

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS
CURSO DE DOUTORADO

**TRANSPLANTE RENAL EM CRIANÇAS
COM PESO INFERIOR A 15 kg:
ACESSO CIRÚRGICO EXTRAPERITONEAL –
EXPERIÊNCIA EM 62 TRANSPLANTES**

Santo Pascual Vitola

Porto Alegre

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS
CURSO DE DOUTORADO

**TRANSPLANTE RENAL EM CRIANÇAS
COM PESO INFERIOR A 15 kg:
ACESSO CIRÚRGICO EXTRAPERITONEAL –
EXPERIÊNCIA EM 62 TRANSPLANTES**

Santo Pascual Vitola

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como pré-requisito obrigatório para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl

Porto Alegre

2011

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

V845t Vitola, Santo Pascual

Transplante Renal em Crianças com Peso Inferior a 15 kg: acesso cirúrgico extraperitoneal – experiência em 62 transplantes [manuscrito] / Santo Pascual Vitola; orientador: Cleber Dario Pinto Krueel. – Porto Alegre, 2011.
148 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, 2011, Porto Alegre, BR-RS.

1. Transplante renal – Criança. 2. Rim – Patologia. 3. Medicina. I. Krueel, Cleber Dario Pinto. II. Título.

CDU – 661.61

Bibliotecária Maria Amália Penna de Moraes Ferlini – CRB-10/449

Buone radici danno sempre buone fruti

Aos meus pais **Leonardo e Ângela** (*in memoriam*), que partiram do nada e deram tudo para minha educação e a de meu irmão, **Dr. Januário Vitola**.

Aos meus bons frutos, **Eduardo, Luciano e Roberta**, um agradecimento especial pelo empenho profissional, pelo afeto que dispensam a seus pares e pelos netos maravilhosos que me deram, **Leonardo, Arthur e Marcelo**.

À minha esposa **Arlete**, amada da maturidade, pelo companheirismo e incentivo para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Loreno Brentano**, pelo apoio nos primeiros transplantes, e a **Otto Busato** (*in memoriam*), pioneiros do transplante renal no Rio Grande do Sul.

Ao **Dr. João Polanczyk**, um catalisador de projetos, que anteviu, num momento de crise, o significado dos transplantes para o futuro da Santa Casa.

Ao **Dr. Roberto Corrêa Chem** (*in memoriam*), meu saudoso e fraterno amigo, que me ensinou a trabalhar com pequenos vasos.

Agradecimentos

- Ao **Dr. Cleber Dario Pinto Kruel**, pela orientação e empenho nos trâmites administrativos para a concretização deste trabalho.
- Ao **Dr. Valter Duro Garcia**, responsável pela Unidade de Transplante de Rim e Pâncreas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pelos 34 anos de parceria e decisiva colaboração, sem a qual este trabalho não se realizaria.
- À **Dra. Clotilde Druck Garcia**, Chefe do Serviço de Transplante Renal Pediátrico do Hospital da Criança Santo Antônio, e à **Dra. Viviane Barros Bittencourt**, nefrologistas pediátricas, pela dedicação, competência e, especialmente, pelo carinho que dispensam aos nossos pacientes.
- Aos companheiros de equipe, meus “féis escudeiros”, Doutores
Fabian Silva Pires
André Ricardo D’ Avila
Jair Garcia da Silva
Rodrigo Latosinski do Amaral
Lucas Nascimento dos Santos
Secretária **Jacira Maria da Silva Espíndola**
- Aos nossos anestesistas, Doutores
Rafael Gabardo Ritter
Maria Eugênia Cavalheiro Marques
João Augusto Fraga Júnior
Maurício de Holleben Vargas
Fernando Fogliato Lima
- Aos ex-companheiros de equipe,
Dra. Enilde Eloena Guerra e **Dr. Eduardo Chaise Didoné**, e a todos aqueles que nos acompanharam nesta jornada que se iniciou em 1977.
- Aos **Drs. Luiz Rohde** e **Alessandro Bersch Osvald**, pelo estímulo na realização deste trabalho.

- Aos componentes do grupo de Pesquisa Clínica em Nefrologia da ISCMPA:

Ronivan Luis Dal Prá

Larissa Sgaria Pacheco

Mariana Ferraz Rodrigues

Natália Gomes Streck

Bruna Doleys Cardoso

Acadêmica **Karine Michel**

E, de um modo especial, ao farmacêutico **Diego Gnatta**, pela diligente coleta dos dados, e à **Dra. Elizete Keitel**, pela ajuda na versão do texto para a língua inglesa.

- Às bibliotecárias **Helen Flores** e **Maria Amazilia Penna de Moraes Ferlini**.
- À **Profa. Maria do Horto Motta**, pela revisão de linguagem e padronização técnica do texto.
- À **Clair Azevedo**, pela confecção da arte-final do trabalho.
- À **direção da Santa Casa**, **aos colegas** das diferentes especialidades que nos apóiam, ao **grupo de enfermagem** e a todos os **funcionários** da Instituição pela dedicação e carinho que dispensam a nossos pacientes e finalmente a **Deus** que me incluiu neste grupo de pessoas.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS, TABELA E QUADRO

RESUMO

ABSTRACT

1 NOTAS HISTÓRICAS	16
1. 1 MITOS E LENDAS	16
1. 2 O INÍCIO DA HISTÓRIA	18
1. 3 O TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS	19
1. 4 TÉCNICA DE SUTURA VASCULAR	20
1. 5 TRANSPLANTE RENAL EM ANIMAIS	22
1. 6 TRANSPLANTES RENAIIS EM HUMANOS	26
1. 7 OS ANOS INTERMEDIÁRIOS	30
1. 8 A FASE DE CONSOLIDAÇÃO DOS TRANSPLANTES RENAIIS	39
1. 9 O TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL	40
1.10 O TRANSPLANTE RENAL NO RIO GRANDE DO SUL	43
1.11 TRANSPLANTE RENAL NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE	45
2 REVISAO DA LITERATURA	47
2. 1 PRIMEIRAS TENTATIVAS DE TRANSPLANTE PEDIÁTRICO	47
2. 2 DESENVOLVIMENTO DA TÉCNICA TRANSPERITONEAL	49
2. 3 FASE INICIAL DOS TRANSPLANTES RENAIIS PEDIÁTRICOS	51
2. 4 FASE INTERMEDIÁRIA DOS TRANSPLANTES RENAIIS PEDIÁTRICOS	52
2. 5 FASE ATUAL DO TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO	53
2. 6 LOCAL DO IMPLANTE E ACESSO	55
2. 7 COMPLICAÇÕES TÉCNICAS	57
2. 8 OUTRAS PARTICULARIDADES DO TRANSPLANTE EM CRIANÇAS PEQUENAS	59
2. 9 DOADORES FALECIDOS ADULTOS E PEDIÁTRICOS	61
2.10 ESTADO DE HIOPERFUÇÃO RENAL	62

3 TÉCNICA OPERATÓRIA DE IMPLANTE RENAL POR ACESSO EXTRAPERITONEAL	64
4 JUSTIFICATIVA	76
5 OBJETIVOS	78
5.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS	78
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	78
6 REFERÊNCIAS	79
7 ARTIGO EM PORTUGUÊS	
Transplante renal em crianças com peso inferior a 15 kg: Acesso cirúrgico extraperitoneal – experiência com 62 transplantes	99
Resumo	100
Introdução	101
Pacientes e Métodos	101
Resultados	104
Discussão	115
Referências	120
8 ARTIGO EM INGLÊS	124
Kidney transplantation in children weighing less than 15 kg: Extraperitoneal surgical access – experience with 62 transplantations	125
Abstract	125
Introduction	126
Patients and Methods	126
Results	129
Discussion	139
References	145

Lista de Abreviaturas

AICD	Artéria ilíaca comum direita
CIHDOTT	Comissões Intra-Hospitalares para a Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante
CNCDOs	Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
CNNCDO	Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
DF	Doador falecido
DV	Doador vivo
EPM/UNIFESP	Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo
GESF	Glomerulosclerose segmentar e focal
GNMP	Glomerulonefrite membrano proliferativa
GTA	Grupo Técnico de Assessoramento
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	Antígeno leucocitário humano
HMV	Hospital Moinhos de Vento
ICT	Irradiação corporal total
ISCPA	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
JIC	Junção iliacocava
NAPRTCS	Estudo Cooperativado Norte-Americano de Transplantes Renais Pediátricos
NTA	Necrose tubular aguda
OPOs	Organizações de Procura de Órgãos
PAM	Pressão arterial média
PITO	Programa de Imunogenética e Transplante de Órgãos
pmp	por milhão de população
PVC	Pressão venosa central
RA	Rejeição aguda
RS-Tx	Central de Transplantes do Rio Grande do Sul
TFG	Taxa estimada da filtração glomerular
TVCI	Trombose de veia cava inferior

Lista de Figuras, Tabela e Quadro

Figura 1	O milagre de São Cosme e São Damião	17
Figura 2	Método de rinoplastia de Tagliacozzi.....	18
Figura 3	Método de triangulação da sutura vascular idealizada por Alexis Carrel.....	21
Figura 4	Técnica de sutura vascular utilizando um <i>patch</i> de aorta idealizada por Alexis Carrel e Charles C. Guthrie.....	24
Figura 5	Transplante de rins em bloco de um macaco nos vasos da coxa com implante de ureter na pele, realizado por Ernst Unger.....	27
Figura 6	Técnica empregada por Voronoy para o primeiro transplante de rim humano	29
Figura 7	Esquema de Küss representando o implante renal em posição retroperitoneal com anastomose término-terminal da artéria renal na artéria ilíaca interna e término-lateral da veia renal na veia ilíaca externa.....	31
Figura 8	Técnica de Starzl: acesso transperitoneal com posicionamento do enxerto no retroperitônio recoberto pelo cólon direito.....	50
Figura 9	Anastomose dos vasos renais com a aorta e a veia cava inferior.....	57
Figura 10	Trombose de veia cava inferior com veia ilíaca externa pérvia, na qual foi implantado rim de tamanho compatível (receptor de 13 kg e doador de 1 ano).....	60
Figura 11	Representação da incisão de Gibson modificada.....	64
Figura 12	Exposição ampla do retroperitônio e dos grandes vasos: veia cava inferior (VCI) e aorta.....	66
Figura 13	Cenário para escolha do local das anastomoses, de acordo com a paridade com os vasos do enxerto: venosa com a veia cava inferior (VCI), junção iliacocava (JIC) ou veia ilíaca comum direita (VICD) e arterial com aorta ou artéria ilíaca comum direita (AICD).....	67
Figura 14	Vasos do pedículo encurtados para confecção de anastomose sem acotovelamento.....	68
Figura 15	Anastomose venosa concluída sem redundância.....	68

Figura 16	Avaliação pré-operatória da compatibilidade de tamanho enxerto-receptor.....	69
Figura 17	Foto transoperatória demonstrando o pequeno diâmetro da aorta e cava do receptor (fita graduada em centímetros).....	70
Figura 18	Ilustração do controle dos vasos com pinças tipo <i>Bulldog</i>	70
Figura 19	Anastomoses concluídas. Sutura com um dos lados com pontos separados. Artéria renal com diâmetro maior do que o da aorta	71
Figura 20	Sutura do ureter à bexiga.....	72
Figura 21	Aspecto final do implante do ureter	73
Figura 22	Aspecto final do implante com o rim acomodado em posição dorsolombar.....	74
Figura 23	Acesso extraperitoneal para abordagem da veia cava sub-hepática	75
Tabela 1	Sobrevida do enxerto em um ano, com doador vivo e falecido, por período	53
Quadro 1	Vantagens do uso do acesso extraperitoneal para o implante renal.....	56

Lista de Tabelas, Quadro e Figuras do Artigo em Português

Tabela 1	Características demográficas e clínicas dos receptores pediátricos.....	105
Tabela 2	Doença de base para a insuficiência renal crônica	105
Tabela 3	Características do transplante	107
Tabela 4	Complicações da cirurgia do transplante renal com implante extraperitoneal.....	109
Quadro 1	Causas de perda do enxerto e evolução pós-perda (n = 17).....	112
Figura 1	Trombose de veia cava inferior com veia ilíaca externa pérvia, na qual foi implantado rim de tamanho compatível (receptor de 13 kg e doador de 1 ano).....	106
Figura 2	Estimativa da sobrevida do enxerto proveniente de doador vivo e de doador falecido pelo método de Kaplan-Meier	111
Figura 3	Gráfico (Box-plot) representando mediana e intervalo de confiança para a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela fórmula de Schwartz, nos tempos 1, 3 e 6 meses e 1, 2, 3 e 5 anos.....	113

Lista de Tabelas, Quadro e Figuras do Artigo em Inglês

Table 1	Demographic and clinical characteristics of the pediatric recipients.....	130
Table 2	Original disease for chronic kidney failure.....	130
Table 3	Transplant characteristics.....	132
Table 4	Complications of kidney transplant surgery with extraperitoneal implant.....	134
Summary Table 1	Causes of graft loss and post-loss outcome.....	137
Figure 1	Inferior vena cava thrombosis with pervious external iliac vein in which a compatible-sized kidney was implanted (13 kg recipient and 1-year old donor).....	131
Figure 2	Estimated survival of graft from living donor and deceased donor using the Kaplan-Meier method.....	136
Figure 3	Box-plot representing the median and confidence interval for the glomerular filtration rate (GFR) estimated using the Schwartz formula for 1, 3 and 6 months and 1, 2, 3 and 5 years.....	138

RESUMO

Crianças pequenas representam um grupo desafiador no transplante renal. O estudo analisa os resultados, do ponto de vista cirúrgico, do transplante renal em crianças com peso inferior a 15 kg utilizando o acesso cirúrgico extraperitoneal.

Métodos: Foram revisados retrospectivamente os prontuários de 62 crianças com peso inferior a 15 kg submetidas a transplante renal entre 1998 e 2010, utilizando o acesso extraperitoneal e anastomose dos vasos renais dos doadores com a aorta ou artéria ilíaca comum e com a veia cava inferior ou ilíaca comum dos receptores. O ureter foi anastomosado à bexiga pela técnica extravesical de *Lich-Grégoir*.

Resultados: Dos 62 transplantes, 32 enxertos (51,6%) eram provenientes de doadores vivos e 30 (48,4%) de doadores falecidos, sendo 28 deles pediátricos. A média de idade no transplante foi de $3,7 \pm 2,2$ anos (1 a 12), e o peso médio, de $12,3 \pm 2,1$ kg (5,6 a 14,9), sendo que 10 tinham peso inferior a 10 kg. Em 10 crianças (16,1%) o transplante foi preemptivo e em 5 (8,1%) havia trombose do sistema venoso prévio ao transplante. Em 1 e 5 anos, a sobrevida do paciente foi de 93,2% e 84,2% e a sobrevida do enxerto de 85,2% e 72,7%, respectivamente, sem diferença entre doadores vivos e falecidos. A função do enxerto com doador vivo foi melhor em 1 e 3 meses, mas a partir do 6^o mês foi similar. Houve 6 complicações vasculares, sendo 4 trombooses vasculares, 1 laceração e 1 estenose de artéria renal e 2 coleções líquidas. Houve 17 perdas de enxerto, 6 por morte, sendo 5 com enxerto funcional, 5 por complicações cirúrgicas, 3 por rejeição crônica e 3 por recorrência da doença de base.

Conclusão: O acesso extraperitoneal é uma técnica válida no transplante renal de crianças com peso inferior a 15 kg, assegurando boa sobrevida do paciente e do enxerto e aceitável taxa de complicações, independentemente do tipo de doador, se vivo ou falecido, ou do tamanho do enxerto, se de adulto ou de criança.

Palavras-Chave: Transplante renal em criança com < 15 kg; Transplante renal pediátrico por acesso extraperitoneal.

ABSTRACT

Small children are a challenging group for kidney transplantation. This study analyzes the results of kidney transplantation in children weighing less than 15 kg using the extraperitoneal surgical access.

Methods: A retrospective review of the records of 62 children weighing less than 15 kg was done. The kidney transplantation were performed between 1998 and 2010 using the extraperitoneal access and anastomosis of the renal vessels of donors to the aorta or common iliac artery and to the inferior vena cava or common iliac vein of the recipients. The ureter was anastomosed to the bladder using the *Lich-Grégoir* extravesical technique.

Results: Thirty-two (51.6%) grafts of the 62 transplants were from living donors and 30 (48.4%) from deceased donors, 28 of them pediatric. The mean age at transplantation was 3.7 ± 2.2 years (1 to 12), and the mean weight, 12.3 ± 2.1 kg (5.6 to 14.9), and 10 of them weighed less than 10 kg. In 10 children (16.1%) the transplant was preemptive. Five 5 (8.1%) children presented previous thrombosis of the venous system. At 1 and 5 years, patient survival was 93.2% and 84.2% and graft survival was 85.2% and 72.7%, respectively, and there was no difference between living and deceased donors. The graft function of the living donor was better at 1 and 3 months, but was similar from the 6th month onward. There were 6 vascular complications (4 of them vascular thromboses, 1 laceration and 1 renal artery stenosis) and 2 perirenal collections. Seventeen grafts were lost, 6 due to death, 5 with a functioning graft, 5 due to surgical complications, 3 due to chronic rejection and 3 due to recurrence of the original disease.

Conclusion: The extraperitoneal access is a valid kidney transplantation technique in children weighing less than 15 kg, ensuring good patient and graft survival, and an acceptable rate of complications, independent of source of donor, living or deceased, or size of graft, whether from an adult or from a child.

Key-Words: Extraperitoneal access in kidney transplantation; Pediatric Kidney transplantation, child less than 15 kg.

