NAMI é uma modificação da NA e pode ser feita através de uma abordagem anterior, pelo flanco ou posterior [3]. Com o dador em decúbito lateral e com a mesa de operação fletida ao máximo, é feita uma incisão horizontal, de cerca de 7 cm, anterior à 11<sup>a</sup> costela, em direção ao umbigo [3,4]. A fáscia e os músculos da parede abdominal são cuidadosamente divididos entre as fibras musculares, por forma a evitar lesar os nervos intercostais entre os músculos oblíquo interno e o transversos [3,4]. O peritoneu é, então, deslocado medialmente e a fáscia de Gerota é aberta do lado lateral do rim [3,4]. São utilizados instrumentos longos devido ao espaço limitado para operar [3]. O rim é dissecado e são identificadas as estruturas arteriais e venosas, sendo, a seguir, o ureter dividido e suturado distalmente [3]. A artéria e veia renal são clampadas e laqueadas e o rim é extraído [3].

Esta intervenção providencia a segurança da cirurgia convencional aberta, ao mesmo tempo que faculta uma perda sanguínea, tempo de internamento e complicações incisionais reduzidas, comparativamente à nefrectomia aberta tradicional [3]. Contudo, apesar de possuir uma igual segurança para o dador e enxerto e resultar numa função do enxerto comparável,

relativamente à nefrectomia laparoscópica, a NAMI apresenta um tempo de recuperação mais demorado, maior fadiga no pós operatório e pior qualidade de vida [3].

#### *Nefrectomia laparoscópica retroperitoneal*

Esta técnica pode ser realizada com ou sem a assistência da mão, como a NLTP [3,4]. O dador é colocado numa posição de decúbito lateral e é criado o espaço retroperitoneal com um balão ou com a mão do cirurgião, que é mantido com insuflação de dióxido de carbono com uma pressão de 12 mmHg [3,4]. Com esta técnica não é necessário mobilizar o cólon e a disseção do rim começa pela abertura da fáscia de Gerota e, seguidamente, a artéria é dissecada e libertada até à aorta [21]. Posteriormente, diseca-se a veia renal, o ureter e a veia gonadal [21]. As veias gonadal, lombar e adrenal são divididas entre *clips* duplos [21]. O ureter, a artéria e a veia renais são então divididos e o rim é extraído com um saco endoscópico ou com a mão e é perfundido e colocado em solução de preservação [21].

Com esta abordagem, em que a cavidade peritoneal não é aberta, há menos risco de lesar os órgãos intra-abdominais e o acesso aos vasos renais é direto, permitindo uma mais fácil dissecação dos mesmos [3-5,22]. Estas vantagens poderão ser mais relevantes, sobretudo na população obesa [22]. Alguns estudos associaram esta técnica com menos dor pós-operatória e menor taxa de complicações [22].

As desvantagens desta técnica são o espaço limitado para operar e a possibilidade de causar, mais facilmente, pneumomediastino, pneumotórax, pneumopericárdio ou embolias gasosas [3,22].

### **Morte Cerebral e Homeostasia Interna**

A maioria dos órgãos transplantados ainda provêm de doadores cadáver em morte cerebral, sendo esta definida pela *American Academy of Neurology* como a perda irreversível de função do cérebro ou do tronco cerebral, causada, normalmente, por uma grande hemorragia, hipóxia ou desregulação metabólica [23]. O diagnóstico é feito na presença de um coma profundo (Escala de Glasgow inferior a 3) e com base numa avaliação neurológica com ausência de reflexos do tronco cerebral e apneia sob condições padronizadas, que são: alcoolémia <0,08%, temperatura central >36°C, tensão arterial sistólica >100 mmHg e exclusão de drogas depressoras do sistema nervoso central [23,24]. Devem ser realizadas duas avaliações dos reflexos do tronco cerebral e teste de apneia por dois médicos diferentes (que não fazem parte da equipa de transpante) [24]. O diagnóstico é clínico, mas, em caso de dúvida, após o exame clínico poderão recorrer-se, se necessário, a exames complementares de diagnóstico, como a angiografia cerebral convencional, a angio-TC, a angio-RMN, o eletroencefalograma, a cintigrafia de perfusão cerebral, o eco-doppler transcraniano, etc [24]. O registo médico deve ter indicadas todas as fases da determinação da morte cerebral: etiologia e irreversibilidade do coma/ausência de resposta; ausência de resposta motora à dor; ausência de reflexos do tronco cerebral em duas avaliações com intervalo adequado à situação clínica e idade; ausência de respiração com  $pCO_2 \geq 60$  mmHg; justificação para e resultados dos exames complementares, se efetuados [24].

A morte cerebral pode ter diversas causas, incluindo traumatismo craniocerebral, isquémia/enfarte cerebral, hemorragia cerebral, paragem cardiorespiratória prolongada, hemorragia subaracnoideia, tumores intracranianos, meningite, encefalite e intoxicações com cocaína, chumbo, organofosforados ou metilendioximetanfetamina (MDMA) por exemplo [25,26]. O insulto inicial vai provocar morte tecidual, que, apesar de nem sempre

ser fatal, pode, no entanto, começar um ciclo de lesão cerebral secundária, que pode ocorrer ao longo de horas ou dias. O resultado final, para além da morte neuronal, pode ser um aumento catastrófico da pressão intracraniana que, por sua vez provoca uma diminuição da drenagem venosa, com conseqüente aceleração do aumento da pressão intracraniana que pode culminar numa cessação do fluxo arterial para o cérebro e até mesmo levar a um empurramento das estruturas cerebrais na direção do foramen magnum, causando herniação do tronco cerebral [25,27-29]. A isquémia e destruição tecidual da ponte vai levar a bradicardia, aumento da tensão arterial e irregularidades respiratórias, e, a sua progressão distal, causa reações simpáticas descontroladas devido à necrose do vago, núcleo cardiomotor e respiratório (a menos que haja denervação simpática total devido a morte da medula alongada) [28]. Na fase inicial de estabelecimento da morte cerebral, dá-se uma grande libertação de catecolaminas que auxiliam numa elevação da contratilidade e ritmo cardíaco que, por sua vez, aumentam o débito cardíaco (apesar da resistência vascular periférica e pulmonar também aumentadas) [23]. O aumento da pressão hidrostática causa edema tecidual, que é muitas vezes hemorrágico [28]. A diminuição posterior dos níveis séricos de catecolaminas e da resistência vascular periférica resulta em hipotensão e colapso cardiovascular por hipovolémia [23]. Assim, a morte cerebral causa ativação simpática com tensões arteriais altas e taquiarritmia, seguida de um período mais longo de hipotensão causado por insuficiência simpática, perda de tónus vascular e diminuição da resistência vascular periférica [28].

A necrose do hipotálamo e da hipófise descontrolam a termoregulação e a homeostase hormonal com uma diminuição dos níveis séricos de hormonas tiroideias, vasopressina (causando diabetes insipidus), insulina (levando a hiperglicémia) e paragem da produção de cortisol [28]. A acumulação de radicais livres e a libertação de enzimas proteolíticas leva, inevitavelmente, a morte celular por apoptose ou necrose [28]. Ainda de referir a presença

aumentada de infiltrados de linfócitos CD68, CD45 e CD8 nos tecidos, ativação endotelial, com aumento da expressão de ICAM, VCAM e E-seletina, e aumento sérico de citocinas proinflamatórias [28].

A morte cerebral provoca, então, um conjunto de alterações hemodinâmicas, hormonais, metabólicas e inflamatórias que têm um impacto significativo na qualidade e ativação imune dos potenciais órgãos a ser transplantados [23], resultando numa deterioração da função destes. No rim, esta perturbação da homeostasia causada pela morte cerebral leva a uma função deficiente deste, tanto em SCDs como em ECDs, causando episódios de rejeição aguda e de DGF mais frequentes e sobrevivência do enxerto a longo prazo diminuída [23,28]. De notar que os efeitos da morte cerebral na função e qualidade do órgão transplantado consistem por si só um factor de qualidade da função futura do enxerto, separado dos efeitos deletérios das lesões provocadas pela isquémia/reperfusão [23,28].

Os rins de BDDs estão portanto expostos aos efeitos deletérios da morte cerebral [23].

### **Isquémia Quente, Isquémia Fria e Reperfusão**

Durante a transplantação, a lesão ao rim ocorre em três fases. A primeira, a isquémia quente, ocorre desde a interrupção da circulação para o órgão até à perfusão deste com a solução de preservação hipotérmica. O tempo de isquémia quente deve ser o mais curto possível, não devendo exceder os 20/30 minutos [1]. Durante esta fase o órgão é lesado devido à depleção de ATP, que leva a uma falência da fosforilação oxidativa e redução da atividade da bomba de sódio potássio, com conseqüente edema e potencial morte celular. No rim, o alvo principal do dano causado pela isquémia quente são as células dos túbulos proximais onde ocorre um aumento de 'fugas' e uma diminuição do transporte ativo, devido às mudanças precoces no potencial transepitelial e nas junções celulares [28]. A segunda fase, a isquémia fria, ocorre desde a preservação do órgão em estado hipotérmico até à sua

implantação no recetor. Nesta fase, o órgão é armazenado em condições de hipotermia, por forma a tentar minimizar os efeitos deletérios da isquémia, abrandando o metabolismo [10]. A base da preservação hipotérmica assenta na premissa de que todos os processos biológicos e químicos, incluindo as reações químicas que estão na origem nos processos deterioração celular associados com a anóxia e a isquémia, necessitam de atividade e mobilidade molecular, sendo esta regulada pela energia térmica [10]. Ao arrefecer o órgão as reações físico-químicas provocados pela anóxia e isquémia são abrandadas. De facto, os processos bioquímicos envolvem interações moleculares que são catalizadas por enzimas, em reações que necessitam de energia providenciada pelo ATP ou pelo fostato de creatina [10]. O arrefecimento pode, portanto, afetar todos os componentes destas reações, como o status energético dos substratos moleculares, a estabilidade das proteínas enzimáticas e a capacidade da célula fornecer energia [10].