1 NOTAS HISTÓRICAS

1.1 MITOS E LENDAS

A substituição de órgãos ou tecidos doentes tem estimulado a imaginação do homem por muitos séculos. Narrativas mitológicas em várias culturas sugerem que a ideia do transplante é muito antiga e sempre esteve ligada ao sonho da longevidade através do restabelecimento da saúde.¹

Nos séculos II e III a.C., os cirurgiões chineses Hua T'o e Pien Ch'isso teriam transplantado uma variedade de tecidos e órgãos. Porém a situação científica da China, naquele período, não era favorável à arte da cirurgia e esses relatos são considerados como histórias e lendas popularizadas ao longo das gerações.² As primeiras descrições de cirurgia plástica reconstrutiva são provenientes dos antigos textos indianos em sânscrito. Esses textos descrevem procedimentos para reparar narizes e orelhas que foram perdidos como punição para crimes, como o adultério, ou em batalhas. O cirurgião hindu Sushruta descreveu a técnica de retalho pediculado de cirurgia plástica em 600 a.C., no seu livro *Sushruta Samhita*, a qual se tornou conhecida como “método indiano de rinoplastia”, mantido secreto por séculos na Índia.³

De acordo com a mitologia grega, o primeiro transplante bem sucedido foi realizado por Dédalo, que prendeu com cera asas de pássaro em seus braços para fugir da prisão de Creta onde estava preso por haver ensinado a Teseu como sair do labirinto. Ícaro reproduziu a experiência de seu pai, mas não foi bem sucedido. Voou em direção ao sol e a cera se derreteu.⁴ Criaturas mitológicas, como a quimera, os centauros, as sereias, combinações de estruturas derivadas de espécies diferentes, poderiam representar exemplos de xenotransplantes.⁵

Reza a lenda, relatada por Jacobus de Voragine, no século XIII, que o primeiro transplante contou com a benção divina envolvendo os irmãos gêmeos, São Cosme e São Damião, que viveram entre os anos de 285 e 305 da era cristã. A perna de um etíope recentemente falecido teria sido transplantada em um cristão cujo membro inferior fora necrosado por um “cancro”. O feito, bem sucedido, representa um símbolo religioso e ficou conhecido como “o milagre de São Cosme e

Damião”, retratado em dezenas de pinturas na Idade Média (Figura 1). Por esse milagre, são considerados como padroeiros da Medicina e do transplante.^{6, 7} No Brasil, o dia 27 de setembro, dia de São Cosme e São Damião, foi considerado pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, em 1999, e tornado oficial pelo governo federal em 2007, como dia nacional do doador.⁸

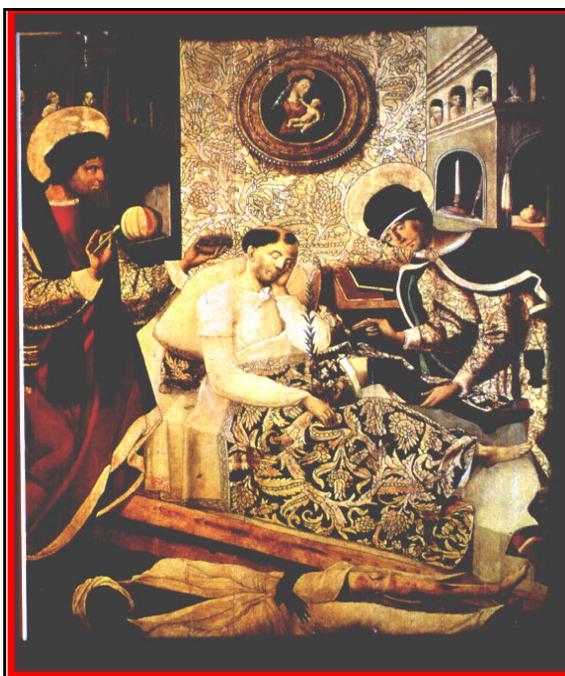


Fig. 1 - O milagre de São Cosme e São Damião

Outra situação relacionada ao transplante é a “lenda do escravo simpático”, do século XV, narrada pelo poeta Elizio Calenzio e se referia a um certo Branca de Sicília, homem de notável talento que desenvolveu uma técnica de construir um novo nariz, utilizando a pele do braço de um escravo. Uma simpatia mística passou a existir entre o doador e o enxerto, e, quando o escravo morreu, houve a queda do nariz.⁹

1.2 O INÍCIO DA HISTÓRIA

Os primeiros experimentos foram voltados para a obtenção de técnicas cirúrgicas adequadas à substituição de tecidos. Gaspare Tagliacozzi, professor da Universidade de Bolonha e considerado o “pai da cirurgia”, relatou em seu livro *De curtorum chirugiau*, publicado em 1597, técnicas refinadas de enxerto de pele e de correção de lesões do nariz através de retalhos pediculados (Figura 2).¹⁰ Por um período, na Europa Renascentista, as inovações cirúrgicas de Tagliacozzi foram utilizadas na restauração parcial do nariz, mas, devido ao zelo religioso da Contra-Reforma e à consideração de que o nariz sífilítico seria uma punição de Deus, os procedimentos cirúrgicos de Tagliacozzi foram proibidos, e, mesmo após sua morte, alguns queriam que sua tumba fosse transferida para um local menos sagrado do que o convento.^{5, 11}



Fig. 2 - Método de rinoplastia de Tagliacozzi

No século XVIII, em vários países da Europa, passaram a ser realizados os transplantes dentários. Por volta de 1780, os transplantes de dentes de doadores pobres para receptores ricos eram bastante comuns, e também se utilizavam dentes obtidos por roubo de cadáveres. Algumas vezes clamavam que era moralmente duvidoso, outros percebiam que os transplantes raramente eram bem sucedidos, mas muitos cirurgiões não compartilhavam de nenhuma dessas visões. Alguns receptores dos implantes dentários foram contaminados pela sífilis, mas o maior problema era que quase todos os dentes implantados acabavam destruídos. Essa prática terminou apenas com a invenção de uma alternativa, os dentes de cerâmica.^{5, 12} À época, o cirurgião, naturalista e filósofo John Hunter transplantou alguns dentes e produziu o primeiro estudo científico acurado sobre o assunto. Também, realizou outras experiências com transplante: cortou a espora do pé de um frango e enxertou-a em sua cabeça, transplantou um dente humano na crista de um galo e removeu os testículos de um galo e os colocou na barriga de uma galinha, onde aderiram e tiveram nutrição.⁵

Em Milão, Giuseppe Baronio, com as pesquisas publicadas em 1804 em seu tratado *Degli innesti animali* (sobre enxertos em animais), com auto e xenoenxerto de pele, observou que a pele transferida entre vários locais de uma ovelha curava enquanto que a pele retirada de outro animal era invariavelmente destruída, particularmente se o doador e o receptor eram de espécies diferentes.^{5, 13} Em 1924, Emile Holman, cirurgião do Peter Bent Brigham Hospital, em Boston, enxertou em algumas crianças com extensas queimaduras retalhos da própria pele e de pele das mães. A destruição da pele materna e a “pega” dos autoenxertos levaram-no a considerar a importância das diferenças individuais no comportamento do enxerto.^{5, 14}

1.3 O TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

O transplante de órgãos é uma terapêutica que objetiva a substituição de órgãos que perderam a sua função no organismo. Antes de 1880, ninguém havia sequer sonhado com o transplante de órgãos para o tratamento de doenças. O transplante de órgãos aliado ao correspondente conhecimento a respeito da natureza do corpo e da doença surgiu a partir de 1880 e difere fundamentalmente

dos transplantes realizados há séculos na cirurgia plástica, em que o cirurgião substitui partes lesadas da superfície corporal.¹⁵

Com o transplante renal é que os transplantes de órgãos iniciaram, a partir da segunda metade do século XX. Entretanto, nas fases iniciais da cirurgia de transplante, os transplantes renais foram uma exceção, porque a maioria dos transplantes era realizada com órgãos de secreção interna. No final do século XIX e início do século XX, com base nas teorias de Brown-Séquard, acreditava-se que a introdução de pequenas fatias de pâncreas, tireoide e testículos seria suficiente para prevenir a resultante doença terminal.¹⁶

De acordo com experimentos em outros órgãos, alguns pesquisadores tentaram transplantar pequenas fatias de rim, método que havia sido “bem sucedido” com pâncreas, tireoide e testículo.¹⁶ Para o rim, esse método não foi adequado, pois todos os implantes de fatias, independentemente de serem autogênicos, alogênicos ou xenogênicos, terminaram com a completa reabsorção dos transplantes, sendo a única diferença a rapidez no desaparecimento.¹⁵ Em 1905, Princetau inseriu fatias de rim de coelho na nefrostomia de uma criança com insuficiência renal. De acordo com o seu relato, “o resultado imediato foi excelente... o volume de urina aumentou, o vômito parou...”, mas no 16º dia a criança faleceu de congestão pulmonar.¹⁷

A fase moderna dos transplantes iniciou na segunda metade do século XX, mas houve dois períodos de interesse experimental e clínico anteriores, um nas primeiras duas décadas do século XX, em decorrência do desenvolvimento de técnicas de sutura vascular, e outro no início dos anos 50, conseqüente ao conhecimento inicial dos mecanismos de funcionamento do sistema imunológico.

1.4 TÉCNICA DE SUTURA VASCULAR

O desenvolvimento dos transplantes no final do século XIX deveu-se, também, a um fato político. O presidente da França, Marie-François Sadi Carnot, em visita a Lion, em 25 de junho de 1894, sofreu um atentado, apunhalado no peito por um jovem anarquista italiano. Ele foi atendido com hemorragia, por perfuração da veia porta, e as medidas tomadas para estancar o sangramento com toalhas e bandagens foram insuficientes e ele faleceu em algumas horas. Mesmo que tivesse sido operado, não haveria chance de sucesso, pois não se dispunha, naquela

época, de nenhuma técnica adequada para suturar vaso sanguíneo rompido,^{5, 12} embora houvesse relatos isolados de sutura com sucesso de ruptura de artéria e veia.¹⁵ Esse caso foi chocante e motivou a busca de métodos de sutura vascular em Lion. Havia duas correntes, uma realizando a anastomose por meio de próteses, iniciada por Abbe, em 1894,¹⁸ sendo a mais difundida a placa de Payr,¹⁹ em que a prótese de magnésio era lentamente absorvida pelo organismo, e a outra através de sutura direta dos vasos, por Jaboulay e Briau em 1896²⁰ e por Murphy em 1897,²¹ que realizaram uma revisão completa do assunto.

Alexis Carrel, um jovem cirurgião de Lion, foi um dos que enfrentaram esse desafio, tendo trabalhado no desenvolvimento de métodos de sutura vascular no Departamento de Cirurgia chefiado por Mathieu Jaboulay. Para isso tinha de aprender a fazer pontos minúsculos, delicados e precisos. Então, foi ao bairro da cidade onde se trabalhava com seda e contratou os serviços da melhor bordadeira local, a Sra. Leroudier. Com as menores agulhas e os mais finos e perfeitos fios de seda, ele aperfeiçoou a sua técnica, desenvolvendo o método de triangulação da sutura (Figura 3).^{5, 12, 22}

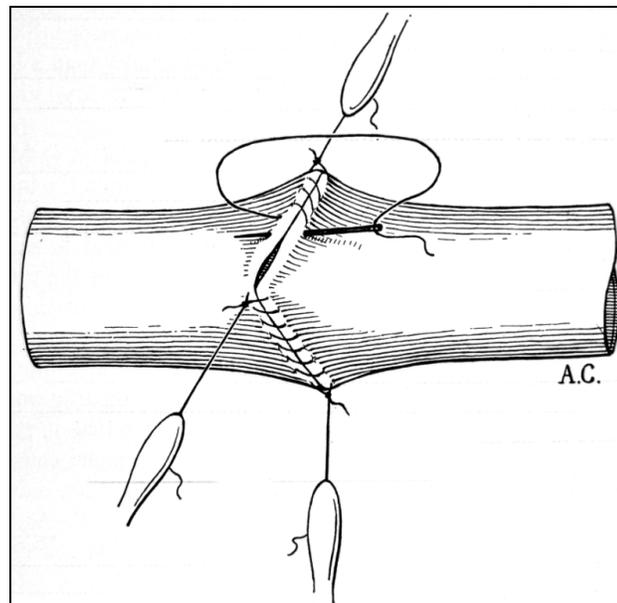


Fig. 3 - Método de triangulação da sutura vascular idealizada por Alexis Carrel

Essa técnica tornou possível a realização de transplantes e abriu uma nova área na cirurgia. Em 1902, Carrel publicou o clássico artigo *La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères*, método ainda hoje empregado em suturas vasculares.²³

1.5 TRANSPLANTE RENAL EM ANIMAIS

O primeiro transplante renal experimental bem sucedido – um autotransplante em cão – realizado por Emerich Ullmann em 07 de março de 1902, foi reportado em Viena, cidade que, juntamente com Paris e Berlim, figurava como o centro de maior destaque na área médica no início do século XX. Ullmann implantou o rim no pescoço do cão e conectou os vasos renais com os vasos cervicais por meio de pequenos tubos de magnésio desenvolvidos por Erwin Payr, tendo obtido sucesso em restabelecer a circulação e demonstrado que o rim transplantado podia reassumir sua função excretória, pela produção de urina, porém o animal faleceu cinco dias após.²⁴ Ullmann realizou, também, transplantes alogênicos de cães para cães e xenogênicos entre cabras e cães, que, para sua surpresa, não funcionaram. Tentou, mas não conseguiu, por dificuldades técnicas, implantar um rim de porco na dobra do cotovelo de uma mulher.²⁵ Alguns meses depois, Alexis Carrel publicou suas experiências, bem sucedidas, com transplantes em animais utilizando a técnica de anastomose vascular desenvolvida por ele.²³

Em revisão recente, Thomas Schlich comenta que Ullmann não foi o primeiro a realizar transplantes renais, mas sim a publicar seus resultados.²⁶ O cirurgião Alfred Exner, também de Viena, teria obtido, quatro anos antes, resultados idênticos aos reportados por Ullmann em 1902.²⁶ Independentemente de Exner, Alfred von Decastello teria realizado os mesmos experimentos em 1899.²⁷ Ele implantou o rim de um cão na cavidade abdominal de outro, utilizando o método de Payr para conectar os vasos sanguíneos, e o animal morreu 40 horas após, por hemorragia.²⁶ Entretanto, todas as demais fontes conferem a Ullmann a primazia de ter sido o pioneiro a realizar autotransplantes, e Harold Neuhof, em seu livro-texto sobre transplante, publicado em 1923, assinala que Ullmann foi também o pioneiro em xenotransplantes e Decastello foi quem iniciou os alotransplantes experimentais.²⁸

Thomas Schlich cita que Carl Beck, em Chicago, também realizou autotransplantes, em 1903, mas não publicou sua experiência.²⁶

Em 1905, o fisiologista Floresco, em Bucareste, publicou suas experiências sobre alotransplante renal em cães.²⁹ À época, já se tinha tornado evidente que não se podia esperar sucesso com transplantes renais alogênicos. Na procura de um fator causal, tentou variações na técnica. Isolando cirurgicamente os rins em sua localização normal, observou que funcionavam sem suas conexões nervosas ou linfáticas. Nos alotransplantes, ele comparou locais de implante na região inguinal, no pescoço e na cavidade abdominal e obteve melhores resultados com o implante na cavidade abdominal, embora esse procedimento fosse o tecnicamente mais difícil. Nenhum desses procedimentos, entretanto, manteve os cães vivos por mais do que 24 a 72 horas. Observou também que a estase do sangue poderia prejudicar o transplante e, na tentativa de excluir esse fator, perfundiu o rim com várias soluções. Independentemente dessas medidas, os resultados continuavam ruins. Como outra causa de falha, identificou infecções ascendentes do ureter, que era conectado na superfície corporal. Para evitar esse problema, anastomosou o ureter do rim transplantado com o do receptor e sugeriu ser essa a melhor técnica. Finalmente, obteve uma sobrevivência de 12 dias em um cão que havia sido nefrectomizado e recebido um transplante.²⁹ Foi incapaz de descobrir por que não se obtinha um sucesso duradouro com o alotransplante renal.

Villard, em 1910 sugeriu o reimplante imediato do ureter na bexiga.³⁰

Ernest Unger, em 1909, em Berlim, relatou um transplante renal em bloco de um cão *fox terrier* para um cão *boxer*, com produção de urina por 14 dias.³¹ Entre 1905 e 1910 realizou cerca de cem transplantes experimentais. Em 10 de dezembro de 1909, transplantou o rim de uma criança natimorta para um babuíno, o rim não funcionou e o animal morreu logo após a cirurgia. Em 1911, Eric Lexer, relatou no Congresso Médico Alemão, que aloenxertos não tinham sucesso e que raramente duravam mais de três semanas e salientou que tornar os tecidos e órgãos humanos aceitáveis ao receptor se constituiria numa descoberta de grande magnitude para o avanço da cirurgia.³²

O pesquisador com maior destaque, pelo número de experimentos e pelos resultados, foi Alexis Carrel, que, após desenvolver a técnica de sutura vascular,²³ iniciou seus transplantes em 1902, em Lion. A partir de 1905, em Chicago, em parceria com Charles Guthrie, aperfeiçoou a técnica com agulhas e fios ainda mais finos e realizou transplantes de tireoide, baço e ovário.³³⁻³⁵ Amputou um membro e o reimplantou³⁶ e também referiu trabalhos não publicados em que coração e pulmão isolados foram transplantados.³⁷ A maior experiência, entretanto, foi com transplante renal nos anos de 1905 e 1906, quando introduziram o método de *patch* de anastomose vascular³⁸ e a técnica de transplante renal em bloco em cães e gatos (Figura 4).³⁹

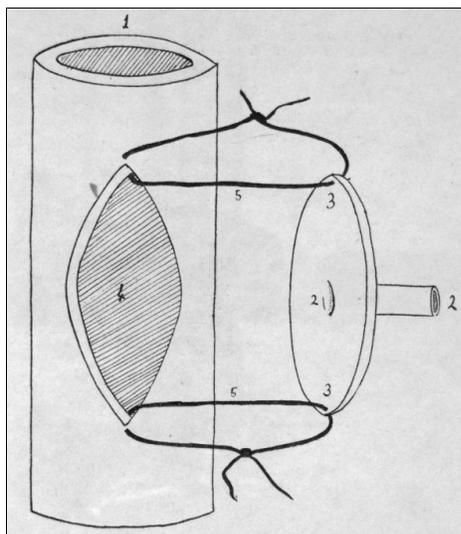


Fig. 4 - Técnica de sutura vascular utilizando um *patch* de aorta idealizada por Alexis Carrel e Charles C. Guthrie

Carrel e Guthrie demonstraram que alotransplantes renais falhavam mas que autotransplantes obtiam sucesso a longo prazo. Alguns cães sobreviveram por mais de dois anos com autotransplante renal e nefrectomia contralateral, enquanto os aloenxertos transplantados com a mesma técnica funcionavam apenas por alguns dias.^{40, 41} Em 1907, Carrel transferiu-se para o Instituto Rockefeller em Nova York.^{42, 43}

Em reconhecimento por sua contribuição nas áreas da cirurgia vascular e dos transplantes, recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1912, tendo sido o primeiro médico trabalhando nos Estados Unidos a receber tal distinção.^{42, 43} A partir da I

Guerra Mundial, da qual participou como cidadão francês, deixou de trabalhar com experimentos em transplantes para dedicar-se a tentativas de perfusão de órgãos e tecidos, em associação com Charles Lindbergh no Instituto Rockefeller.^{42, 43} Em 1938, publicaram o livro *The culture of organs*, onde apresentaram a teoria do cultivo de órgãos usando a bomba de Lindbergh, um equipamento projetado para banhar tecidos vivos com nutrientes e mantê-los vivos.⁴⁴ Essa bomba foi a precursora da máquina de coração-pulmão. Essas experiências pioneiras com cultura de tecidos forneceram uma melhor compreensão das funções dos órgãos e das células. Sua ideia de que os membros e os órgãos poderiam ser replicados ou reparados em laboratório estava décadas adiante de seu tempo. Os progressos nas pesquisas com células-tronco talvez tornem real essa possibilidade.

Em 1914, Carrel, em palestra na Associação Internacional de Cirurgiões, antecipou o futuro dos transplantes:⁴²

O aspecto cirúrgico do transplante de órgãos está resolvido. Somos capazes de realizar transplantes com facilidade e com excelentes resultados do ponto de vista anatômico. Mas estes métodos não podem ainda ser aplicados a humanos, visto que são quase sempre mal-sucedidos do ponto de vista da função dos órgãos. Todos os nossos esforços devem agora ser direcionados para os métodos biológicos que prevenirão a reação do organismo contra tecidos estranhos e permitirão a adaptação do enxerto ao seu hospedeiro.

Guthrie, por vários anos colaborador de Carrel, trabalhando em Lousiana, publicou em 1912, a primeira revisão da experiência mundial em transplante de órgãos, concluindo:

Ainda que tenham sido publicadas muitas experiências, ninguém conseguiu manter vivo, por algum tempo, um animal com o rim ou rins de outro, quando se extirpam seus próprios rins, entretanto, o porvir não é, de maneira alguma, sem esperanças, e os princípios de imunidade, que têm produzido brilhantes resultados em muitos outros campos, serão dignos de provar-se neste.⁴⁵

Após a I Guerra Mundial, a maioria dos cirurgiões abandonou os experimentos nessa área, e uma pesquisa, em 1919, revelou que a maioria dos investigadores não via futuro no transplante renal.⁴⁶ Eram excepcionais as opiniões otimistas, como as de Morel e Papin em Paris, em 1913,⁴⁷ e as de Aurel Avramovici, de Bucareste, em 1924,⁴⁸ que consideravam o transplante renal como próximo da aplicabilidade clínica, e o que faltava ainda era o aprimoramento da técnica cirúrgica.