A terceira fase ocorre na reperfusão, durante a qual se dão a maioria das lesões ao órgão.

De acordo com *McAnulty* [30], as lesões que ocorrem durante a isquémia e reperfusão podem-se descrever, sumariamente, como sendo subsequentes aos efeitos da depleção da energia celular, nomeadamente ATP, metabolismo anaeróbio com depleção de substratos e acumulação de resíduos metabólicos seguidos de reintrodução de oxigénio em células que já estão em stress metabólico. Estes acontecimentos provocam um stress oxidativo e outras lesões às células, que, por sua vez, não estão equipadas, naquele momento, para estas agressões e para a cascada de reações peroxidativas da cadeia respiratória que se seguem, culminando, entre outras, em lesões mitocondriais [30]. Estas condições levam a apoptose e/ou necrose celular, maioritariamente durante a reperfusão, que pode ocorrer horas ou dias após o insulto inicial [28,30]. Os processos de reparação e regeneração celular ocorrem ao

mesmo tempo que os processos de necrose e apoptose, sendo o destino do órgão dependente de qual dos processos se faz prevalecer: a morte ou a regeneração celular [28].

Os rins de doadores que sofreram morte cardíaca estão sujeitos a tempos de isquemia quente mas prolongados que os BDDs, estando por isso mais sujeitos às lesões causadas pela isquemia e reperfusão.

### **Introdução à Preservação Hipotérmica**

Durante a transplantação é inevitável que os órgãos dos doadores sejam sujeitos a períodos de isquemia e hipóxia. A base da preservação renal por hipotermia assenta no princípio de que o arrefecimento ajuda a combater os efeitos deletérios da isquemia, sabendo que o arrefecimento do órgão não traz apenas efeitos benéficos e que a preservação hipotérmica é um compromisso entre as vantagens e desvantagens da hipotermia [10].

Desde os anos 60 que o método de preservação renal mais utilizado é a criopreservação simples, devido à sua simplicidade e boa relação custo-eficácia. O órgão é perfundido, sendo o sangue removido e substituído por uma solução de preservação gelada, introduzida através do suprimento arterial, e é colocado em gelo [6]. Existem várias soluções de preservação, sendo a mais utilizada, atualmente, a solução da *Universidade do Wisconsin*, desenvolvida por *Belzer et al.* [31,32].

A perfusão por máquina baseia-se numa circulação controladada contínua ou pulsátil de um perfusato a baixas temperaturas que elimina metabolitos tóxicos, providencia nutrientes essenciais e oxigénio [32]. Este método precede a criopreservação simples e não é um conceito novo, tendo sido realizada a primeira tentativa de perfusionar um órgão isoladamente em 1849 por *Loebel*, evoluindo desde então até, em 1971, serem desenvolvidas, por *Belzer et al.*, máquinas de perfusão pulsátil hipotérmica pequenas e portáteis, que facilitaram a sua utilização clínica. No entanto, devido à falta de estudos em larga escala, não foi provada a

vantagem deste método sobre a criopreservação simples, acabando este último por substituir o primeiro [32].

Hoje em dia, as necessidades de órgãos para transplantes aumentaram significativamente levando a listas de espera progressivamente maiores. Consequentemente para expandir a ‘pool’ de doadores está-se a recorrer, atualmente a órgãos de ECDs e de NHBDs. Os rins destes doadores são mais suscetíveis a lesões isquêmicas, que precipitam maior incidência de DGF, de PNF (definida por *Moers et al* [11] como sendo a ausência de função do enxerto desde a transplantação) e pior função e sobrevivência do enxerto [28], levando a um ressurgimento da perfusão pulsátil hipotérmica como método de preservação renal de eleição [31], que, segundo alguns estudos, é superior à perfusão contínua, para a manutenção da microcirculação e função do órgão [32,33].

### **Soluções de Preservação**

Ao falar de preservação hipotérmica é importante referir e comparar as diferentes soluções de preservação existentes, que são utilizadas quer em criopreservação simples quer em perfusão pulsátil, pois a sua qualidade vai ter impacto na viabilidade e durabilidade dos órgãos transplantados.

#### *Solução Euro-Collins*

A primeira solução de preservação foi desenvolvida por *Collins* e modificada pela *Eurotransplant Foundation*, levando ao aparecimento, em 1976, da solução *Euro-Collins*, que foi a solução de preservação de escolha até ao aparecimento, nos anos 80, da solução *UW* [32]. Em 1980 foi, ainda, criada a solução *Histidin-Tryptophan-Ketoglutarate*, para uso como cardioplégico em cirurgia cardíaca, que também revelou eficácia na preservação de órgãos abdominais [32]. Os rins preservados com solução *EC* apresentam maior risco de DGF,

quando comparados com rins preservados com solução *UW* e *HTK*, pior sobrevivência a longo prazo quando comparados com os que são preservados com solução *UW* e pior sobrevivência global do enxerto, quando comparados com os preservados com solução *HTK* [34]. A perda de enxertos é também maior em rins preservados com solução *EC*, relativamente aos preservados com solução *UW*, para tempos de isquémia fria inferiores a 24 horas. Para tempos de isquémia fria superiores o risco de perda do enxerto aumenta mais para rins preservados com solução *EC* do que para rins preservados com solução *UW* [34].

#### *Solução da Universidade do Wisconsin*

A solução *UW* é composta por substratos metabolicamente inertes com o lactobionato (um anião utilizado para prevenir edema celular) e a rafinose (um trissacárido), por HES (um derivado não iónico do amido, utilizado muitas vezes como expansor de volume) que funciona como colóide, por precursores de ATP, como a adenosina, e por sequestradores de radicais de oxigénio, como o glutatião e o alopurinol [32]. A preservação hipotérmica com *UW* providencia resultados satisfatórios a curto e longo prazo, contudo apresenta algumas desvantagens que se prendem com o facto de ter uma alta viscosidade que prolonga a duração da perfusão, comprometendo a microcirculação e com o facto de ter altas concentrações de potássio que podem causar vasoconstrição e hiperagregação do HES [32]. São utilizadas dois tipos de soluções *UW*: uma para perfusão pulsátil e outra para criopreservação simples [32]. A *UW-G* é utilizada na perfusão pulsátil hipotérmica, sendo o lactobionato substituído por gluconato (um derivado da oxidação da glucose) e os níveis de potássio reduzidos relativamente à solução *UW* convencional [32].

Esta solução é o *gold standard* em criopreservação simples e é com ela que todas as outras são comparadas.

### *Solução Histidin-Tryptophan-Ketoglutarate*

A solução *HTK* providencia, ao mesmo tempo, um agente tamponizante, a histidina (um aminoácido), um agente estabilizador da membrana, o triptofano (outro aminoácido) e um componente nutricional, o cetoglutarato (um anião resultante da desaminação do glutamato, intermediário no ciclo de Krebs), para o metabolismo anaeróbio [32,33]. Esta solução tem ainda baixa viscosidade o que pode permitir uma melhor microperfusão [32]. São recomendados volumes superiores ou iguais a 6L e baixas pressões de perfusão ao utilizar a *HTK* [32].

Um estudo prospectivo em transplantação renal, levado a cabo pela *Eurotransplant* no início dos anos 90, referido por *Yuan et al* [32] e *Timsit e Tullius* [33], chegou à conclusão que tanto a solução *HTK* como a *UW* levavam a resultados semelhantes em termos de DGF e sobrevivência do enxerto após três anos. Este estudo não tem contudo em consideração que hoje em dia são cada vez mais utilizados rins de NHBDs e ECDs [32]. Recentemente, numa análise retrospectiva da base de dados da United Network for Organ Sharing, descrita por *Yuan et al* [32] e *Timsit e Tullius* [33], comparando transplantes de órgãos de doadores cadáver preservados com solução *UW* e *HTK*, o uso de solução *HTK* foi associado com um aumento de 20% do risco de perda do enxerto. Contudo estes estudos foram retrospectivos e não foi utilizado o volume de 6L de solução *HTK* recomendado [32,33]. Numa análise de várias publicações sobre comparação da eficácia de soluções de preservação, *O'Callaghan et al* [34], afirmam que os riscos de DGF e de perda de enxerto são semelhantes tanto com o uso de solução *UW* como com o uso de solução *HTK*. Até hoje, ainda não há estudos que demonstrem a vantagem de uma solução sobre a outra, visto que a maioria consistem em análises retrospectivas que têm muitas vezes resultados conflituosos [32,33].

Relativamente aos aspetos económicos, a solução *HTK* é mais barata, por litro, que a solução *UW*, no entanto a utilização de solução *HTK* requer que sejam utilizados maiores

volumes de solução [32]. É referido, por *Yuan et al* [32], que a solução *HTK* parece providenciar custos totais mais reduzidos comparativamente à solução *UW*, no entanto *O'Callaghan et al* [34] relatam que as diferenças em preço e volume utilizados das duas soluções não são significativas para que se escolha uma solução em detrimento da outra.

#### *Solução Celsior*

A solução *Celsior* foi desenvolvida em 1994 para a transplantação cardíaca, tendo sido posteriormente estendido o seu uso, a órgãos abdominais, nomeadamente em rins [32,33]. Esta solução combina a baixa concentração de potássio, a eficácia osmótica do manitol (um açúcar utilizado muitas vezes como diurético) e as capacidades de tamponamento da histidina da *HTK* com o uso de lactobionato e glutatião da *UW* [32,33].

A *Celsior*, a *HTK* e a *UW* demonstram semelhantes incidências de DGF e semelhantes sobrevivência do enxerto [32,34,35]. Ao mesmo tempo, as diferenças em preço e volume utilizados na *UW*, *Celsior* e *HTK* não são significativas para que se escolha uma solução em vez da outra [34].

A *Celsior* apresenta a vantagem de poder ser utilizada tanto em órgãos torácicos como abdominais, como o fígado e o rim [32,33,35].