Avramovici, em seus experimentos, utilizou a hipotermia como método de preservação do rim.⁴⁸

Serge Voronoff, cirurgião russo com formação médica em Paris, reviveu o interesse por transplante na França. Trabalhando no College de France, entre os anos de 1920 e 1930, realizou transplantes experimentais de órgãos (rim e pâncreas), glândulas (ovários, testículos e tireoide) e tecidos (ossos e articulações).⁴⁹⁻⁵¹ Foi também o primeiro a solicitar o emprego de rins de prisioneiros condenados à morte por guilhotina no final dos anos 1920, mas o estado recusou a aprovação desse projeto.⁵²⁻⁵³ Essa forma de doação foi utilizada no início dos anos 50 na França, onde havia uma lei que permitia a remoção de órgãos de pessoas falecidas, para o bem da sociedade, sem necessidade de permissão expressa.

1.6 TRANSPLANTES RENAI EM HUMANOS

Como ocorreu nos experimentos em animais, o rim foi o primeiro órgão transplantado em humanos, com a experiência adquirida em anastomose vascular em animais, e impulsionado pela dramática situação letal do paciente em anúria. Ullman, em 1902, tentou, sem conseguir, terminar a cirurgia e transplantar um rim de porco na prega do cotovelo de uma paciente com uremia.²⁸

Mathieu Jaboulay, professor de clínica cirúrgica em Lion, que introduziu a técnica de gastroduodenostomia látero-lateral em 1892, realizou, em 1906, os dois primeiros transplantes renais em humanos.⁵⁴ Implantou o rim de um porco que havia sido morto três horas antes em uma mulher de 49 anos com a doença de Bright e sinais de insuficiência renal. Colocou o rim no cotovelo esquerdo e uniu a artéria renal com a artéria braquial e a veia renal com a cefálica, através de um anel metálico. Após três dias, o enxerto apresentava todos os sinais de necrose e foi removido. Num segundo transplante, Jaboulay implantou um rim de ovelha com os nervos, no cotovelo de uma mulher de 55 anos com nefrite purulenta; novamente, o órgão necrosado foi removido três dias depois. Ambas as pacientes sobreviveram às intervenções. Jaboulay atribuiu as falhas à formação de coágulos sanguíneos nas ligações vasculares.

Ernst Unger, em dezembro de 1909, em Berlim, transplantou um rim de criança natimorta em babuíno, que não produziu urina. O animal morreu logo após a cirurgia, mas a autópsia mostrou que as anastomoses vasculares estavam pérvias. Essa tentativa e o novo conhecimento de que macacos e humanos eram sorologicamente similares, levaram Unger a realizar, no final do mesmo mês, um transplante renal de macaco de Bornéu adquirido no zoológico local. Implantou os rins em bloco em uma jovem de 21 anos com infecção renal extremamente grave e sinais de agravamento de insuficiência renal. Os rins com segmentos da aorta e da veia cava foram suturados nos vasos femorais da paciente e o orifício ureteral com parte da bexiga foi inserido em uma localização mais distal na coxa. Não houve produção de urina e a paciente faleceu 32 horas após de edema pulmonar (Figura 5).^{26, 28, 55}

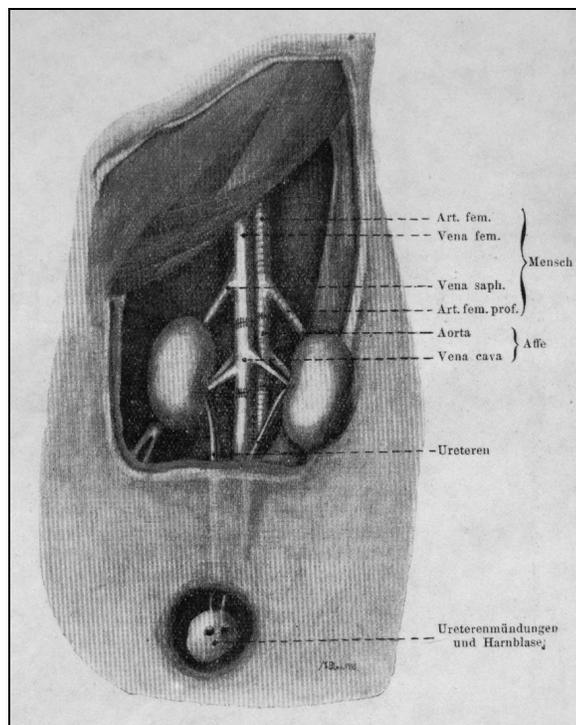


Fig. 5 - Transplante de rins em bloco de um macaco nos vasos da coxa com implante de ureter na pele, realizado por Ernst Unger

Em 1911, nos Estados Unidos, a imprensa relatou que Hammond, na Philadelphia, realizara o primeiro transplante renal de humano para humano, de uma vítima de acidente de trânsito para um paciente com tuberculose.^{26, 56} Esse caso, descoberto há poucos anos, não foi publicado em meios científicos e não se conhecem os detalhes técnicos.

Em 1913, houve outro transplante sem sucesso: um rim de macaco foi implantado no braço de uma menina com insuficiência renal por envenenamento por mercúrio. O rim secretou poucas gotas de urina proteinúrica e necrosou, e a paciente faleceu algumas horas após a cirurgia.²⁶ Harold Neuhof, em Nova York em 1923, transplantou um rim de cordeiro em paciente há três dias em anúria devido à intoxicação por bicloreto de mercúrio. O rim foi implantado na coxa do paciente, os vasos sanguíneos com *patch* de aorta e cava foram anastomosados de forma término-lateral com os vasos femorais do receptor e o ureter foi suturado na pele. O enxerto não funcionou e o paciente faleceu em nove dias.²⁸ Nesse ano ele publicou o livro *The transplantation of tissues*, revisando toda a experiência, até então, sobre transplante de órgãos e tecidos.²⁸

O principal evento desse período foi o primeiro alotransplante renal em humanos, documentado, realizado em 3 de abril de 1933, na cidade de Kherson, na Ucrânia, por Yu. Yu. Voronoy, que havia trabalhado no Departamento de Cirurgia do professor Shamov, em Kharkov, no final dos anos 1920, interessado em transplantes de testículo e transfusão sanguínea, tendo posteriormente passado a trabalhar com transplante renal em cães, usando a técnica de Carrel. Voronoy implantou, em uma jovem de 26 anos, portadora de insuficiência renal aguda ocasionada por envenenamento por cloreto de mercúrio, sob anestesia local, um rim no terço médio da coxa direita, em posição ântero-medial, correspondendo ao curso dos vasos sanguíneos. O rim foi obtido de um homem de 60 anos falecido por fratura na base do crânio, e foi removido seis horas após a morte. Havia incompatibilidade no grupo sanguíneo, a receptora era grupo O e o doador do grupo B. Os vasos do rim foram unidos aos vasos femorais da paciente e o ureter foi preso por duas suturas, drenando na pele (Figura 6).



Fig. 6 - Técnica empregada por Voronoy para o primeiro transplante de rim humano

O transplante foi realizado com o objetivo de estabelecer uma ponte entre a insuficiência renal aguda e a recuperação da paciente. Voronoy esperava que o envenenamento por mercúrio tivesse bloqueado as defesas imunológicas de tal forma que o alotransplante pudesse ser melhor tolerado, tendo suposto que houvesse encontrado um método “imunossupressor”, por sorte. O rim transplantado chegou mesmo a excretar algumas gotas de urina. Após uma transfusão ABO incompatível, 48 horas após a cirurgia, a paciente faleceu. O rim estava aumentado e os vasos sanguíneos estavam pérvios.^{57, 58} O longo tempo de isquemia quente e a incompatibilidade ABO entre o doador e o receptor foram os motivos da falha, e o sucesso técnico foi confirmado no exame *post-mortem*, enquanto que as alterações observadas no rim são difíceis de interpretar, mas poderiam ser uma mistura de lesão pelo mercúrio, rejeição hiperaguda e alterações tóxicas.

Embora esse transplante tenha sido realizado em 1933, Voronoy o publicou apenas em 1936 na revista espanhola, *II Siglo Médico*,⁵⁷ e muitos autores têm erroneamente datado esse transplante como realizado no ano da publicação. Em 1949, ele relatou outros cinco transplantes. Entretanto, baseado na teoria de Filatov, oficialmente aceita pelos soviéticos, de que os extratos de tecidos poderiam reviver se preservados por semanas, usou rins removidos 9 a 20 dias antes do transplante.^{58, 59}

1.7 OS ANOS INTERMEDIÁRIOS

Com a Segunda Guerra Mundial, houve uma série de avanços na antibioticoterapia, na obtenção de frações de plasma, nas técnicas de transfusões sanguíneas, na anestesia endotraqueal com pressão positiva, nas anastomoses vasculares primárias para lesões arteriais, na diálise e nos estudos dos enxertos cutâneos, que contribuíram para estimular o desenvolvimento dos transplantes.

Após a demonstração de Peter Medawar, em 1944, de que a rejeição era um evento imunológico,⁶⁰ a questão lógica e inevitável era: por que não proteger o órgão enxertado, enfraquecendo o sistema imunológico? Esta ideia foi testada em 1950 e 1951 em coelhos com cortisona e com irradiação corporal total. Ambas prolongaram a sobrevivência do enxerto de pele por apenas poucos dias. Cannon e Longmire, em uma publicação que foi negligenciada tanto pelos investigadores básicos quanto pelos clínicos, concluíram que, embora a prednisona não prevenisse a reação no enxerto, ela diminuía a incidência da reação.^{61, 62}

Com a retomada dos transplantes após a II Grande Guerra, alguns grupos simultaneamente reiniciaram o transplante renal em humanos nesse período, destacando-se o de Boston e três de Paris,⁶³ mas, antes que o rim se tornasse o protótipo do transplante de órgãos, o livro do transplante renal permaneceu fechado por um período de quase 20 anos.

George Thorn, diretor médico do Hospital Peter Bent Brigham, em Boston, estabeleceu um programa de transplante para estudar e tratar doença renal terminal. Francis D. Moore, ao tornar-se cirurgião-chefe, em 1948, compartilhou do entusiasmo de Thorn na busca da possibilidade de tratar insuficiência renal crônica com transplante renal.^{5, 62, 64} Em 1947, Charles Hufnagel, Ernest Landsteiner e David Hume, no Peter Bent Brigham Hospital, em Boston, realizaram um alotransplante renal nos vasos do braço, sob anestesia local, de uma paciente jovem com complicações obstétricas e em coma por insuficiência renal aguda, com produção imediata de urina. O breve período de funcionamento do rim, proveniente de doadora falecida poucas horas antes, pode ter auxiliado na recuperação da paciente. A doadora era portadora de lúpus eritematoso sistêmico com leve manifestação de doença renal.^{5, 62, 64, 65}

Em 1948, alguns cirurgiões em Paris, incluindo Küss, Oudot, Vaysse, Oeconomous e Rougelle, realizaram transplantes experimentais em cães.^{53, 66} Observaram que os transplantes de cães de raças diferentes apresentavam rejeições mais rápidas e que o resfriamento do rim durante a transferência do doador para o receptor melhorava os resultados.⁶⁶ Também treinaram em cadáveres para determinar a posição mais adequada para implantar o rim transplantado. Küss, baseado na boa tolerância de rins ectópicos pélvicos, sugeriu que a fossa ilíaca com os vasos pélvicos fosse o local apropriado (Figura 7).⁵³

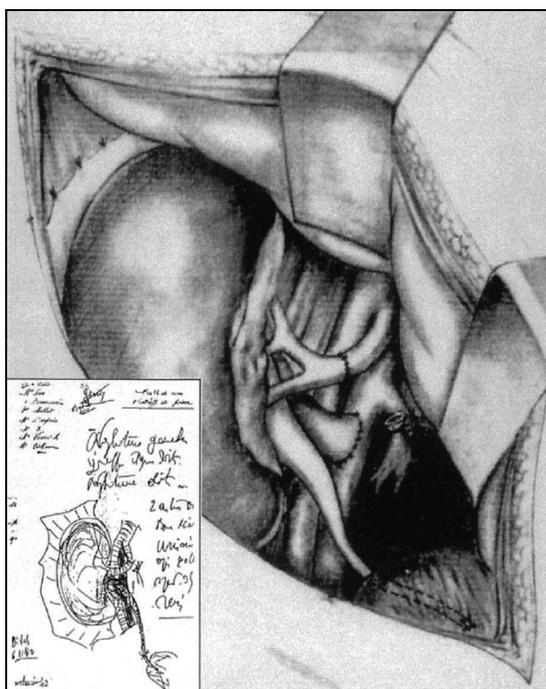


Fig. 7 - Esquema de Küss representando o implante renal em posição retroperitoneal com anastomose término-terminal da artéria renal na artéria ilíaca interna e término-lateral da veia renal na veia ilíaca externa

Em 17 de junho de 1950, Lawler, cirurgião do Little Company of Mary Hospital, em Chicago, removeu o rim esquerdo de uma mulher de 44 anos com doença renal policística e insuficiência renal, substituindo-o em posição ortotópica por rim de doadora falecida, ABO-compatível. Os ureteres da doadora e da receptora foram anastomosados. Foi impossível determinar quanto o enxerto funcionou, pois o outro rim do paciente fora deixado no local, e Lawler não realizou

pielografia para não afetar o rim.^{5, 62, 64, 67} Em seis meses era óbvio que o enxerto tinha falhado e, quando removido, tinha o tamanho de uma noz. Entretanto, a paciente sobreviveu por alguns anos, pelo funcionamento do rim nativo. Essa foi a única experiência de Lawler, que jamais realizou outro transplante.

A publicidade gerada pelo caso relatado por Lawler animou os cirurgiões franceses a avançar nas experiências de transplantes em animais para humanos.⁵³ Esses pioneiros realizaram transplantes em pacientes com uremia acreditando que a imunidade alterada da insuficiência renal poderia ser suficiente para permitir a sobrevivência do enxerto. Em 1951, foram realizados oito transplantes renais em humanos na França, sendo quatro enxertos obtidos de prisioneiros guilhotinados, que haviam previamente permitido a remoção dos rins, pelas equipes de Marceau Servelle, em Créteil, um subúrbio de Paris, (um caso),⁶⁸ de Charles Dubost no Hospital Broussais (dois casos)⁶⁹ e de Rene Küss no Hospital Cochin, ambos em Paris (um caso).^{53, 70} Nos outros quatro transplantes, realizados por Rene Küss, foram utilizados rins de doadores vivos, procedentes de nefrectomias justificadas por motivos terapêuticos, como lesão limitada no parênquima renal ou lesão no trato excretor (tuberculose, uretero-hidronefrose, cálculo, tumor) e, posteriormente, remoção do rim para realizar *shunt* ventrículo-ureteral em casos de hipertensão craniana – esse rim tinha a denominação de *free kidney*.^{53, 70} Esses foram os primeiros transplantes utilizando rim de doador vivo na história do transplante renal.⁷⁰ Seis transplantes funcionaram ao menos por uma semana, sendo que um deles excretava pequena quantidade de urina aos três meses e meio, apesar de não ter sido utilizada qualquer imunossupressão.⁷⁰

Nos cinco pacientes transplantados por Küss, os rins foram colocados na fossa ilíaca, com anastomose aos vasos ilíacos e restauração do trato urinário por anastomose uretero-ureteral.⁷⁰ Küss escolheu essa abordagem após observar boa tolerância dos rins ectópicos pélvicos e ilíacos e encontrar uma boa compatibilidade no diâmetro com a artéria ilíaca interna. Esse procedimento não requeria clampeamento da artéria ilíaca externa e subsequente risco de isquemia da perna. Küss tinha, portanto, aperfeiçoado a técnica de transplante renal, que foi usado subsequentemente no histórico transplante de Boston, e esta permanece como a técnica *standard* de transplante renal.^{53, 70} Oeconomos e Rougeulle, que haviam deixado o grupo de Küss para ingressar nas equipes de Dubost e Servelle,

respectivamente, usaram uma abordagem cirúrgica quase idêntica. Dubost, entretanto, preferia implantar a artéria renal término-lateral na artéria ilíaca externa.⁶⁹

Havia uma razão para que prosseguissem com as tentativas de transplante: todos os pacientes estavam nos estágios finais da doença renal e certamente teriam a morte lenta e dolorosa. A única alternativa ao transplante era a diálise, que naquela época estava disponível em poucos hospitais e podia ser utilizada poucas vezes nos pacientes, pois o seu emprego exigia a cateterização arterial, exaurindo o vaso. Entretanto, em decorrência dos resultados desalentadores, Küss, em 1952, decretou “moratória” para os transplantes.⁷⁰

Essa “moratória” foi quebrada de forma drástica pelos cirurgiões Vaysse e Oeconomos, que, com o nefrologista Jean Hamburger, realizaram um transplante renal com doador vivo no Hospital Necker, em Paris. O receptor, um jovem de 16 anos que sofreu nefrectomia de rim direito por ruptura renal, após queda de altura, tendo sido descoberta, posteriormente, a ausência congênita do rim esquerdo, recebeu o rim de sua mãe na tentativa heróica de salvar sua vida, em 24 de dezembro de 1952. O rim apresentou função imediata e o jovem chegou a ter alta do hospital, mas, após o 21^o dia, Marius Renard apresentou anúria súbita. Na exploração cirúrgica não foram encontradas justificativas mecânicas apesar de o rim estar muito aumentado de tamanho, infiltrado e de coloração violácea. A análise histológica de biópsia demonstrou lesões capilares, acúmulo de linfócitos e células plasmáticas nos glomérulos. Quando o paciente faleceu, dez dias mais tarde, as lesões haviam progredido consideravelmente.⁷¹ Essa foi a primeira vez que foi removido um rim saudável de uma pessoa para o benefício de outra e também foi o primeiro transplante realizado em criança.⁶⁶

Essas falhas confirmaram os dados experimentais de Peter Medawar descrevendo a resposta imunológica, e levando ao consenso geral de que somente o transplante entre gêmeos idênticos poderia ser bem sucedido. Küss escreveu, em dezembro de 1952, que “a única base racional para o transplante é entre gêmeos homozigotos, e a maior probabilidade, pela população, que ocorra primeiro nos Estados Unidos”.⁷²

Entre março de 1951 e dezembro de 1952, foram realizados nove transplantes renais nos Estados Unidos, seis deles utilizando rins de doadores falecidos e três provenientes de nefrectomias indicadas por diferentes motivos clínicos. No primeiro caso, o receptor foi preparado com algumas sessões de diálise no Peter Bent Brigham Hospital, onde se encontrava o primeiro rim artificial dos Estados Unidos que fora trazido da Holanda por Wilhelm Kolff e aprimorado por Carl Walter.^{5, 62, 64, 65} O transplante foi realizado em Springfield, em 30 de março de 1951, por Doolittle utilizando um *free kidney* obtido de um doador com câncer na porção inferior do ureter. O rim foi implantado em posição ortotópica, após remoção do rim nativo. O paciente foi encaminhado ao Peter Bent Brigham Hospital para seguimento pós-transplante. Nos outros oito casos, transplantados por David Hume e John Merrill no Peter Bent Brigham Hospital, em Boston, os rins foram alojados na coxa do receptor com anastomose nos vasos femorais e drenagem urinária por ureterostomia cutânea.^{5, 62, 64, 65, 73} Foram utilizadas pequenas doses de hormônio adrenocorticotrófico e cortisona como imunossupressores. Cinco dos nove transplantes não funcionaram, e quatro excretaram urina através da ureterostomia cutânea, por 37 a 180 dias. Hume e Merrill concluíram que o fenômeno de rejeição era mais lento e menos violento nos humanos do que em animais experimentais, pois no cão os rins transplantados tinham sobrevivido por apenas cerca de 13 dias, “mas, no presente estado do conhecimento, os alotransplantes não parecem ser justificados no tratamento da doença em humanos, e os progressos no campo experimental devem ser continuamente cotejados com a clínica”.⁷³ David Hume, em 1953, foi convocado para a Guerra da Coreia e ao retornar, em 1956, organizou um importante centro de transplantes em Richmond.^{62, 64} Ele faleceu num acidente aéreo, pilotando seu avião, em maio de 1973, enquanto que John Merrill permaneceu em Boston e faleceu por afogamento numa ilha do Caribe em 1984.^{5, 62, 64} Com a saída de David Hume, Joseph Murray, cirurgião plástico, assumiu, em 1953, a coordenação cirúrgica do programa de transplante renal.^{62, 64} Outros transplantes foram realizados em Chicago, Toronto e Cleveland, no início dos anos de 1950, também sem sucesso.