#### *Solução Insitute-George-Lopez*

A solução *Insitute-George-Lopez*, é uma solução de preservação relativamente recente que combina as vantagens da *UW* e *Celsior* [32]. O polietilenoglicol, que constitui esta solução, liga-se às células e superfícies dos tecidos, estabilizando a superfície celular de interações, tendo sido sugerida uma modificação na imunogenicidade do tecido do dador quando sujeitos a lesões de isquémia/reperfusão [32]. No entanto é importante referir, que este efeito só é possível se as moléculas de PEG se ligarem covalentemente à superfície

celular o que pode não ser possível com PEG solúvel em condições de hipotermia [33]. Em estudos referidos por *Yuan et al* [32], *Timsit e Tullius* [33] e *O'Callaghan et al* [34] não foram encontradas vantagens da solução *IGL-1* relativamente à solução *UW*, tendo sido demonstradas incidências de DGF similares [32].

### *Solução Polysol*

A solução *Polysol* foi introduzida recentemente com objetivo de facilitar a transplantação de órgãos danificados pela isquémia [32]. Esta solução contém antioxidantes como o glutatião e o alopurinol, nutrientes como a glucose, adenina e piruvato (um composto orgânico originado no fim da glicólise) de sódio, aminoácidos e vitaminas por forma a suportar o metabolismo sob condições de hipotermia, tendo sido também testada em perfusão pulsátil [32,33]. Esta solução demonstrou melhor integridade estrutural dos tecidos após isquémia prolongada, quando comparada com a solução *UW* e *HTK*, num modelo de transplante renal porcino [33]. Outros estudos, referidos *Yuan et al* [32], demonstraram uma sobrevivência do enxerto superior, quando comparado com a *UW* em modelos porcinos de autotransplantação renal. Foram, ainda demonstrados benefícios da *Polysol* em rins danificados por lesões provocadas pela isquémia quente [32].

### **Biópsia Renal Pré-Transplante de Dador Cadáver**

É importante mencionar que o estado do órgão pré-transplante pode ser avaliado com base nos parâmetros de perfusão se utilizarmos uma máquina de perfusão pulsátil para o preservar, como já será abordado de seguida, ou fazer biópsias renais pré-transplante.

As biópsias renais pré-transplante são uma prática comum, hoje em dia, em dadores cadáver marginais, surgindo, assim, como um método de avaliar todo o rim antes de este ser transplantado [36]. A biópsia renal providencia informação de confiança acerca do estado real

do rim, sendo que o melhor parâmetro de avaliação é o grau de lesão vascular, ao passo que a avaliação do grau de glomerulosclerose requer precaução [36,37].

### **Perfusão Pulsátil Hipotérmica vs Criopreservação Simples**

Na criopreservação simples, após perfusão vascular, o rim é submerso numa solução de preservação e armazenado em gelo [11], enquanto que na perfusão hipotérmica é gerado um fluxo de solução de preservação a temperaturas hipotérmicas (0-4 °C), que permite a perfusão do rim, promovendo a lavagem do sangue e equilíbrio do interstício com o meio de perfusato ao mesmo tempo que fornece oxigênio e nutrientes e remove metabolitos tóxicos [31]. A perfusão pulsátil hipotérmica disponibiliza, ainda, uma avaliação, em tempo real, da qualidade do órgão através da avaliação de parâmetros da dinâmica de perfusão e de biomarcadores do perfusato [31]. Atualmente, os estudos indicam que as taxas de fluxo e os índices de resistência são boas medidas de viabilidade, estando também a surgir interesse nos biomarcadores do perfusato [31]. Deve-se ter ainda em atenção que as pressões de perfusão não devem demasiado altas, por forma a não causar lesões na vasculatura do órgão perfusionado, nem demasiado baixas para não levar a subperfusão, sendo que idealmente se devem situar entre 30 a 40 mmHg [31].

As principais vantagens da perfusão hipotérmica quando comparada com a criopreservação simples são as seguintes [10,31,32]:

- Mantém a patência do leito vascular;
- Providencia oxigênio e nutrientes para as reduzidas necessidades metabólicas;
- Remove metabolitos tóxicos;
- Diminui a ocorrência de vasospasmo;
- Promove a proteção endotelial;

- Providencia acesso para administração de agentes citoprotetores e/ou fármacos imunomoduladores;
- Permite a avaliação da viabilidade do órgão;
- Melhora os resultados dos transplantes reduzindo a ocorrência de PNF e DGF;
- Permite o uso de ECDs e NHBDs;
- Custos totais reduzidos na saúde.

Ainda, de acordo com *Kosieradzki e Rowiński* [28], a criopreservação simples é excelente para preservação de rins para tempos de isquemia fria até 24 horas, tendo sido possível armazenar órgãos com este método durante 24 a 30 horas utilizando solução de preservação *UW*, no entanto a perfusão pulsátil hipotérmica permite armazenamentos mais longos, tendo sido registados tempos de isquemia fria de mais de 30 horas.