Em Boston, Merrill e Murray tinham aperfeiçoado a técnica cirúrgica em cães e acreditavam que funcionaria em humanos. Mas, sem testes em humanos, não poderiam provar sua hipótese, e não poderiam realizar tais tentativas até que estivessem seguros de que pudessem minimizar o risco de rejeição. Portanto,

estavam com um dilema.⁶⁵ A solução seria um transplante entre gêmeos idênticos, que não deveriam rejeitar órgãos ou tecidos, como demonstrado em transplante de pele por Brown, em 1937.⁷⁴ Portanto, deveriam encontrar dois gêmeos idênticos, um com insuficiência renal e o outro saudável, com a pressuposição de que o doador saudável não corresse um risco desnecessário, e que o receptor tivesse boas chances de sobreviver. No final de 1954 apareceram os gêmeos Herrick.

Richard Herrick, com 23 anos, internou com quadro de uremia e alterações mentais decorrentes. Tinha um irmão gêmeo, Ronald, que estava disposto a doar um rim. Richard foi submetido à diálise para estabilizar seu estado e foram realizados todos os testes para comprovar que eram idênticos. Haviam compartilhado a mesma placenta, as impressões digitais eram iguais e não rejeitaram pequeno fragmento de pele enxertado.⁶⁶

Havia, entretanto, o conflito ético em relação à cirurgia de Ronald, que não oferecia nenhum benefício físico. Na discussão sobre a expectativa de vida de uma pessoa com um rim, foram consultadas companhias de seguro com relação a suas tabelas atuariais e soube-se que não havia risco aumentado por viver com apenas um rim. Uma pessoa em mil nasce com rim único. Concluiu-se que o baixo risco de Ronald poderia ser justificado pelos benefícios esperados para Richard.⁶⁴

O transplante foi realizado no Hospital Peter Bent Brigham em 23 de dezembro de 1954. Joseph Murray, John Hartwell Harrison e John Merrill aprimoraram a técnica inicialmente descrita por Küss e implantaram o rim do doador extraperitonealmente na fossa ilíaca contralateral do receptor, preservando assim as relações das estruturas hilares. A veia renal foi anastomosada término-lateralmente na veia ilíaca externa, e a artéria renal término-terminal na artéria hipogástrica. Um curto segmento de ureter foi implantado diretamente na bexiga através de um túnel submucoso de aproximadamente 2 cm e suturado na mucosa. Os vasos foram suturados em 82 minutos e houve produção imediata de urina.^{64, 65, 75}

Richard recuperou-se, casou com a enfermeira-chefe da sala de recuperação e teve dois filhos. Viveu por oito anos até morrer por doença cardiovascular e com recorrência da doença renal.^{64, 65} Seu irmão Ronald formou-se professor de matemática e lecionou por 40 anos. Faleceu 56 anos após a doação, em 27 de dezembro de 2010, devido a complicações de uma cirurgia cardíaca.⁷⁶

Entre 1954 e 1964, 35 transplantes renais entre gêmeos idênticos haviam sido relatados, 24 deles realizados em Boston, com uma falha técnica, e oito com glomerulonefrite no rim transplantado, em dois deles, pelo menos, com a mesma lesão dos rins originais.⁷⁷ Edith Elm, transplantada em maio de 1956, teve filhos e netos e 45 anos após apresentava função renal normal, assim como sua irmã, doadora.⁶⁴

Foi demonstrado que o transplante de órgãos poderia salvar vidas, mas, para torná-lo uma solução para todos, e não apenas para aqueles com sistema imunológico idêntico, desenvolveram-se estudos em três caminhos: o da histocompatibilidade, o da tolerância e o da imunossupressão.⁶⁶

Murphy, em 1914, demonstrou que irradiação prolongava a sobrevivência dos enxertos heterólogos de tecido tumoral⁷⁸ e, em 1918, associou o efeito à destruição dos linfócitos.⁷⁹ Com o lançamento das bombas atômicas no Japão, em 1945, se começou o estudo do efeito da radiação no corpo humano, observando-se que o sistema imunológico era afetado na dependência da quantidade de radiação. Essa descoberta levou à suposição de que a radiação poderia ser utilizada para vencer a barreira imunológica aos transplantes.

Após várias experiências em animais, o grupo de Boston, entre março de 1957 e março de 1962, empregou irradiação corporal e reposição da medula como preparo para o transplante renal em 12 pacientes geneticamente não idênticos com os doadores.^{64, 65, 80, 81} Dois deles morreram antes de receber o transplante e, dos dez pacientes transplantados, nove morreram no primeiro mês. Apenas o terceiro transplantado, John Riteris, um jovem de 26 anos, que recebeu o rim de irmão gêmeo fraterno, teve vida normal e saudável desde o transplante em 24 de janeiro de 1959 até a sua morte, em julho de 1979, por insuficiência cardíaca. Riteris foi o primeiro ser humano em que a barreira imunológica foi quebrada. Os outros onze pacientes faleceram. Um menino de 12 anos foi tratado com irradiação corporal total seguida por transplante de medula de sua mãe, a potencial doadora do rim, entretanto, faleceu por complicações hematológicas e infecciosas, antes de receber o transplante.

Hamburger realizou, entre 1959 e 1961, seis transplantes renais em humanos previamente irradiados, três dos quais sobreviveram por período superior a seis meses.^{66, 82} Um deles, também gêmeo fraterno, transplantado em junho de 1959, apresentou boa função renal por 26 anos, até sua morte por câncer do trato

urinário.⁶⁶ O mesmo resultado foi obtido por Küss em seis transplantes entre 1960 e 1961, com baixa dose de irradiação e condicionamento pré-operatório com 6-mercaptopurina e corticoide.⁸³ Shackman realizou sete transplantes, e apenas um deles, proveniente de um irmão doador sorologicamente muito similar, estava funcionando após dois anos e meio.⁸⁴ Portanto, por não ser eficaz na prevenção da rejeição e pelo desenvolvimento de complicações graves decorrentes da depressão da medula óssea, a irradiação corporal total foi abandonada.

O método irradiação/medula óssea de supressão da resposta imunológica foi apenas uma jornada na longa estrada de sucesso no campo do transplante. Uma nova opção – drogas imunossupressoras – apareceu em cena e propiciou uma abordagem menos complexa ao problema.

Em 1959, Robert Schwartz e William Dameshek, hematologistas da Escola Médica de Tufts, em Boston, demonstraram os efeitos imunossupressores de uma droga anticâncer, denominada 6-mercaptopurina (6-MP).⁸⁵ Essa droga foi sintetizada pelos bioquímicos George Hitchings e Gertrude Elion, do laboratório Burroughs-Wellcome, como parte de seu estudo das purinas e pirimidinas.⁸⁶ Essa ação imunossupressora foi confirmada de forma independente em modelos de transplante renal em cães por Roy Calne, em Londres,⁸⁷ e por Charles Zukoski e David Hume, em Richmond.⁸⁸

Em 1960, por sugestão de Peter Medawar, Roy Calne transferiu-se de Londres para Boston como pesquisador visitante. Trabalhando com Murray, realizou estudos pré-clínicos de vários agentes citotóxicos. Ele recebeu do laboratório Burroughs Wellcome novos derivados da 6-MP, um desses, BW57-322, posteriormente denominado azatioprina, provou ser mais eficaz e menos tóxica que a 6-MP.⁸⁹ Seu potencial emprego no transplante foi recebido com entusiasmo pela comunidade transplantadora, entretanto, somente um dos dez receptores de transplante renal tratados com 6-MP ou com azatioprina pelo grupo de Murray, em Boston, sobreviveu por mais de seis meses. Esse transplante, realizado em 5 de abril de 1962, foi importante por ter sido o primeiro a utilizar com sucesso, rim de doador falecido.^{64, 65, 90} Os resultados obtidos pelos grupos de Paris e de Londres também foram desalentadores. Menos de 10% dos pacientes transplantados, até 1963, sobreviviam por 3 meses.⁹¹

O pessimismo foi revertido pelas publicações de Goodwin⁹² e de Starzl em 1963,⁹³ que, ao contrário do que se acreditava de que a rejeição era um fenômeno de “tudo ou nada” – e que uma vez iniciado o processo, a perda do enxerto era inevitável – demonstraram que a prednisona era eficaz na reversão de episódios de rejeição aguda^{91, 92} e que devia ser utilizada continuamente, associada a azatioprina, e não de forma intermitente.⁹² No final de 1962 estavam ativos nos Estados Unidos somente os programas de transplante de Thomas Starzl em Denver, de David Hume em Richmond e de Joseph Murray e John Merrill em Boston. O historicamente importante programa de Willard Goodwin na Universidade da Califórnia havia sido fechado pela morte de todos os receptores antes do sexto mês. Starzl, em Denver, relatou que oito dos primeiros 10 transplantes com essa combinação de imunossupressores tiveram prolongada sobrevivência do enxerto,^{91, 94} dois deles, inclusive, estavam com mais de 35 anos de acompanhamento.⁹⁵ Na série de seis pacientes transplantados por Hume em Richmond, na mesma época, empregando irradiação e os fármacos imunossupressores, quatro deles estavam vivos.⁹⁶ Nos próximos 12 meses novos centros de transplante proliferaram nos Estados Unidos e na Europa.

Portanto, o uso combinado dessas drogas tornou-se o protocolo padrão de imunossupressão, permitiu o rápido desenvolvimento dos transplantes renais a partir de 1964.

A Academia Nacional de Ciências e o Conselho Nacional de Pesquisas organizaram, em 1963, uma conferência internacional em Washington. O objetivo foi analisar os dados de todos os transplantes realizados pelos vários centros com a finalidade de minimizar os erros e identificar os fatores na seleção do doador e no cuidado dos receptores que contribuíram para o sucesso. Participaram representantes da França, Alemanha, Inglaterra, Escócia, Dinamarca e de cidades americanas. Foi organizado o registro dos transplantes e publicados 11 relatos do registro. No segundo relato, até março de 1964, haviam sido realizados 374 transplantes, em 33 centros, sendo 99 com doador falecido e 32 entre gêmeos univitelinos. Estavam vivos em junho de 1964, 145 receptores, apenas 17 dos com doador falecido e 24 entre os gêmeos univitelinos. Entre 16 de março de 1963 e 15 de março de 1964, foram realizados 222 transplantes.⁹⁷

1.8 A FASE DE CONSOLIDAÇÃO DOS TRANSPLANTES RENAIIS

Os meados dos anos de 1960 constituíram um período de grande otimismo, enquanto os anos de 1970 correspondem a uma fase de consolidação dos transplantes. A partir de 1965, o transplante de rim converteu-se em uma prática rotineira no tratamento da insuficiência renal, e iniciaram-se as tentativas com transplantes de outros órgãos, como fígado, coração, pulmão, pâncreas e intestino, que, entretanto, não foram bem sucedidos, com os recursos de imunossupressão disponíveis, tendo sido retomados apenas no início dos anos 1980, com o emprego da ciclosporina.

Os avanços na terapêutica dialítica permitiram um melhor preparo para o transplante e, com a possibilidade de retorno à diálise, foram abreviados os esforços heroicos para salvar o rim rejeitado. A tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) foi usada rotineiramente, a partir de 1962,⁹⁸ e a prova cruzada entre células do doador e soro do receptor, desenvolvida por Terasaki em 1966⁹⁹ e introduzida por Kissmeyer-Nielsen em 1966,¹⁰⁰ levou à marcada diminuição na rejeição hiperaguda.

Os dois primeiros transplantes empregando doador em morte encefálica foram realizados por Guy Alexandre, em Louvain, na Bélgica, em 1963 e em 1964; o primeiro faleceu em um mês e o segundo viveu por seis anos. Nesse mesmo ano, Hamburger, em Paris, realizou o terceiro transplante com essa modalidade de doador.¹⁰¹ Esse caso foi o primeiro transplante renal com doador falecido melhor sucedido: a receptora, de 30 anos, estava com enxerto funcionando 26 anos após o transplante.⁶⁶ Entretanto, apenas em 1968 foram definidos, de forma oficial, os critérios para o diagnóstico de morte encefálica.¹⁰² Muitos avanços cirúrgicos e uma melhor preservação¹⁰³ auxiliaram na melhoria dos resultados com esse tipo de doador. A partir de 1964 foi permitida a nefrectomia do doador falecido no centro cirúrgico, até então realizada em condições precárias na sala de autópsia da morgue.⁵³ Também nessa época foi estabelecido o tempo máximo aceitável, de 60 minutos, para a isquemia quente.⁵³

Devido ao crescente número de pacientes ingressando em diálise e necessitando de transplante, foram criados programas de intercâmbio de órgãos, tendo sido pioneiro o Euro-Transplante.¹⁰⁴ A obtenção de rins de doadores falecidos aumentou devido ao maior envolvimento do público e dos profissionais de saúde, embora o número de pacientes em lista de espera, persistentemente, excedesse o

número de rins disponíveis. Embora a sobrevida do paciente continuasse a aumentar, nos anos de 1970 não houve aumento na sobrevida do enxerto nos transplantes com doador falecido, e os transplantes de outros órgãos sólidos eram realizados apenas em centros altamente qualificados e de forma experimental.

Nesse período apenas azatioprina, corticoide e globulina antitimocítica, desenvolvida nos anos 1950,¹⁰⁵ foram estabelecidas como de uso rotineiro como medicações imunossupressoras. A descoberta, em 1976, por Borel, dos efeitos imunossupressores da ciclosporina¹⁰⁶ e sua introdução na prática clínica por Calne, em 1978,¹⁰⁷ revolucionaram os transplantes na década de 1980, iniciando uma nova era, que podemos chamar de fase moderna dos transplantes.

1.9 O TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL

O primeiro transplante renal, no país, foi realizado no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, em 16 de abril de 1964 e, embora não tenha tido publicação científica na época, foi amplamente divulgado pela imprensa. Publicação posterior revelou que um jovem de 18 anos, urêmico por pielonefrite crônica, mantido em diálise peritoneal, recebeu o rim (*free kidney*) de uma criança de 9 meses de idade, portadora de hidrocefalia, submetida à nefrectomia para a realização de derivação ventriculovesical. Houve “sucesso imediato” transitório, seguido de perda do enxerto por rejeição aguda e de óbito por pneumonia, no oitavo dia.¹⁰⁸

O primeiro programa efetivo de transplante renal no Brasil iniciou em 21 de janeiro de 1965, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).¹⁰⁹ Foi o primeiro transplante com sucesso no país, realizado sob coordenação dos professores José Geraldo de Campos Freire e Emil Sabbaga, num paciente que recebeu o rim do irmão, tendo falecido 8 anos após, por carcinoma de fígado, e com enxerto renal funcionante. Em 1973, o professor Emil Sabbaga apresentou sua tese de doutorado sobre os primeiros cem transplantes renais¹¹⁰ e, em 1985, analisou, na sua tese de livre-docência, os mil transplantes renais realizados na instituição.¹¹¹ Em 1998 essa instituição tinha realizado em torno de 2.500 transplantes renais.

O primeiro transplante renal com doador falecido, no Brasil, foi realizado em fevereiro de 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.¹¹² Em 1970, havia apenas seis centros de transplante renal no Brasil, sendo três em São Paulo, um no Rio de Janeiro, um em Minas Gerais e um no Rio Grande do Sul.

Até 1976, haviam sido realizados 742 transplantes renais em 16 centros de transplante. Apenas seis estados estavam transplantando: São Paulo (563 transplantes), seguido por Rio Grande do Sul (60), Paraná (48), Minas Gerais (34), Rio de Janeiro (32) e Pernambuco (5).¹¹³ Até dezembro de 1978, tinham sido transplantados 1.169 pacientes em 29 centros, distribuídos em dez estados¹¹⁴ e, em dezembro de 1981, havia 53 centros de transplante, 48 dos quais localizados nas regiões Sul e Sudeste, sendo que o número total de transplantes era de 2.073.¹¹⁵ O HC-FMUSP realizou 73 transplantes em 60 crianças com idade inferior a 15 anos, no período de 1965 a 1981.¹¹⁶

A partir de 1964, houve um progressivo aumento na taxa de utilização do doador falecido, de 25% no final dos anos 1980, para 56% em 2010. Nesse período foram realizados 63.357 transplantes renais no país, sendo que aproximadamente 44.000 pacientes transplantados estão vivendo com enxerto renal funcional. Em dezembro de 2009 estavam em lista de espera para transplante renal 34.640 pacientes.

Em setembro de 1998, foi inaugurado, em São Paulo, o Hospital do Rim e Hipertensão, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), que começou realizando entre 80 e 100 transplantes anuais e que passou a uma média anual de 800 transplantes, coordenado pelo Prof. José Medina Pestana, e que se tornou a instituição de maior número anual de transplantes renais do mundo.

Com relação à regulamentação, os transplantes podem ser divididos em três fases,¹¹⁷ a primeira vai de 1964 a 1987, **fase heróica**, em que a procura e a alocação de órgãos era de responsabilidade dos centros de transplante, não havendo nenhum controle ou financiamento do Ministério de Saúde ou do governo.¹¹⁸

A segunda, considerada como a **fase romântica**, inicia em 1987 com a publicação pelo Ministério da Saúde do Sistema Integrado do Renal Crônico, que estabelece normas para o credenciamento e funcionamento dos centros de transplante renal e fixa valores para o pagamento.¹¹⁹ No mesmo ano, em alguns estados, organismos estatais e/ou fundações assumem a responsabilidade pela procura e/ou alocação de órgãos, destacando-se o Programa de Imunogenética e Transplante de Órgãos (PITO) do Rio de Janeiro, o São Paulo Interior Transplante¹²⁰ e a Central de Transplantes do Rio Grande do Sul (RS-Tx).¹²¹ Em 1992, foi criado pelo Ministério da Saúde o Sistema Integrado de Procedimentos de Alta Complexidade para transplantes de rim, fígado, coração, pulmão e medula óssea, que estabeleceu mecanismos de controle de qualidade para os centros de transplante, regulamentou o credenciamento dos serviços de transplante e fixou valores a serem pagos por estes procedimentos.¹²

A terceira, a **fase moderna** ou **profissional**, iniciou em 1998 com a nova legislação de transplante e a criação do Sistema Nacional de Transplante (SNT) e das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs) nos estados e Distrito Federal, na qual o controle e o financiamento de todo o processo de doação e transplante passam para o governo federal.¹¹ A coordenação geral do SNT, assessorada pelo Grupo Técnico de Assessoramento (GTA) e pelas Câmaras Técnicas específicas para os determinados órgãos e tecidos, é responsável pela política de transplante no país, enquanto que as CNCDOs controlam a logística da doação e a alocação nos estados.¹¹ Em 1999, foi criada a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNNCDO), responsável pela distribuição dos órgãos entre os estados.¹¹ Em 2000, com base no modelo espanhol de coordenador hospitalar de transplante, são criadas as Comissões Hospitalares de Transplante, posteriormente denominadas de Comissões Intra-Hospitalares para a Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), utilizadas na maioria dos estados, enquanto que São Paulo permaneceu com o modelo americano, empregando as Organizações de Procura de Órgãos (OPOs).¹¹ A partir de 2010, como novo regulamento dos transplantes, o governo federal passou a incentivar financeiramente a formação de OPOs nos estados.¹²²

Com esse sistema organizacional, a taxa de doadores no país, que permaneceu estável em torno de três por milhão de população (pmp) entre 1993 e 1998, cresceu progressivamente, tendo atingido 9,9 doadores pmp em 2010 e foram realizados, naquele ano, 4.630 transplantes renais, sendo 64,5% com doador falecido. O Brasil é o segundo país em número absoluto de transplantes renais no mundo.¹²³

1.10 O TRANSPLANTE RENAL NO RIO GRANDE DO SUL

O caso com grande repercussão na mídia de Porto Alegre foi o de uma menina com 7 anos de idade, portadora de glomerulonefrite crônica, em tratamento no Serviço de Nefrologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), que evoluiu para uremia crônica, no início de 1965. Ainda não havia tratamento dialítico para paciente crônico, nem a possibilidade de transplante renal na cidade. Através de contacto do Dr. Otto Busato com o Dr. Thomas Starzl, a paciente foi, sem ônus, transplantada em Denver, em 30 de julho de 1965, tendo a mãe como doadora. À época, ela foi uma das mais jovens transplantada no mundo,¹²⁴ tendo o enxerto funcionado por alguns anos.

O primeiro transplante renal no Estado foi realizado em julho de 1970, pelos Drs. Lorenzo Brentano e Otto Busato, no Hospital Moinhos de Vento (HMV). A receptora, uma menina com 15 anos de idade, recebeu o rim de sua mãe, e viveu por mais de 25 anos com enxerto funcionando normalmente, tendo falecido por neoplasia.¹²⁵

Em 1976, havia três centros de transplante renal no Rio Grande do Sul, um deles do professor Otto Busato, que realizou transplantes desde 1970, sucessivamente no HMV (1970, um transplante), no Hospital Ernesto Dornelles (1971, dois transplantes), no Instituto de Cardiologia (1973-1974, dois transplantes), na ISCMPA (1976, dois transplantes) e finalmente no Hospital Conceição (1977-1990) onde se fixou. Os outros dois centros, no Hospital Lazzaroto e no Hospital Divina Providencia, iniciaram suas atividades em 1973. A seguir foram criados os centros de transplante do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA (12/1976), da ISCMPA (05/1977) e do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (04/1978). Em 1989, havia 13 centros de transplante renal em

atividade no estado, sendo sete na capital e seis em quatro cidades do interior. Durante todo o período, foram realizados transplantes em quinze hospitais de Porto Alegre e em 14 de dez cidades do interior, em muitos deles em pequeno número e de forma esporádica. Os pioneiros no interior do estado foram a Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, em outubro de 1980, seguida pelo Hospital Beneficência Portuguesa de Pelotas em março de 1981 e o Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo em novembro de 1981.¹⁸

Entre julho de 1970 e o final de 1987 foram realizados 776 transplantes de rim, sendo apenas 156 (20,1%) provenientes de doadores falecidos. O número anual médio de transplantes renais entre 1985 e 1987 foi de 115 (13,4 pmp/ano), 32,4% destes (4,3 pmp/ano) oriundos de doadores em morte encefálica (2,3 pmp/ano).¹²⁶ Análise relativa aos anos de 1981, 1985 e 1989 revelou um progressivo aumento na taxa de transplante renal por milhão de população, de 6,7 pmp, 13,0 pmp e 20,7 pmp, respectivamente; e da porcentagem de transplantes com doador falecido, de 13%, 24,5% e 44,1%, respectivamente.

Com a finalidade de organizar um sistema integrado de obtenção e distribuição de órgãos de doadores falecidos no Estado, foi criada a Coordenação de Transplantes do Rio Grande do Sul, que iniciou suas atividades em janeiro de 1988.¹²⁷ A taxa de doadores efetivos, que era de 3,5 pmp em 1988, cresceu progressivamente até atingir 8,4 pmp em 1993, e então estabilizou, sendo de 7,5 pmp em 1999.¹⁹ A partir de 2000 retomou o crescimento, atingindo 13,6 pmp em 2007 e desde então vem lentamente diminuindo, sendo de 12,2 pmp em 2010.¹²⁸

No período de janeiro de 1970 a junho de 1983, 94 crianças com idade entre 0 e 15 anos realizaram diálise no Rio Grande do Sul e 36 delas receberam transplante renal. Apenas 7 crianças, todas atendidas a partir de 1980, tinham idade igual ou inferior a 4 anos, sendo que cinco pesavam menos que 10 kg e duas entre 10 e 15 kg. Nenhuma delas realizou transplante e seis faleceram no primeiro ano de tratamento dialítico. Entre as 87 crianças, com idade entre 5 e 15 anos, todas com peso superior a 20 kg, foram realizados 37 transplantes em 36 delas. Apenas em quatro transplantes foram utilizados doadores falecidos e 33 receberam o rim de doador vivo. Somente três crianças tinham idade inferior a oito anos, e o número médio de transplantes foi de 4,8 por ano. No período de seguimento, até 1984, 16 perderam o enxerto, sendo que 6 retornaram à diálise e 10 faleceram. Houve 3 perdas cirúrgicas, com 2 óbitos, por laceração na artéria renal.¹²⁹

Entre 1970 e 1990, 103 crianças receberam 119 transplantes renais no estado, 103 com doador vivo e 16 com doador falecido. Nos transplantes com doador vivo, a sobrevida do paciente em 1 e 4 anos foi, respectivamente, de 88,9% e 70,3%, e a do enxerto, no mesmo período, de 79,5% e 50,1%.¹³⁰ Esses resultados não foram diferentes dos obtidos em análise prévia em diferentes períodos (1970-1979, 1980-1984 e 1985-1988).¹³¹

Em 2010, foram realizados no Estado 399 transplantes renais, sendo 273 (68%) com doador falecido: Na ISCMPA (201), no HCPA (101), no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (64), no Hospital Universitário de Santa Maria (14), no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo (8), no Hospital Pompeia de Caxias do Sul (6), no Hospital Mãe de Deus de Porto Alegre (4) e no Hospital Caridade de Ijuí (1).²¹

1.11 TRANSPLANTE RENAL NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE

O programa de transplante renal da ISCMPA nasceu da parceria entre a Enfermaria 30 de Cirurgia Geral, do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED-UFRGS), chefiada pelo Professor Loreno Brentano, e a Enfermaria 2 de Nefrologia, do Departamento de Medicina Interna da UFRGS, liderada pelo professor Oly Lobato. O primeiro transplante foi realizado no dia 31 de maio de 1977, em uma menina de 16 anos, que recebeu o rim da mãe. O rim funcionou por quase dois anos, tendo sido perdido por rejeição crônica. A segunda paciente transplantada em fevereiro de 1978, com 33 anos de idade, viveu com enxerto funcionante por mais de 10 anos. Até 1981, com cinco anos de atividade, foram realizados 20 transplantes. A sexta paciente transplantada foi uma menina com 17 anos de idade, que recebeu o rim do pai em 11/12/1979 e encontra-se com enxerto funcionando normalmente, com 31 anos de seguimento.

Em outubro de 1986, a Instituição comemorou o centésimo transplante e, em agosto de 1999, o milésimo transplante renal. Até o final de maio de 2011 foram realizados 2.930 transplantes, sendo o terceiro hospital do Brasil em número absoluto de transplantes renais, abaixo do Hospital do Rim e Hipertensão da EPM/UNIFESP e do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Em 2010, foram realizados 203 transplantes renais, dois deles combinados de rim e pâncreas, sendo o segundo hospital do país, nos últimos dez anos em número de transplantes anuais, seguindo o Hospital do Rim e Hipertensão da EPM/UNIFESP. Até maio de 2011 foram realizados 504 transplantes pediátricos, sendo 36 em 2010. Este é o segundo centro mais ativo do país em transplante renal pediátrico e o com maior experiência em crianças com peso inferior a 15 kg, sendo referência para vários estados.

O programa de transplante de pâncreas da ISCMPA iniciou com o transplante realizado em 15 de agosto de 1987. Este foi o primeiro transplante simultâneo de rim e pâncreas (TSRP) da América do Sul. Ambos os enxertos funcionaram, e a paciente faleceu 15 dias após o transplante por laceração da artéria ilíaca em decorrência de fístula pancreática.¹³² Entre agosto de 1987 e fevereiro de 1996, foram feitos nove TSRP e, em 1991, foi realizado um transplante de pâncreas após o de rim, todos com derivação vesical. A sobrevivência do paciente, do rim e do pâncreas, no 1º ano, foi de 89%, 78% e 76%, respectivamente,¹³³ sendo que uma paciente completou, em 2011, 18 anos de transplante, com função normal de ambos os órgãos. A partir de 1999, com a regulamentação dos transplantes de pâncreas no Brasil, foi modificada a técnica, passando para a derivação intestinal. Até dezembro de 2010, foram realizados 100 transplantes combinados de rim e pâncreas na Instituição.

Em dezembro de 2001, foi inaugurado o Hospital Dom Vicente Scherer, no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Nesse hospital, especializado em transplantes, passaram a ser realizados todos os transplantes de órgãos e tecidos da Instituição.¹¹⁸

2 REVISAO DA LITERATURA

Transplante renal é o tratamento de escolha para crianças urêmicas crônicas, pois, além de fornecer maior sobrevida, permite melhor crescimento e melhor qualidade de vida. Entretanto, em crianças pequenas, esse procedimento permanece como um desafio devido a dificuldades técnicas, imunológicas e decorrentes de doenças básicas peculiares.

Não há uniformidade entre os centros de transplante pediátrico em relação ao peso e/ou idade mínimos para a realização do transplante. Muitos centros consideram a idade entre 12 e 24 meses e/ou peso de 10 kg como limites inferiores. No entanto, lactentes mais jovens e com menor peso, que não estão tolerando a diálise ou pararam de crescer, podem ser transplantados. Alguns centros especializados no transplante pediátrico limitam a idade em 6 meses ou o peso em 5 a 6 kg.¹³⁴ Nos anos 1970 a 1980, considerava-se o limite mínimo de 15-20 kg para a realização do transplante renal pediátrico.^{135, 136} Esses limites foram ultrapassados em meados dos anos de 1990. Entretanto, os 15 kg permaneceram como ponto de corte para avaliação dos resultados.¹³⁷

2.1 PRIMEIRAS TENTATIVAS DE TRANSPLANTE PEDIÁTRICO

O transplante em crianças participou de todas as etapas do desenvolvimento histórico do transplante renal. O primeiro transplante pediátrico foi realizado na fase inicial dos transplantes em que não se dispunha de métodos de suprimir a resposta imunológica do receptor, e teve a particularidade de ser, também, o primeiro transplante que utilizou um rim saudável de uma pessoa para o benefício de outra. Um jovem de 16 anos, com nefrectomia de rim único, por traumatismo, recebeu o rim de sua mãe. O transplante, realizado no Hospital Necker, em Paris, com a técnica desenvolvida por Küss,⁷⁰ foi um sucesso do ponto de vista cirúrgico, mas o jovem faleceu um mês após, por rejeição aguda;⁶⁶ naquela época não havia tratamento para a rejeição, nem a possibilidade de diálise.

Os dois próximos transplantes pediátricos, realizados ainda na fase sem métodos imunossupressores, mas com identidade biológica, entre gêmeos univitelinos, realizados pelo grupo de Joseph Murray no Peter Bent Brigham Hospital em Boston, foram os únicos que falharam da casuística inicial de sete transplantes efetuados entre 1954 e 1958. Ambas as crianças tinham 14 anos, e os transplantes foram realizados em janeiro e novembro de 1957. O primeiro deles funcionou inicialmente, mas foi perdido após quatro meses por recorrência da glomerulonefrite, enquanto que o segundo foi perdido precocemente por trombose arterial.¹³⁸ Esses casos são emblemáticos porque antevêm duas das mais importantes causas de perda do enxerto em crianças, a trombose vascular e a recorrência da doença original. Em ambos os casos foi utilizada a técnica padronizada naquele serviço em 1954, com implante na fossa ilíaca e anastomose término-terminal da artéria renal na artéria hipogástrica e término-lateral da veia renal na veia ilíaca. O ureter foi implantado na bexiga através de um túnel submucoso. Nesses casos, os doadores e receptores, sendo gêmeos univitelinos, possuíam órgãos de tamanho compatível.

Na próxima fase, a da irradiação corporal total (ICT), foram realizados quatro transplantes renais pediátricos em 1962, todos sem sucesso. Duas crianças de 15 anos, em Boston, faleceram, uma por septicemia com sangramento e a outra por uremia.¹³⁹ Um menino de 17 anos, em Paris, teve boa função renal inicial seguida por rejeição e evoluiu para óbito em 20 dias por aplasia de medula.¹⁴⁰ O quarto caso dessa fase foi o de um menino com 12 anos, que recebeu da mãe um rim incompatível e apresentou rejeição hiperaguda.¹⁴¹ Houve um caso anterior, ocorrido em 1960, em Boston, em que um menino de 12 anos foi tratado com ICT seguida por transplante de medula de sua mãe, a potencial doadora do rim, mas que faleceu por complicações hematológicas e infecciosas, antes de receber o transplante.⁸⁰

A oitava criança transplantada por Hopewell, em 1962, foi um menino de 17 anos que recebeu o rim do pai, tendo sido a primeira criança transplantada a receber medicação imunossupressora. Foi tratado com 6-MP e prednisona com boa função renal inicial, apresentou quadro de rejeição aguda tratada com sucesso, com reinício da 6-MP que havia sido suspensa por leucopenia. Faleceu no segundo mês por leucopenia e, na autópsia, apresentou tuberculose miliar envolvendo também o enxerto.¹⁴¹

Goodwin relatou, em 1963, o transplante em bloco, incluindo ambos os rins e segmentos da aorta e da veia cava, retirados de um recém-nascido anencefálico, em uma criança de seis dias de vida com hipoplasia renal bilateral. Os vasos foram anastomosados na aorta e veia cava do receptor, mas os rins não funcionaram.⁹²

Os próximos transplantes, já na fase de imunossupressão com azatioprina e corticoide, a partir de 1963, começaram a apresentar algum sucesso.

2.2 DESENVOLVIMENTO DA TÉCNICA TRANSPERITONEAL

O transplante renal originalmente descrito por Küss⁷⁰ e, após, refinado por Murray¹⁴² provou ser uma cirurgia efetiva do ponto de vista técnico. Entretanto, em crianças, esse acesso extraperitoneal simples, segundo Starzl, “é inconveniente ou impossível se um rim de adulto é usado, visto que um enxerto grande pode não entrar na relativamente pequena fossa ilíaca”.¹⁴³ Além disso, o calibre dos vasos pélvicos pode ser muito pequeno quando comparado com os do enxerto e essa disparidade desfavorável pode ocasionar riscos adicionais. Esses problemas foram considerados por ele em 1964, em três crianças que receberam o rim de suas mães. Os pacientes tinham oito, seis e três anos e pesavam 22,5, 20 e 15 kg, respectivamente. Ele desenvolveu técnica ainda não descrita, a técnica de implante transperitoneal realizada através de laparotomia mediana xifopúbica.¹⁴³

Com essa técnica, o peritônio posterior foi incisado à direita do cólon ascendente e este rebatido em direção à linha média. Para criar mais espaço a fim de melhor acomodar o enxerto, realizou nefrectomia direita. A porção terminal da veia cava foi liberada circunferencialmente por uma distância de 3 a 4 centímetros e as veias tributárias lombares ligadas e seccionadas. Da mesma forma, a junção da aorta com a artéria ilíaca comum foi dissecada. Como a bifurcação da aorta ocorre um pouco acima da cava e a artéria ilíaca comum cruza por diante da mesma para se colocar lateralmente à veia ilíaca comum direita, cria-se assim, acima deste ponto, uma janela anatômica na cava. Esse segmento da veia cava foi controlado por meio de duas pinças vasculares, e uma anastomose término-lateral com a veia renal foi confeccionada com seda 5-0. A seguir, a artéria renal foi suturada término-lateralmente na artéria ilíaca comum, logo abaixo de sua origem na aorta, com seda 6-0. Não houve necessidade de ocluir totalmente a aorta. Uma pinça vascular

proximal pôde ser colocada de forma a não interromper o fluxo da artéria ilíaca comum esquerda, e o controle arterial distal foi obtido pelo pinçamento da artéria ilíaca comum, logo acima da sua bifurcação. Durante o procedimento e após a reperfusão, não houve evidência de sobrecarga ou alteração do débito cardíaco. O enxerto preencheu completamente a goteira paravertebral direita, desde a superfície inferior do fígado até a pélvis. Ao restabelecer o suprimento sanguíneo – a um nível inferior ao normal, mas que é consideravelmente maior do que o obtido na operação tradicional extraperitoneal –, o posicionamento do novo rim ficou anatomicamente perfeito. O cólon foi recolocado à sua posição inicial, e nenhum recurso foi utilizado para fixar o enxerto (Figura 8). O ureter foi trazido pelo retroperitônio até a bexiga e implantado através de uma ureterocistoneostomia à Paquin e Marshall.¹⁴³

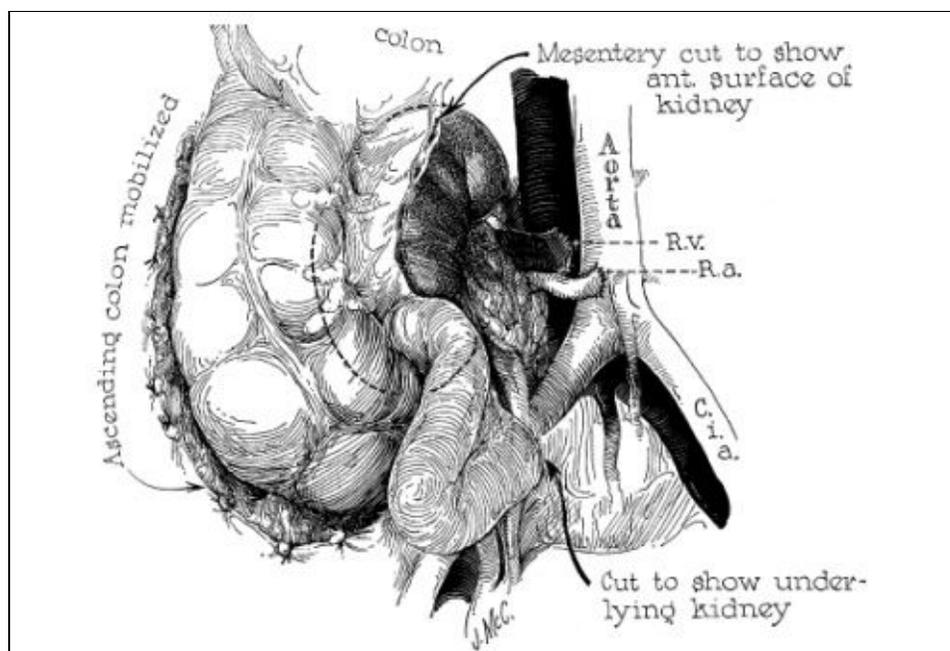


Fig. 8 - Técnica de Starzl: abordagem transperitoneal com posicionamento do enxerto no retroperitônio recoberto pelo cólon direito