O primeiro grande estudo prospetivo randomizado foi efetuado por *Moers et al.*[11], tendo sido publicado em 2009. Este estudo envolveu 336 doadores cadáver consecutivos, dos quais um rim foi submetido a perfusão pulsátil hipotérmica e o rim contralateral a criopreservação simples e chegou à conclusão que a perfusão pulsátil hipotérmica reduz a incidência e duração de DGF (incidências: 20.8% vs. 26.5%), diminui o risco de falência do enxerto e melhora a sobrevivência do enxerto a 1 ano (94% vs. 90%), quando comparada com a criopreservação simples [10,11]. É importante referir que os rins com função imediata após transplante têm melhor desempenho a longo prazo, quando comparados com os que sofrem DGF, que correm maior risco de falência do enxerto [11,38]. De notar, ainda que neste estudo não foi permitida a utilização de parâmetros de perfusão para avaliar a viabilidade dos órgãos, que caso fossem utilizados poderiam permitir um efeito mais pronunciado na DGF e sobrevivência do enxerto, pois permitiria a seleção de rins em melhores condições de funcionalidade [38]. Pensa-se, ainda, que a perfusão pulsátil teria maior impacto se os rins tivessem sido submetidos a maior tempo de isquemia fria, o que não foi o caso, tendo os

órgãos sido submetidos a médias de tempo de isquémia fria de 15 horas [11,38]. Não foram encontrados, neste estudo, efeitos adversos sérios atribuídos à utilização de perfusão hipotérmica [11].

É ainda sugerido, numa análise deste estudo referida por *Taylor e Baicu* [10], que os custos adicionais da perfusão pulsátil hipotérmica são compensados pela poupanças resultantes da redução das complicações relacionadas com a função do enxerto, nomeadamente a necessidade de diálise em caso de DGF, PNF ou falência do enxerto. Em outro artigo comentado por *Roels e Rahmel* [9], é afirmado que 1 ano após transplante, a perfusão pulsátil era uma opção com melhor custo-eficácia que a criopreservação simples, tanto para rins de ECDs como para rins de SCDs. No entanto, *Timsit e Tullius* [33] referem dois estudos: um que não chegou a conclusão relativamente aos benefícios económicos da perfusão hipotérmica quando comparada com a criopreservação simples, e outro conclui que a curto prazo a perfusão pulsátil hipotérmica é economicamente vantajosa, talvez devido à menor incidência de DGF, apesar de não o ser a médio e longo prazo, quando comparada com a criopreservação simples.

Mais recentemente, *Watson et al.* [39] publicou, em 2010, um estudo que contradiz *Moers et al.* [11], declarando que não foram observados benefícios em relação à incidência da DGF e sobrevivência do enxerto em 1 ano para rins submetidos a perfusão pulsátil comparativamente aos armazenados em criopreservação simples [31,39]. Contudo, este estudo tem uma limitação importante que assenta no facto de os rins transplantados iniciarem a perfusão pulsátil várias horas após um período inicial de criopreservação simples para transporte para o laboratório, onde estavam as máquinas de perfusão [31]. No estudo realizado por *Moers et al.* [11], a perfusão pulsátil era iniciada logo após a colheita, sugerindo que os benefícios clínicos da perfusão pulsátil hipotérmica requerem perfusão imediata [31].

Em 2012, *Moers et al.* [40] publicaram um estudo de seguimento dos transplantes efetuados em 2009, reportando que a sobrevivência do enxerto para 3 anos era, no geral, melhor para rins submetidos a perfusão pulsátil hipotérmica de doadores que sofreram morte cerebral (91% vs. 87%) e para rins doados por doadores de critérios expandidos (86% vs. 76%) mas não para rins doados por NHBDS [40]. Estes achados podem sugerir um tipo diferente de DGF para rins doados após morte cardíaca, quando comparados com os doados após morte cerebral [40].

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

### Qual a melhor técnica cirúrgica

Da análise dos resultados, pode-se facilmente concluir que a nefrectomia laparoscópica é hoje o *gold standard* da cirurgia renal em dador vivo. A laparoscopia, ao ser uma técnica minimamente invasiva providencia uma abordagem menos agressiva para o dador vivo.

Existem, portanto várias técnicas de colheita renal e, no contexto da laparoscopia, as abordagens são inúmeras, como já referido acima, sendo que são escassos os estudos que demonstrem a clara superioridade de uma sobre as outras. O cirurgião deve, portanto, escolher a técnica com a qual se sente mais à vontade para realizar a colheita do órgão.

Ao tentar comparar, em particular, a NLTP com a NLTPHD, é difícil tirar conclusões sobre qual a melhor abordagem devido aos resultados díspares das diversas análises e estudos. São precisos mais estudos randomizados prospetivos que comparem estas duas técnicas para podermos aferir sobre qual a que demonstra superioridade. Apesar disso, as vantagens de maior facilidade de aprendizagem e execução da NLTPH, devido à ajuda da mão, parecem ser válidas e portanto é viável que cirurgiões menos experientes tenham mais facilidade em realizar esta intervenção. No entanto, a incisão feita para introdução da mão torna-a um híbrido entre a cirurgia aberta e a laparoscopia tradicional, deixando conseqüentemente uma cicatriz maior que a laparoscopia tradicional acabando por deitar por terra o conceito de cirurgia minimamente invasiva que a laparoscopia tradicional representa. Talvez por esta razão, esta técnica não é muito utilizada na prática, sendo que, no *Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra*, a técnica de colheita renal utilizada é a NLTP.