As três crianças transplantadas com essa técnica foram seguidas de uma semana a quatro meses, até a publicação do relato, com boa função do enxerto e sem complicações cirúrgicas. Starzl concluiu que a “capacidade do espaço disponível à acomodação do enxerto é tal que um órgão de adulto poderia provavelmente ser colocado em um receptor de tamanho menor ainda”.¹⁴³

2.3 FASE INICIAL DOS TRANSPLANTES RENAI PEDIÁTRICOS

O transplante renal em crianças foi utilizado a partir dos anos de 1960, por grupos pioneiros, como o de Starzl,¹⁴³ Kelly,¹⁴⁴ Fine,¹⁴⁵ Laplante,¹⁴⁶ Najarian,¹³⁵ DeShazo¹⁴⁷ e Chantler.¹⁴⁸

Thomas Starzl, na Universidade do Colorado, realizou 64 transplantes renais, imunossuprimindo com azatioprina e prednisona, entre novembro 1962 e março 1964, dezesseis pacientes com idade entre 3 e 18 anos e quatro com menos de 10 anos. Em 1990, dez estavam vivos (63%), oito deles com enxerto funcionante, seis com o primeiro enxerto e dois retransplantes, dois pacientes estavam em diálise. Quatro mortes ocorreram no primeiro ano após o transplante e duas outras tardiamente.¹⁴⁹

Richard Fine, na *University of California, Los Angeles* (UCLA), em 1970, relatou 23 casos, seis dos quais com menos de nove anos. Em cinco dos seis com idade entre 5 a 9 anos, foram usados rins de doadores adultos, anastomosados na aorta e veia cava. Em outra criança de dois anos de idade, foram implantados os rins em bloco de um doador falecido com dois dias de idade, com anastomose na artéria ilíaca e veia cava. Houve alta incidência de complicações urológicas.¹⁵⁰

John Najarian, em Minnesota, entre 1963 e 1971, transplantou 58 crianças, sendo duas lactentes de 2 e 4 meses e seis com idade entre 1 e 6 anos. A técnica extraperitoneal na pelve com anastomose da artéria renal na hipogástrica, e por vezes na artéria ilíaca, e a veia renal na veia ilíaca, foi utilizada em adultos e crianças acima de 20 kg. Em crianças com menos de 20 kg, foi realizada incisão mediana na cavidade peritoneal, e a veia renal foi anastomosada na veia cava ou ilíaca comum e a anastomose arterial foi com a aorta ou com a ilíaca comum.¹³⁵ Nos transplantes realizados antes de 1968, dos 14 transplantes com doador vivo, em sete o enxerto estava funcionando e em outros sete houve perda do enxerto ou óbito, e dos 12 com doador falecido, apenas dois estavam funcionando e dez haviam perdido o enxerto ou falecido, enquanto que nos transplantes realizados após 1968, dos 24 com doador vivo, 22 com enxerto funcionante, um óbito e uma perda de enxerto, e dos 8 com doador falecido, 5 com enxerto funcionante, dois óbitos e uma perda de enxerto. Dois lactentes que receberam rins de doadores falecidos pediátricos, um deles em bloco de recém-nascido anencefálico, faleceram,

um deles após dois dias com enxerto nunca funcionante e o outro dois meses após perda do enxerto por rejeição aguda.¹³⁵

Os relatos de transplante renal em crianças menores de 5 anos eram raros e os resultados muitas vezes desencorajadores,^{146, 151-157} tanto que Riley¹⁵⁸ levantou aspectos éticos em relação à indicação de transplante renal nessas crianças, sugerindo que dois fatores, “prolongamento da vida” e “desconforto”, deveriam ser balanceados, e Reinhart,¹⁵⁹ em 1970, questionou seriamente “o valor da diálise e do transplante renal em crianças urêmicas crônicas”, devido ao desgaste físico e emocional. Sugeriam que as crianças fossem avaliadas não apenas pelo parâmetro da sobrevida, mas também pela qualidade de vida.

2.4 FASE INTERMEDIÁRIA DOS TRANSPLANTES RENAI PEDIÁTRICOS

Os resultados de algumas séries, relatados entre 1970 e 1980, em crianças com menos de dois anos ou menos de 10 kg foram geralmente desapontadores.^{156, 160-162} Portanto, antes de 1980, essas crianças não eram consideradas como candidatas para o transplante renal e apenas um selecionado grupo era colocado em programa de diálise.¹⁶³ A partir dos anos 1980, essas crianças passaram a receber tratamento substitutivo da função renal, e a diálise peritoneal e não o transplante renal foi considerada como a terapêutica de escolha primária para esses pacientes.¹⁶⁴ Logo, foram obtidos melhores resultados nessas crianças com doadores vivos, ao passo que nas com doadores falecidos a situação era diferente, tanto que, em 1985, Fine concluiu: “em termos de sobrevida, esses resultados são desapontadores e se pode questionar a escolha do transplante com doador falecido para esse grupo etário”.¹⁶⁵

Alguns estudos publicados nos anos 1980 e 1990 mostravam que a sobrevida do enxerto era menor quando se utilizavam rins de doadores falecidos com idade inferior a seis anos, comparados com aqueles de doadores maiores de seis anos.^{164, 166-168} Uma das causas principais das falhas era a trombose vascular pelo uso de rins pequenos, os quais poderiam ter também menor reserva funcional do que os rins grandes, o que poderia torná-los mais suscetíveis à diminuição irreversível da função renal em caso de rejeição grave, visto que os receptores jovens têm maior responsividade imunológicas e tendência à rejeição.¹⁶⁹

2.5 FASE ATUAL DO TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

A partir dos anos 1990, os avanços nos protocolos imunossupressores, nas técnicas cirúrgicas e no manejo pós-operatório tornaram o transplante um procedimento seguro, mesmo para crianças pequenas.¹⁷⁰⁻¹⁷⁴ A probabilidade de sobrevida do paciente em 5 anos com o transplante renal em crianças foi melhor (91,7%) quando comparada com a alcançada com hemodiálise (78,6%) e com a diálise peritoneal (80,6%),¹⁷⁵ e a sobrevida do enxerto em um ano, com doador vivo e falecido, foi progressivamente melhorando, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Sobrevida do enxerto em um ano, com doador vivo e falecido, por período (NAPRTCS, 2005)¹⁷⁵

Período	DV (%)	DF (%)
1987 - 1990	89,4	75,2
1991 - 1994	91,8	85,0
1995 - 1998	93,9	90,4
1999 - 2004	95,7	93,2

Entretanto, quando se utilizaram doadores falecidos de 0 a 5 anos, os resultados foram inferiores,¹⁷⁵ pois o transplante nesse grupo etário apresenta maior risco de complicações, relacionadas aos aspectos técnicos da cirurgia, como também a demandas metabólicas, imunológicas e hemodinâmicas.¹⁷⁶ Muitos desafios técnicos foram diretamente relacionados ao tamanho do paciente e do enxerto, especificamente a disparidade de tamanho dos vasos do receptor pediátrico e do local de implante em relação aos vasos do doador adulto e à massa do órgão. Tanto que no grupo de receptores com idade inferior a dois anos, 33,4% das perdas foram por causas técnicas, e no grupo de dois a cinco anos de idade, a trombose vascular foi responsável por 16,3% das perdas de enxerto, enquanto que nos receptores adultos essa é uma complicação rara.^{175, 177}

A maioria dos centros passou a adotar a conduta de que o transplante deveria ser feito tão precocemente quanto a técnica cirúrgica permitisse, evitando longos períodos de diálise, pois a insuficiência renal crônica nas crianças menores não está apenas associada à falha de crescimento e às usuais manifestações de uremia observadas em crianças maiores, mas também a alterações no sistema nervoso central, incluindo encefalopatia progressiva, atraso no desenvolvimento psicomotor, microcefalia adquirida e convulsões.¹⁷⁸ Portanto, a melhor opção para otimizar a sobrevida a longo prazo do receptor pediátrico é transplante renal precoce com doador vivo.^{162, 170, 179} Não sendo possível essa opção, seria mantida em diálise peritoneal, com nutrição agressiva, para obter crescimento, e o transplante com doador falecido seria realizado quando a criança tivesse maior tamanho,^{160, 180, 181} ou alternativamente, um rim de doador falecido adulto poderia ser utilizado precocemente. A última escolha seria um transplante com doador falecido pediátrico, preferentemente com mais de seis anos e, se possível, com mais de dez anos. A principal exceção seria um potencial receptor com trombose da veia cava inferior, que se beneficiaria de um rim pediátrico.

O grupo de Najarian, em Minnesota, recomendou fortemente transplante renal com doador vivo para lactentes e crianças pequenas e, para aqueles sem doador vivo, sustentou que o transplante com doador falecido adulto era preferível à diálise crônica, sugerindo inclusive que crianças com idade superior a 6 meses e pesando ≥ 6 kg poderiam receber rim de adulto com o implante intra-abdominal,^{170, 182} embora a maioria dos relatos prévios com transplante nessa idade tenham sido desencorajadores,^{92, 135, 147, 153, 154, 157, 160, 183} e o Estudo Cooperativado Norte-Americano de Transplantes Renais Pediátricos (NAPRTCS) tenha mostrado uma sobrevida de enxerto de crianças com idade inferior a dois anos, com doador falecido, de apenas 46% em dois anos.¹⁸⁴ Resultados foram ainda piores quando ambos, receptor e doador, tinham idade inferior ou igual a três anos.¹⁸¹ Entretanto, o registro americano de diálise revelava que, em todas as idades, os receptores de transplante tinham melhor sobrevida do que os pacientes em diálise de mesma idade.¹⁸⁵ Portanto, a decisão em retardar o transplante era baseada apenas no tamanho, crescimento e desenvolvimento da criança e não no risco de morte ou perda do enxerto.

Foram citados, dentre os fatores técnicos que permitiram o sucesso no transplante em crianças pequenas, o uso de rins grandes em relação ao peso do receptor, a colocação transperitoneal quando necessária, a prevenção da função retardada do enxerto, a anastomose vascular com a artéria ilíaca comum ou aorta e o cuidadoso manejo intraoperatório de líquidos.^{171, 186}

2.6 LOCAL DO IMPLANTE E ACESSO

O implante transperitoneal do rim é uma técnica segura, que tem sido empregada em crianças de baixo peso por possuírem uma fossa ilíaca pequena, ocasionando dificuldade em obter exposição do campo operatório e espaço adequado para a colocação do enxerto de doador adulto, com risco de compressão do enxerto.^{181, 187} Segundo alguns autores, o acesso extraperitoneal em crianças de baixo peso poderia ser tecnicamente difícil ou mesmo inviável.^{188, 189} Entretanto, a abertura da cavidade peritoneal está associada com algumas desvantagens^{163, 190} e, portanto, não representa o local ótimo de implante do enxerto.

Por isso, alguns grupos de transplante modificaram a técnica da abordagem extraperitoneal, para ser utilizada, com rins de adultos, em todas crianças independentemente da idade.^{189, 191-195} Uma incisão pararretal externa em forma de J mantém a integridade peritoneal e permite mobilização medial e cranial do peritônio com uma boa exposição dos grandes vasos e criação de um espaço suficiente para colocar o enxerto na região dorsolombar. A anastomose arterial término-lateral é realizada com a aorta ou com a ilíaca comum dependendo da idade ou, preferencialmente, do peso do receptor. Naqueles com menos de 15 kg, implanta-se usualmente na aorta, e nos com mais de 15 kg, na ilíaca comum. A anastomose venosa término-lateral é realizada com a veia cava inferior ou com a ilíaca comum pela mesma razão.¹⁹⁶ É igualmente importante o encurtamento máximo dos vasos renais, pois no fechamento abdominal pode haver considerável compressão nas anastomoses com risco de torção ou obstrução, se os vasos renais forem longos.^{197, 198}

Outros centros apenas liberalizam a indicação para a técnica de abordagem extraperitoneal, empregando-a em crianças com mais de 15 kg recebendo rim de adulto,^{171, 199} enquanto que os receptores com peso inferior a 10 kg são abordados

por via transperitoneal, e naqueles com peso entre 10 e 15 kg, a abordagem dependeria da discrepância de tamanho entre o doador e o receptor e da preferência do cirurgião.^{171, 200} Portanto, o real limite de peso para a colocação retroperitoneal do enxerto ainda espera por ser determinado.

As vantagens preconizadas pelo uso do acesso extraperitoneal para o implante renal estão apresentadas no Quadro 1.^{163, 189, 190, 194, 201, 202}

Quadro 1 - Vantagens do uso do acesso extraperitoneal para o implante renal

1.	Ausência de complicações gastrointestinais como aderência intra-abdominal, obstrução intestinal ou íleo.
2.	Manutenção da integridade peritoneal: o cateter de Tenckhoff é mantido e, se necessário, a diálise pode ser realizada logo após o transplante.
3.	Maior facilidade para a realização de biópsias renais necessárias para monitorização do enxerto.
4.	Possíveis sangramentos e fístulas urinárias ficam restritos ao extraperitônio.
5.	Recuperação pós-operatória mais rápida.
6.	Possibilidade de ingesta oral mais cedo.
7.	Transplante pode ser realizado segura e facilmente, mesmo após cirurgias abdominais múltiplas.
8.	Menor risco de torção ou angulação dos vasos renais.

Além do acesso extraperitoneal, outro fator crítico que contribuiu para o sucesso dessa técnica é o posicionamento das anastomoses vasculares nos vasos calibrosos, os quais, em crianças pequenas, são aproximadamente do mesmo calibre dos vasos do enxerto adulto e podem, portanto, assegurar perfusão adequada do enxerto, como também suficiente drenagem venosa (Figura 9). Essas medidas diminuem o risco de trombose do enxerto, que tem sido reportado como uma das principais, e graves, complicações do transplante renal pediátrico.²⁰³

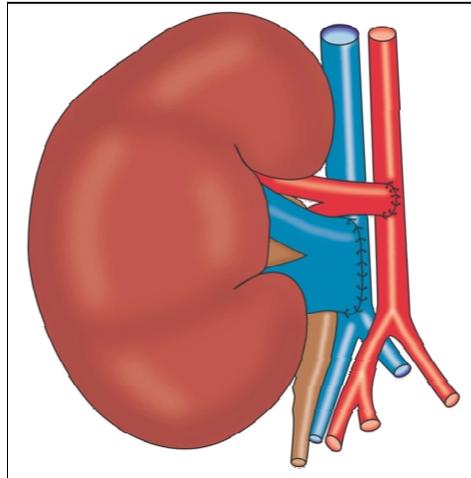


Fig. 9 - Anastomose dos vasos renais com a aorta e a veia cava inferior

Além disso, uma reposição líquida agressiva no intraoperatório imediatamente antes da liberação do pinçamento dos vasos é importante para evitar má-perfusão do enxerto, levando a trombose, pois os enxertos renais adultos sequestram significativa porcentagem do volume sanguíneo da criança. A manutenção do volume intravascular é importante nos seis meses após o transplante, se necessário, em alguns casos, a administração de líquidos por sonda nasogástrica ou por gastrostomia.^{195, 204}

Finalmente, outro fator que pode contribuir para a menor incidência de complicações técnicas é o emprego do eco-Doppler na sala cirúrgica, para avaliar a perfusão após o fechamento da parede e antes da reversão anestésica. Essa conduta mostrou-se benéfica em pacientes pequenos que apresentam alto risco de torção e de obstrução dos vasos no fechamento da parede.^{198, 203, 205}

2.7 COMPLICAÇÕES TÉCNICAS

O transplante renal em crianças pequenas permanece como um desafio cirúrgico devido ao tamanho dos vasos e ureteres. As complicações urológicas, principalmente obstrução ureteral e fístula urinária, ainda têm uma incidência de 3,1% a 30%²⁰⁶⁻²⁰⁹ e raramente levam à perda do enxerto renal. Em algumas séries, as taxas de fístulas urinárias variaram de 2% a 4%.^{196, 210}

As complicações vasculares têm uma incidência entre 4% e 18%.²¹¹⁻²¹⁵ A trombose vascular é a causa mais comum de perda do enxerto em receptores jovens^{203, 216} e sua incidência em crianças é de 2% a 3%, mas pode ser tão alta quanto 10% em crianças com menos de 5 anos.^{191, 195, 204, 217} A idade jovem de ambos, receptor e doador, foi um importante fator de risco para trombose.^{195, 213, 218, 219}

As crianças com menos de dois anos de idade devem ser avaliadas quanto à presença de hipercoagulabilidade, pois o risco de trombose vascular do enxerto é maior nesse grupo.²²⁰ O risco de trombose está associado também com o tratamento prévio com diálise peritoneal, com o emprego de doador falecido, com transplante prévio e com o tempo de isquemia fria,^{217, 221} e não foi associado com o tipo de solução de preservação, com o emprego de doador vivo de rim ou com anormalidades vasculares.^{214, 222}

A taxa de trombose vascular pode ser diminuída com a realização cuidadosa e rigorosa das anastomoses vasculares e com imediato controle com ecoDoppler.^{198, 205} enquanto que o emprego da anticoagulação é controverso. Nenhum benefício foi encontrado em um estudo retrospectivo com 254 crianças,²¹⁸ enquanto que em outro trabalho a terapia anticoagulante intensiva preveniu a trombose entre as crianças com fatores de risco trombofílico.²²³

Em algumas séries, não houve aumento da incidência das complicações vasculares e urológicas com o emprego do acesso extraperitoneal.^{191, 193-195}

Necrose tubular aguda (NTA), definida como necessidade de diálise na primeira semana, embora não sendo uma complicação técnica, pode estar relacionada, também, ao tamanho ou à desproporção de tamanho entre doador e receptor. Foi observada, no NAPRTCS, em 5,1% dos transplantes realizados com doadores vivos e em 15,6% com doadores falecidos.²²⁴ Nos transplantes com receptor com menos de dois anos de idade e com doador vivo, a taxa de NTA foi de 8%.²²⁴ Sua ocorrência reduziu a taxa de sobrevivência do enxerto, que em cinco anos, com doador vivo, foi de 85,1% sem NTA e de 65,1% com NTA, e com doador falecido foi de 74,5% sem NTA e de 55,9% com NTA.²²⁵

A não função primária do enxerto ocorreu em 0,7% dos transplantes com doador falecido e em 0,3% dos com doador vivo no NAPRTCS e também foi mais prevalente nos transplantes que empregaram doadores com menos de cinco anos de idade (3,7%).²¹⁹

2.8 OUTRAS PARTICULARIDADES DO TRANSPLANTE EM CRIANÇAS PEQUENAS

Há outros aspectos do transplante renal em crianças que são diferentes em relação aos dos adultos e incluem, por exemplo, a alta incidência de anomalias no trato urinário necessitando intervenções especiais, a maior incidência de doenças com risco de recorrência após o transplante e a possibilidade de trombose de veia cava inferior (TVCI) em candidatos ao transplante.

As causas de insuficiência renal crônica nas crianças são diferentes daquelas encontradas no pacientes adultos, sendo as mais frequentes as uropatias obstrutivas (16%), as displasias renais (16%) e as doenças glomerulares (14%), destacando-se entre elas a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), a glomerulonefrite membrano proliferativa tipo I (GNMP tipo I), a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a oxalose que podem recorrer após o transplante.²²⁶ A taxa de recorrência da GESF é de 30% a 40%, a SHU pode recorrer em 50% a 70% dos casos e a taxa é particularmente alta na forma atípica, sem diarreia. A SHU também apresenta elevada taxa de trombose vascular, tanto que cerca de 50% dos transplantados com essa patologia perdem o enxerto em um ano.²²⁷

As crianças que utilizaram cateteres venosos centrais como acesso vascular, as que foram submetidas a cirurgia abdominal extensa, como a remoção de grandes rins policísticos, ou aquelas com estados hipercoaguláveis, como síndrome nefrotica congênita, assim como todas as com peso inferior a 20 kg devem ter sua aorta e veia cava avaliadas com relação à presença de trombose, uma vez que estes vasos serão usados para o implante. A avaliação torna-se necessária porque muitos pacientes não apresentam evidências de TVCI devido à extensa circulação colateral com o sistema cava superior.²²⁸ Nos casos em que houver TVCI, utiliza-se um rim de doador pediátrico de tamanho compatível, que permita a anastomose a uma veia colateral pélvica (Figura 10), visto que um rim grande não pode ser usado pela

dificuldade em se obter retorno venoso adequado^{200, 229, 230} e por incapacidade de acomodação no pequeno espaço pélvico.



Fig. 10 - Trombose de veia cava inferior com veia íliaca externa pérvia, na qual foi implantado rim de tamanho compatível (receptor de 13 kg e doador de 1 ano)

As crianças com síndrome nefrótica congênita (SNC) apresentam os piores resultados com o transplante. A SNC tem herança autossômica recessiva e caracteriza-se pela presença de proteinúria maciça desde o nascimento, e geralmente ocasiona ascite, anasarca, *deficit* de crescimento, complicações infecciosas e risco de trombose vascular devido ao estado hipercoagulável. O alto risco de infecção fatal e de eventos tromboembólicos justifica a indicação de nefrectomia bilateral precoce, a realização de diálise peritoneal e a nutrição com sonda nasogástrica ou gastrostomia.²²⁶

Com relação as anormalidades urológicas congênitas, presentes em 10% a 20% das crianças urêmicas, a estratégia utilizada é reconstruir previamente o trato urinário inferior, quando necessário.²³¹ A nefroureterectomia, se indicada, será realizada no transplante ou previamente se houver infecção urinária persistente. Em pacientes com bexiga anormal, não neurogênica, independentemente de ser pequena e contraída, a estratégia é usar à bexiga nativa e evitar aumento intestinal. Em alguns pacientes com bexiga neurogênica secundária a espinha bífida, pode se realizar um conduto ileal como receptáculo para o ureter do transplante.²³¹

Diferente dos adultos urêmicos, que em torno de 50% têm indicação de transplante renal, a grande maioria das crianças, mais de 90%, se beneficia desse tratamento, sendo raras as condições que contraindicam o transplante, como a

presença de neoplasias. O ideal, por apresentar melhores resultados e por evitar as complicações da uremia em crianças, é a realização do transplante preemptivo, antes de ingressarem em diálise, se houver doador, mas uma possibilidade seria mantê-las em diálise peritoneal e nutrição agressiva até atingirem 10 kg e terem seis meses de idade. Entretanto, se não toleram a diálise ou não estão crescendo, procede-se ao transplante com menor peso, de preferência acima de 5 kg.¹³⁴

2.9 DOADORES FALECIDOS ADULTOS E PEDIÁTRICOS

A visão tradicional é que a seleção do doador é o fator mais importante para o sucesso dos transplantes renais com doador falecido em crianças pequenas. Quando enxertos de adultos jovens foram usados, as taxas de sobrevida do enxerto foram tão boas quanto as com doador vivo, e a idade ótima do doador foi definida pelo NAPRTCS como sendo de 20 a 25 anos.²³² O uso de enxertos de doadores falecidos pediátricos, principalmente quando menores de seis anos, foi associado com alta incidência de perda do enxerto,^{174, 203, 233} como observado nos dados do NAPRTCS, no qual a incidência de trombose vascular foi de 6,7% com doadores entre 0 e 5 anos, de 3,6% com doadores entre 6 a 10 anos e de 1,8% nos maiores de 10 anos.²¹⁹ Há também maior risco de desenvolvimento de necrose tubular aguda e de perda do enxerto por não função primária.²³⁴ Estes resultados levaram muitos centros de transplante a recusar rins desses doadores mais jovens para crianças e devido, à falta de órgãos, eles foram implantados em receptores adultos, em bloco ou como rim isolado, com bons resultados.²³⁵⁻²³⁸ Os dados em receptores pediátricos são limitados, mas os resultados de dois centros^{239, 240} e do registro pediátrico²¹⁹ mostraram que a sobrevida e a função do enxerto são pelo menos iguais nos receptores pediátricos de rins pediátricos, sugerindo que essa performance possa estar relacionada com a capacidade dos rins jovens de crescer. Foi demonstrado que rins de crianças menores de 10 anos de idade quando transplantados em adultos apresentam aumento de volume, de taxa de filtração glomerular e de fluxo plasmático renal durante o primeiro ano pós-transplante.²⁴¹ Ainda, os rins de doadores pediátricos têm maior capacidade de aumentar sua função com o crescimento da criança do que enxertos de adultos.^{242, 243}

2.10 ESTADO DE HIOPERFUSÃO RENAL

Os rins são órgãos altamente vascularizados, que normalmente oferecem baixa resistência ao fluxo sanguíneo intrarrenal. Consequentemente, embora correspondam a 5% do peso corporal, recebem cerca de 20% do débito cardíaco.²⁴⁴ O aumento da demanda de fluxo sanguíneo num rim de adulto de grande porte é capaz de sequestrar 350 a 400 ml de sangue no momento da abertura das pinças e consumir boa parte do rendimento de um coração pequeno, pois, do ponto de vista funcional, representa uma grande fístula arteriovenosa. Como resultado, o fluxo sanguíneo na aorta, acima da anastomose do enxerto, duplica em relação ao pré-operatório.

O melhor fluxo sanguíneo que uma criança pode oferecer a um rim de adulto no pós-transplante imediato é de cerca de dois terços do fluxo sanguíneo presente no rim antes da remoção no doador.^{245, 246} Foi demonstrado que, mesmo com manutenção de ótimo volume intravascular, durante os primeiros seis meses após o transplante há uma diminuição de 26% na massa renal funcional, a qual, acredita-se, seja devida à perfusão subótima do enxerto.²³⁴ Portanto, a agressiva manutenção do volume intravascular é necessária para a obtenção de adequado fluxo sanguíneo aórtico e para não comprometer o fluxo sanguíneo da artéria renal, evitando, assim, os estados de baixo fluxo que possam induzir necrose tubular aguda, trombose vascular ou não função primária do enxerto.²⁴⁵

As crianças pequenas que recebem rins de doadores adultos têm uma taxa de filtração glomerular após o transplante similar à esperada se elas tivessem os dois rins nativos, mas esses rins de tamanho adulto transplantados nas crianças pequenas não apresentam o aumento na taxa de filtração glomerular que seria esperada com o crescimento da criança, como observado em crianças maiores.²⁴⁷

Os menores receptores pediátricos de rins de adultos apresentam maior resistência vascular renal, que aumenta significativamente com o tempo de acompanhamento pós-transplante, ao contrário dos receptores pediátricos maiores que não mostram essa evolução nos índices de resistividade. Há também uma significativa diminuição no volume do enxerto renal nos primeiros seis meses após o transplante, e esta atrofia é mais proeminente nos receptores menores. Os altos índices de resistividade observados nos receptores menores, imediatamente após o

transplante, são devidos à vasoconstrição autorregulatória para acomodar a súbita diminuição do fluxo sanguíneo em relação ao existente antes da nefrectomia.²⁴⁸

O grupo de transplante pediátrico da Universidade de Stanford, em uma análise seriada de biópsias renais obtidas de receptores pediátricos de rins de doadores adultos, sem episódios de rejeição, observou, em três meses, o aparecimento de fibrose intersticial, atrofia tubular e microcalcificações tubulares progressivas não associadas à exposição ao tacrolimo, e concluiu que essa lesão não imunológica, progressiva e funcionalmente significativa estava associada à discrepância de tamanho entre o grande doador e o pequeno receptor.²⁴⁶

Portanto, receptores pediátricos jovens de rins de adulto apresentam fluxo sanguíneo renal diminuído logo após o transplante, ocasionando hipoperfusão crônica e lesão histológica irreversível do componente tubulointersticial,²⁴⁶ que seriam os responsáveis pela diminuição do volume renal. A possível piora da função renal que se poderia esperar nessa situação foi documentada por um estudo de Pape, que demonstrou que os rins de doadores pediátricos tiveram melhor sobrevida e função a longo prazo e se adaptaram mais ao crescimento do receptor do que os rins de doadores adultos.²³⁹ Tais dados confirmam os de um estudo anterior que demonstrou que os rins pediátricos de doadores falecidos mostraram grande capacidade de adaptação, aumentando de tamanho e melhorando sua função com o passar do tempo, acompanhando, portanto, demanda metabólica crescente da criança transplantada.²⁴⁹

Finalmente, análise recente do NAPRTCS mostrou importante melhora nos resultados dos transplantes em crianças utilizando doadores “Jovens” (< 5 anos de idade), quando comparados com os de doadores considerados como “ideais” (6 a 35 anos) ou “idosos” (36 a 55 anos), sugerindo que possam ser uma opção viável para transplante.²¹⁹ Essa opção passa a ser muito importante, pois o sistema de alocação utilizado no Rio Grande do Sul desde 2004 e no Brasil a partir de 2009 destina os rins de crianças para receptores pediátricos.¹²²

3 TÉCNICA OPERATÓRIA DE IMPLANTE RENAL POR ACESSO EXTRAPERITONEAL

O manejo intra-operatório de lactentes e crianças pequenas requer atenção com alguns detalhes. Para prevenir hipotermia, a sala cirúrgica é aquecida, o colchão térmico é utilizado, os membros enfaixados e as soluções de antissepsia amornadas. Com o paciente anestesiado, além da monitorização de rotina, são utilizados sondagem vesical com sonda de Foley de três vias, cateter para medida de pressão arterial média (PAM), controle da temperatura central via sensor esofágico, acesso venoso para aferição da pressão venosa central (PVC), coleta de sangue e infusão de líquidos aquecidos.

A técnica cirúrgica é semelhante à empregada em pacientes adultos. O hemiabdomen direito é abordado através de uma incisão de Gibson modificada, em forma de um J invertido, que se inicia na linha média logo acima do púbis e se estende em curva, até a metade da distância entre a espinha ilíaca ântero-superior e a borda lateral do músculo reto abdominal, prolongando-se em direção cefálica de acordo com as necessidades de exposição do campo cirúrgico, podendo alcançar o rebordo costal (Figura 11).



Fig. 11 - Representação da incisão de Gibson modificada (linha tracejada)

Os músculos oblíquo externo, oblíquo interno e transversos são seccionados, e os vasos epigástricos inferiores, ligados. O coto distal da artéria epigástrica pode ser utilizado, como opção técnica de revascularização, nos casos em que o enxerto possuir uma artéria polar inferior de pequeno calibre. Nas meninas, o ligamento redondo é seccionado. Nos meninos, o funículo espermático é preservado.

A abordagem pela fossa ilíaca direita facilita o acesso à veia cava inferior e à veia ilíaca comum direita, pois esta, a partir de sua origem, se dirige para fora, colocando-se lateralmente à artéria ilíaca comum. Além disto, a borda lateral da incisão resulta mais baixa que a medial e, quando afastada em direção à linha média junto com o peritônio, cria uma via de acesso que favorece a abordagem dos grandes vasos. Com isto, o implante pode ser realizado com uma veia renal curta. Na abordagem pela fossa ilíaca esquerda, a veia cava encontra-se parcialmente encoberta pela aorta distal e sua bifurcação aumentando a dificuldade de realização do implante, sobretudo nas crianças com menos de 10 kg em que a revascularização requer vasos mais calibrosos que os ilíacos.

O peritônio é mobilizado do restante da parede ântero-lateral e posterior do abdômen e refletido em direção à linha média, expondo o músculo psoas e os grandes vasos. Em direção cefálica, a dissecação estende-se ao espaço retro-hepático, e inferiormente até a pelve, criando assim um compartimento no retroperitônio, tão amplo quanto necessário, para alojar de forma cômoda o enxerto em posição dorsolumbar. A nefrectomia do rim nativo está indicada em situações como a de rins policísticos volumosos, por exemplo, mas pode ser necessária para gerar espaço para acomodação do enxerto (Figura 12).

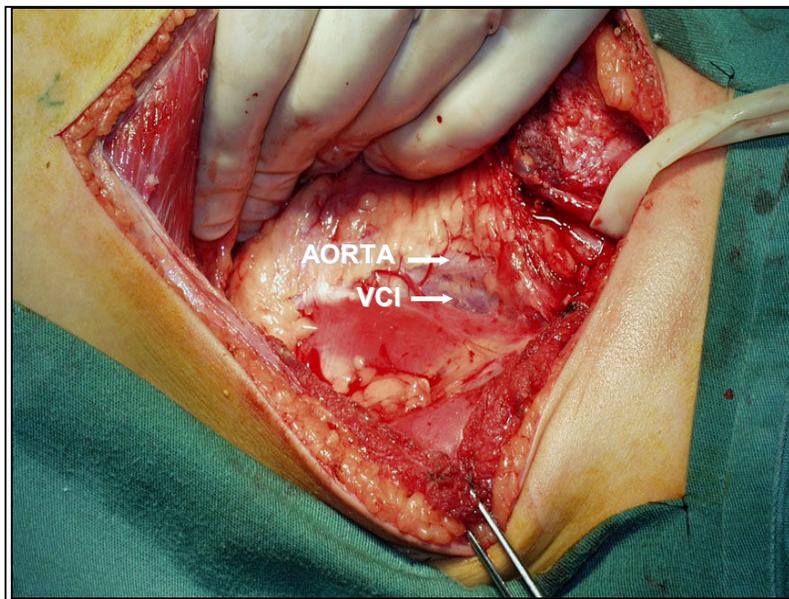


Fig. 12 - Exposição ampla do retroperitônio e dos grandes vasos: veia cava inferior (VCI) e aorta

Os segmentos distais da veia cava e da aorta junto com a artéria e veia íliaca comum direita são dissecados e reparados com fita cardíaca. A dissecação do tecido perivascular deve ser meticulosa, visto que é rico em vasos linfáticos e toda a secção tecidual deve ser realizada entre ligaduras para evitar que linfáticos permaneçam abertos, com conseqüente formação de linfocele.

A escolha dos locais das anastomoses vai depender da proporção de tamanho entre os vasos do enxerto e os do receptor. Quando houver paridade de diâmetro entre os vasos do pedículo e os vasos íliacos comuns, o implante é realizado nesse nível. A localização preferencial para a anastomose venosa é a transição da cava com a veia íliaca comum para facilitar o efluxo da veia renal. (Figura 13).

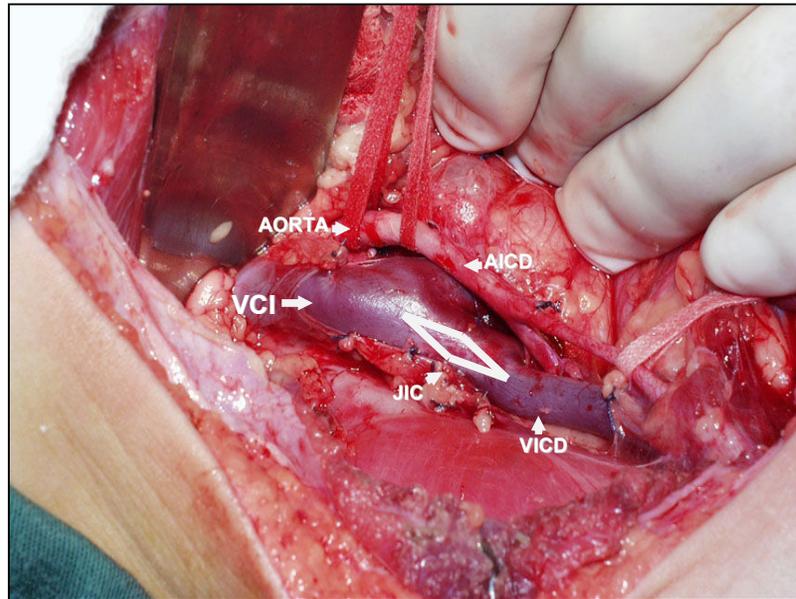


Fig. 13 - Cenário para escolha do local das anastomoses, de acordo com a paridade com os vasos do enxerto: venosa com a veia cava inferior (VCI), junção iliacocava (JIC) ou veia ilíaca comum direita (VICD) e arterial com aorta ou artéria ilíaca comum direita (AICD)

O controle venoso é obtido pelo pinçamento tangencial da junção iliacocava com uma pinça de *Satinsky*, permitindo que o retorno venoso pela veia ilíaca comum esquerda ocorra normalmente. A veia renal é encurtada o suficiente para evitar redundância e um possível acotovelamento (*kinking*). A venotomia é proporcional ao diâmetro da veia renal e a anastomose confeccionada de forma término-lateral através de uma sutura contínua com fio de polipropileno 6-0 (Figuras 14 e 15).

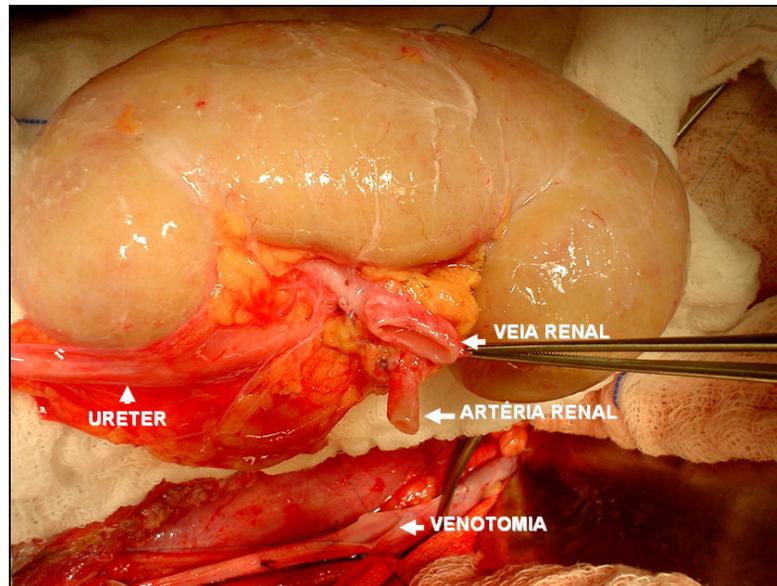


Fig. 14 - Vasos do pedículo encurtados para confecção de anastomose sem acotovelamento

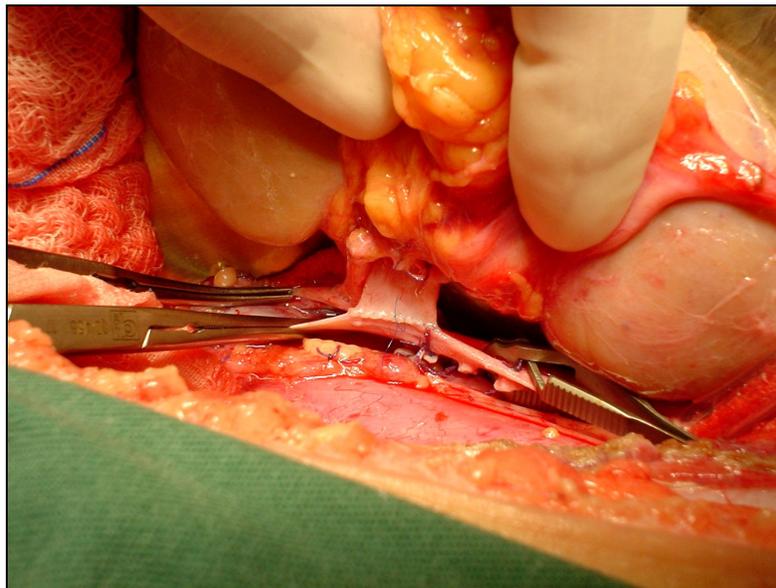


Fig. 15 - Anastomose venosa concluída sem redundância

A artéria ilíaca comum direita é controlada proximalmente junto à sua origem na aorta e distalmente antes da sua bifurcação, sem interromper o fluxo da artéria ilíaca comum esquerda. A artéria renal é seccionada em bisel e a arteriotomia na ilíaca é realizada próximo à sua origem, possibilitando ao enxerto receber fluxo

direto da aorta. A anastomose é confeccionada de modo término-lateral, contínua, com fio de polipropileno 6-0 ou 7-0. Quando o aloenxerto for proveniente de um doador pediátrico, pelo menos um dos lados das anastomoses é confeccionado com pontos separados para que possa crescer junto com o rim e a criança. Entretanto, quando é utilizado um rim de doador adulto ou de doador pediátrico em que a artéria renal foi obtida incluindo uma porção da parede aórtica (*patch* de Carrel), as anastomoses podem ser contínuas, desde que resultem amplas o suficiente para prevenir uma estenose relativa, decorrente do crescimento. A heparinização não é adotada de rotina.