Ainda de referir que, a nefrectomia transumbilical *single-port* parece ser uma abordagem atrativa, que ao ser mais difícil de executar, providencia ganhos significativos em

termos de cosmética e parece encurtar o tempo de convalescença para o dador, sendo, assim, uma técnica a estudar mais exaustivamente no futuro, nomeadamente com a realização de estudos prospetivos [20].

### **Solução de preservação ideal**

De acordo com os resultados apresentados acima, pode-se concluir que tanto a solução *UW*, como a *HTK* e a *Celsior* são superiores à *Euro-Collins* para a preservação hipotérmica de órgãos. Tanto a *UW* como a *HTK* e a *Celsior* apresentam eficácias semelhantes e o seu custo não difere significativamente, sendo necessários mais estudos prospetivos randomizados para determinar qual a solução superior. Quanto à solução *IGL-1*, esta parece também ter uma eficácia semelhante à da *UW* e por conseguinte semelhante à *Celsior* e *HTK*, sendo também necessários mais estudos prospetivos para determinar as suas vantagens, se é que existem, relativamente a estas.

A solução *Polysol* parece ser promissora na preservação hipotérmica de rins, particularmente daqueles que foram lesados pela isquémia, no entanto são também necessários mais estudos para determinar as suas vantagens relativamente às soluções anteriores.

Pode-se, então, deduzir que, à falta de mais estudos prospetivos randomizados, a solução *UW*, sendo uma solução eficaz e já conhecida, vai continuar a ser a solução de escolha para a preservação hipotérmica. Parece, no entanto, plausível, com os dados atuais, que, em centros de transplantação em que se façam colheita simultânea de vários órgãos de um dador cadáver, seja utilizada a solução *Celsior* pois tem uma eficácia comparável com a *UW* e permite a preservação de órgãos torácicos e abdominais.

A solução *Celsior* é a solução utilizada no *Serviço de Urologia e Transplantação Renal do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra*.

### **Perfusão Pulsátil Hipotérmica ou Criopreservação Simples**

Com os dados apresentados pelas diversas referências bibliográficas podemos concluir que os benefícios da perfusão pulsátil hipotérmica relativamente à criopreservação simples são ainda controversos, sendo necessários ainda mais estudos prospectivos em larga escala. A literatura existente, sugere, no entanto, que a perfusão pulsátil é um método superior de preservação de rins doados por ECDs e por NHBDs, que permite, assim, expandir a 'pool' de doadores e torna possível aproveitar e otimizar órgãos sujeitos a maiores agressões, que, se submetidos a criopreservação simples, não obteriam uma função e sobrevivência global do enxerto tão boas. Com a progressão dos estudos sobre os parâmetros de perfusão e dos biomarcadores de perfusato, vai ser possível uma seleção cada vez melhor dos rins submetidos a perfusão pulsátil hipotérmica com melhor viabilidade para serem transplantados, o que é especialmente útil em rins de ECDs e de NHBDs. A possibilidade de administração de fármacos através do perfusato poderá permitir, ainda, o tratamento e prevenção de determinadas lesões *ex-vivo*. É, no entanto, de referir que os parâmetros disponibilizados pela perfusão pulsátil hipotérmica para avaliação do estado do rim são equilibrados em parte pela informação disponibilizada pela biópsia renal pré-transplante, anulando de certa forma esta vantagem da perfusão pulsátil hipotérmica relativamente à criopreservação simples, que não providenciam estes parâmetros, mas, que, não excluem a hipótese de ser sempre realizada uma biópsia pré-transplante.

A perfusão pulsátil permite, ainda, tempos de isquémia fria maiores que a criopreservação simples, podendo os rins ser armazenados durante mais tempo, o que é vantajoso no contexto da transplantação renal.

Quanto aos ganhos económicos, é necessário fazer mais estudos nesta área por forma a tentar perceber se a relação custo-eficácia da perfusão pulsátil hipotérmica é significativamente melhor que a relação custo-eficácia da criopreservação simples.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor Arnaldo Figueiredo pela sua sábia orientação, ao Doutor David Castelo por toda a disponibilidade, paciência e aconselhamento, e à Doutora Cristina Santos Costa por todo o apoio durante a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 10th Edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2011. p. 1226-1253, 1660.
2. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition. United States of America: McGraw-Hill; 2011. p.4675-4678.
3. Minnee RC, Idu MM. Laparoscopic donor nephrectomy. Neth J Med. 2010;68(5):199-206.
4. Dols LF, Kok NF, Ijzermans JN. Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques. Transpl Int. 2010;23(2):121-30.
5. Greco F, Hoda MR, Alcaraz A, Bachmann A, Hakenberg OW, Fornara P. Laparoscopic living-donor nephrectomy: analysis of the existing literature. Eur Urol. 2010;58(4):498-509.
6. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD006124.
7. Rocca JP, Davis E, Edye M. Live-donor nephrectomy. Mt Sinai J Med. 2012;79(3):330-41.
8. Dols LF, Kok NF, Ijzermans JN. Surgical aspects of live kidney donation. Front Biosci. 2009;14:4746-57.
9. Roels L, Rahmel A. The European experience. Transpl Int. 2011;24(4):350-67.

10. Taylor MJ, Baicu SC. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: The clinical perspective. *Cryobiology*. 2010;60(3 Suppl):S20-35.
  
11. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(1):7-19.
  
12. Segev DL. Innovative strategies in living donor kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(6):332-8.
  
13. Genc V, Orozakunov E, Ozgencil E, Can OS, Yilmaz AA, Cipe G, et al. Single stapler technique in laparoscopic donor nephrectomy. *Transplant Proc*. 2011;43(3):787-90.
  
14. Levidiotis V. Live kidney donors - assessment and follow up. *Aust Fam Physician*. 2009;38(5):316-20.
  
15. Gill IS, Canes D, Aron M, Haber GP, Goldfarb DA, Flechner S, et al. Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy. *J Urol*. 2008;180(2):637-41.
  
16. Ishida M, Miyajima A, Takeda T, Hasegawa M, Kikuchi E, Oya M. Technical Difficulties of Transumbilical Laparoendoscopic Single-Site Adrenalectomy: Comparison with Conventional Laparoscopic Adrenalectomy. *World J Urol* 2010 Dec 28 (Epub ahead of print).

17. Tracy CR, Raman JD, Cadeddu JA, Rane A. Laparoendoscopic Single-Site Surgery in Urology: Where Have we been and Where are we Heading? *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:561-7.
  
18. Rassweiler JJ. Is LESS/NOTES really more? *Eur Urol* 2011;59:46-50.
  
19. Kaouk JH, Autorino R, Kim F et al. Laproendoscopic Single-Site Sugery in Urology: Worldwide Multi-Institutional Analysis of 1076 Cases. *Eur Urol* 2011;60:998-1005.
  
20. Canes D, Berger A, Aron M, Brandina R, Goldfarb DA, Shoskes D, et al. Laparoendoscopic single site (LESS) versus standard laparoscopic left donor nephrectomy: matched-pair comparison. *Eur Urol*. 2010;57(1):95-101.
  
21. Gruessner RWG, Benedetti E. Living Donor Organ Transplantation. 1<sup>st</sup> Edition. United States of America: McGraw-Hill Medical; 2007. p.219.
  
22. Kumar R, Hemal AK. Retroperitoneal renal laparoscopy. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(1):81-9.
  
23. Floerchinger B, Oberhuber R, Tullius SG. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(2):54-9.
  
24. Goila AK, and Pawar M. The diagnosis of brain death. *Indian J Crit Care Med*. 2009;13(1): 7–11.

- 25.** Arbour R. Clinical management of the organ donor. AACN Clin Issues. 2005;16(4):551-80.
- 26.** Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, Macintyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. Respir Care. 2013;58(3):532-8.
- 27.** Calixto Machado Diagnosis of brain death. Neurol Int. 2010; 2(1): e2.
- 28.** Kosieradzki M, Rowiński W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. Transplant Proc. 2008;40(10):3279-88.
- 29.** Westendorp WH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Brain death induced renal injury. Curr Opin Organ Transplant. 2011;16(2):151-6.
- 30.** McAnulty JF. Hypothermic organ preservation by static storage methods: Current status and a view to the future. Cryobiology. 2010;60(3 Suppl):S13-9.
- 31.** Balfoussia D, Yerrakalva D, Hamaoui K, Papalois V. Advances in machine perfusion graft viability assessment in kidney, liver, pancreas, lung, and heart transplant. Exp Clin Transplant. 2012;10(2):87-100.
- 32.** Yuan X, Theruvath AJ, Ge X, Floerchinger B, Jurisch A, García-Cardena G, et al. Machine perfusion or cold storage in organ transplantation: indication, mechanisms, and future perspectives. Transpl Int. 2010;23(6):561-70.

- 33.** Timsit MO, Tullius SG. Hypothermic kidney preservation: a remembrance of the past in the future? *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(2):162-8.
- 34.** O'Callaghan JM, Knight SR, Morgan RD, Morris PJ. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2012;12(4):896-906.
- 35.** Nunes P, Mota A, Figueiredo A, Macário F, Rolo F, Dias V, et al. Efficacy of renal preservation: comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions. *Transplant Proc.* 2007;39(8):2478-9.
- 36.** Mazzucco G, Magnani C, Fortunato M, Todesco A, Monga G. The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3401-8.
- 37.** Bajwa M, Cho YW, Pham PT, Shah T, Danovitch G, Wilkinson A, et al. Donor biopsy and kidney transplant outcomes: an analysis using the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Transplantation.* 2007;84(11):1399-405.
- 38.** Matsuoka L, Almeda JL, Mateo R. Pulsatile perfusion of kidney allografts. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(4):365-9.

**39.** Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2010;10(9):1991-9.

**40.** Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ; Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012;366(8):770-1.