Enxerto de adulto em criança muito pequena, com peso inferior a 10 kg, exigirá cuidadosa avaliação pré-operatória no sentido de determinar se o implante é tamanho-compatível (Figura 16).

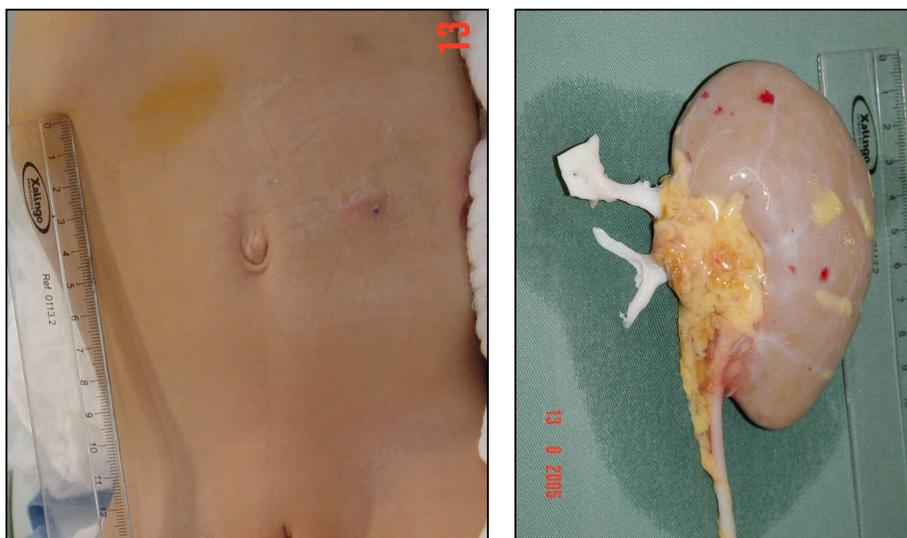


Fig. 16 - Avaliação pré-operatória da compatibilidade de tamanho enxerto-receptor

Nestes casos, o implante deverá ser realizado em vasos mais calibrosos, como a aorta e a veia cava. Para tal, seus segmentos distais são dissecados circularmente, eventuais ramos lombares são ligados e a artéria mesentérica inferior é preservada. O controle proximal da cava é realizado abaixo das veias renais, e o distal, junto da confluência das ilíacas através de pinças tipo *Bulldog* (Figuras 17 e 18). A cavotomia é realizada logo acima desse ponto. A anastomose é do tipo término-lateral, contínua, com fio de polipropileno 6-0.

Em seguida, a aorta é controlada e realizada a anastomose término-lateral com a artéria renal, contínua ou com fator de crescimento, usando-se fio de polipropileno 6-0 ou 7-0.

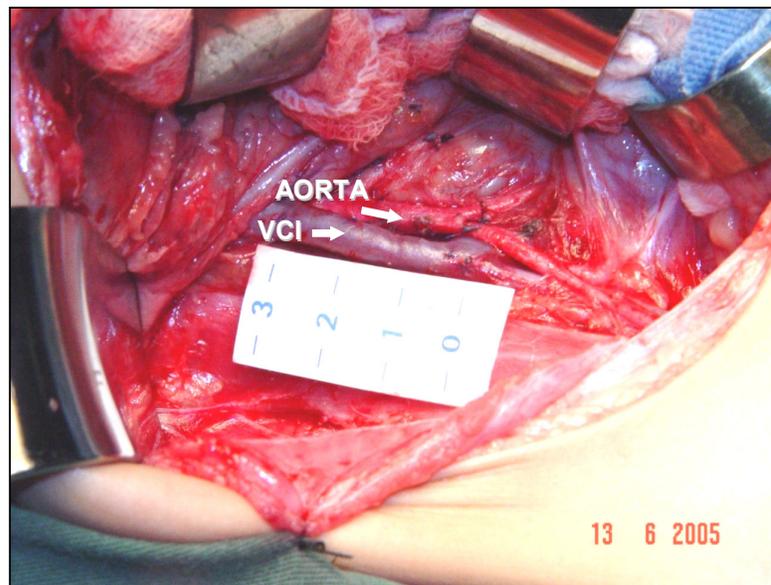


Fig. 17 - Foto transoperatória demonstrando o pequeno diâmetro da aorta e cava do receptor (fita graduada em centímetros)

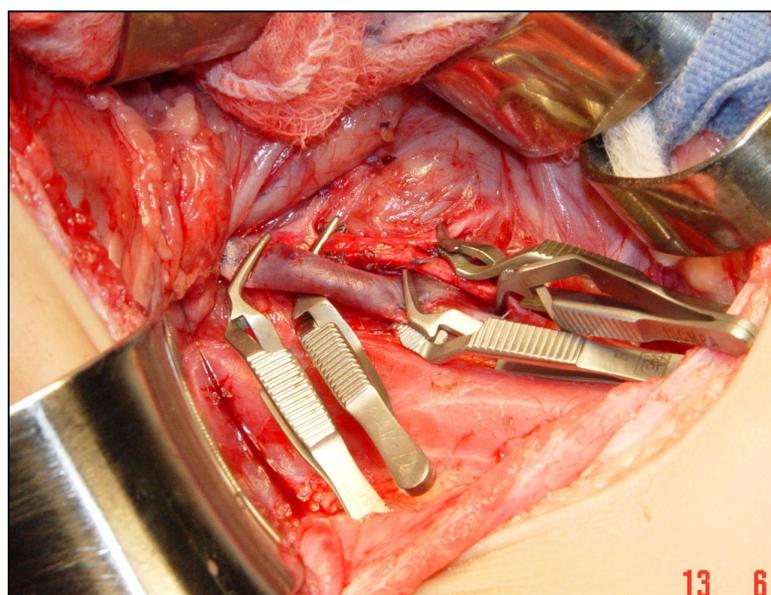


Fig. 18 - Ilustração do controle dos vasos com pinças tipo *Bulldog*

O pinçamento da cava bloqueia o retorno venoso e pode dificultar a tarefa do anestesista em manter uma hemodinâmica estável. Se, ao final da anastomose venosa, ocorrer instabilidade hemodinâmica, a veia renal pode ser seletivamente controlada acima da anastomose com um *Bulldog* e as pinças da veia cava liberadas para restabelecer o retorno venoso. Enquanto as anastomoses vasculares estão sendo realizadas, infundem-se manitol (250 mg/kg) e furosemida (1 a 4 mg/kg). Antes da liberação das pinças vasculares, a PVC deve estar na faixa de 12 a 16 cm H₂O para assegurar uma volemia adequada para a perfusão do enxerto. Se necessário, a PVC pode ser elevada com soro fisiológico, solução de colóide ou transfusão de concentrado de hemácias. A PAM deve ser mantida acima de 60 mmHg. Se estes níveis não estão sendo atingidos por meio da expansão volumétrica, usa-se dopamina, 3 a 4 µg/kg/min, em infusão contínua. Imediatamente antes da reperfusão do enxerto, este deve ser aquecido com soro fisiológico para prevenir o vasoespasm intrarrenal e reduzir o efeito hipotérmico da solução de preservação. Bicarbonato de sódio deve ser infundido, na dose de 1 mEq/kg, para neutralizar o sangue acidótico proveniente dos membros inferiores.

No momento da reperfusão, a equipe anestésica deve estar focada na reposição hídrica agressiva para a manutenção dos parâmetros hemodinâmicos, pois um rim de porte adulto pode sequestrar até 400 ml da volemia (Figura 19).

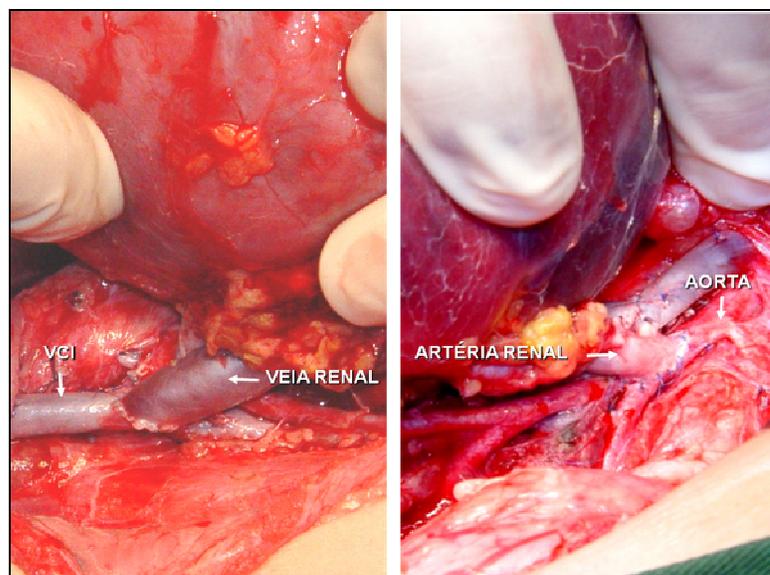


Fig. 19 - Anastomoses concluídas. Sutura com um dos lados com pontos separados. Artéria renal com diâmetro maior do que o da aorta

O implante do ureter é realizado por meio de uma ureterocistoneostomia a *Lich-Grégoir*. Através da sonda de três vias, a bexiga é cheia com soro, até atingir um terço da sua capacidade. A incisão da camada muscular é realizada na face ântero-lateral numa extensão de 3 a 5 vezes o diâmetro do ureter utilizando o eletrocautério com sua potência reduzida para evitar o risco de lesão térmica na área do implante.

Nos meninos, o ureter é posicionado por baixo do funículo espermático e disposto num trajeto retilíneo desde sua origem no rim até ultrapassar cerca de 2 a 3 cm a área do implante. Nesse ponto é seccionado e biselado. A mucosa é aberta no centímetro distal da incisão na bexiga e suturada ao ureter com fio de polidioxanone 6-0 de forma contínua (Figura 20). A camada muscular é suturada sobre o ureter com três ou quatro pontos separados com o objetivo de confeccionar uma válvula antirrefluxo (Figura 21). A drenagem interna do ureter ou externa da loja renal não é utilizada de rotina.

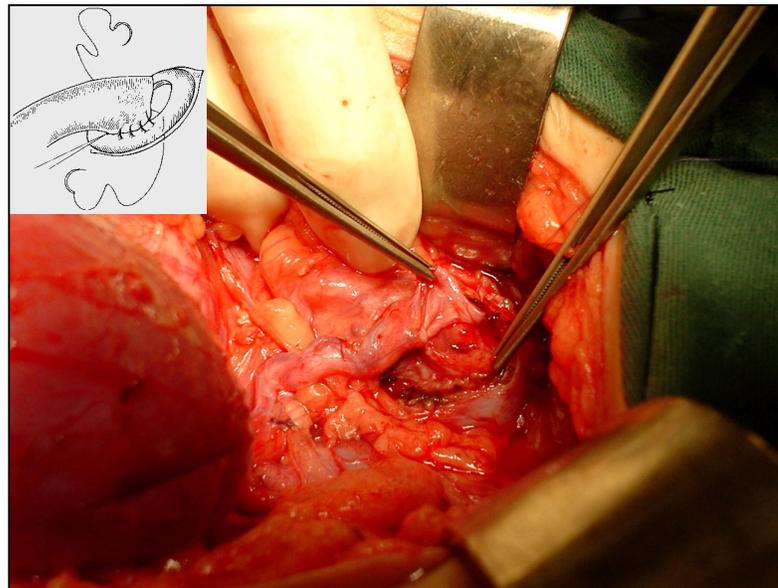


Fig. 20 - Sutura do ureter à bexiga

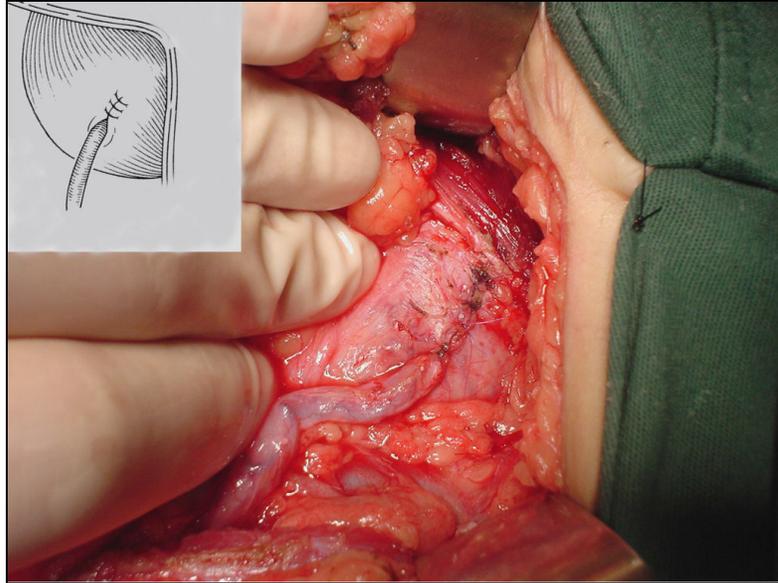


Fig. 21 - Aspecto final do implante do ureter

Finalmente o enxerto é acomodado no retroperitônio em posição dorsolumbar. Muita atenção deve ser dada nesse momento à posição dos vasos do pedículo com o objetivo de constatar qualquer dobra ou torção. Se isto ocorrer, uma simples rotação interna ou externa do enxerto pode ser suficiente para retificá-los.

Antes do fechamento da incisão é preciso verificar se o rim não vai ficar pressionando a aorta, causando redução do seu fluxo ou comprimindo a cava, dificultando o retorno venoso. Pacientes que foram submetidos à diálise peritoneal possuem abdômens mais complacentes e toleram melhor a desproporção conteúdo-contenente gerada pelo implante, pois estão habituados com o volume do líquido de diálise (Figura 22). Nesses pacientes, o cateter não deve ser retirado durante a cirurgia, para assegurar o acesso à diálise no caso do não funcionamento imediato do enxerto. Além disso, a manipulação do túnel do cateter pode aumentar o risco de infecção.

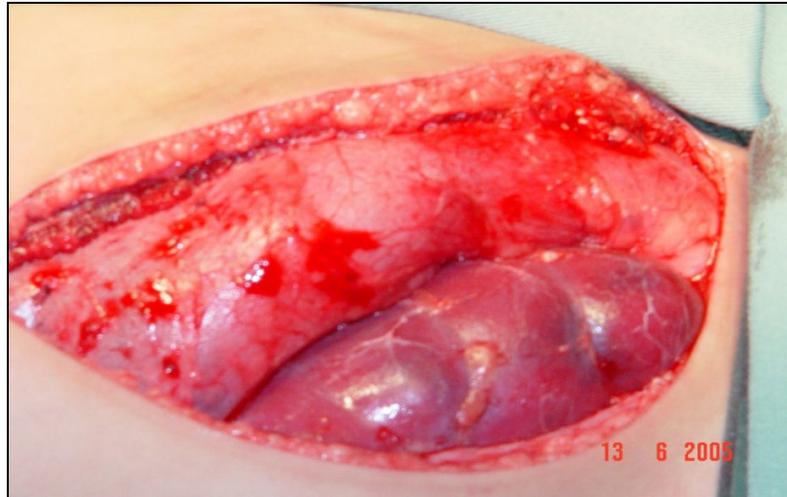


Fig. 22 - Aspecto final do implante com o rim acomodado em posição dorsolombar

O fechamento músculo-aponeurótico é realizado por planos através de suturas contínuas, e a pele, com sutura intradérmica, todas com fio absorvível. Nos casos de disparidade acentuada, que dificulte o fechamento, a camada muscular pode ser parcialmente suturada, e o enxerto, recoberto pela pele e pelo tecido celular subcutâneo.

A abordagem extraperitoneal também se mostra útil para acessar a veia cava sub-hepática em casos de trombose da veia cava inferior. Esse acesso permite uma boa exposição da cava remanescente e a realização da anastomose venosa de forma segura. Para tal, deve ser removido um rim esquerdo de adulto, com veia e ureter longos. O enxerto deve ser acomodado em posição dorsolombar e a veia renal mantida com um comprimento suficiente para alcançar a veia cava remanescente, onde é anastomosada de forma término-lateral e a artéria renal implantada término-lateralmente na aorta (Figura 23).

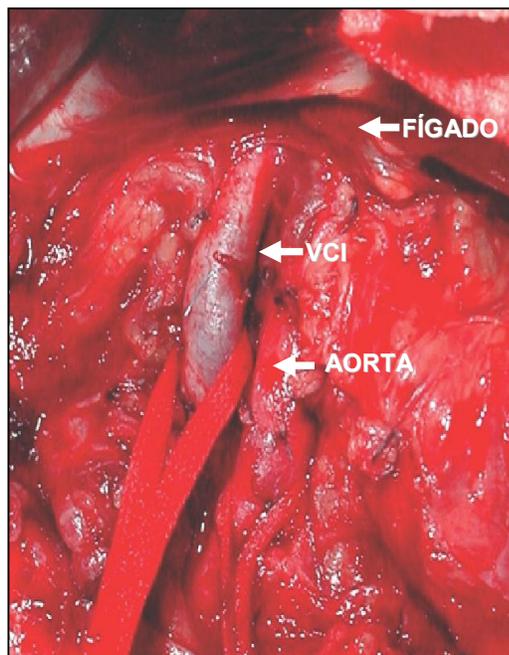


Fig. 23 - Acesso extraperitoneal para abordagem da veia cava sub-hepática

4 JUSTIFICATIVA

São consideradas como crianças pequenas para o transplante renal aquelas com peso inferior a 15 kg ou entre 5 e 15 kg, ou alternativamente as com idade igual ou inferior a 5 anos ou entre 6 meses e 5 anos. Prefere-se utilizar o critério de peso, ao invés do etário, por refletir melhor tanto o volume do espaço dorsolombar onde o rim pode ser posicionado, quanto o diâmetro dos vasos arteriais e venosos do receptor para a anastomose com os vasos do doador.

Desde o primeiro transplante renal em crianças pequenas por Starzl, em 1964, que desenvolveu a técnica de implante transperitoneal, já há quase 50 anos, houve uma grande evolução. Passou-se de uma fase inicial até o início dos anos 1980, em que os resultados eram decepcionantes, e a maioria das crianças pequenas não recebiam tratamento ou eram mantidas em diálise até ultrapassarem os 15 kg de peso. A seguir, melhoraram os resultados com os transplantes com emprego do doador vivo, obviamente adulto, quando comparados com os transplantes com doador falecido, e essa passou a ser a modalidade preferida de tratamento para essas crianças pequenas. A seguir, houve um aprimoramento na técnica de implante extraperitoneal utilizando o posicionamento dorsolombar e a anastomose dos vasos do doador com a aorta ou artéria ilíaca comum e com a veia cava ou ilíaca comum do receptor, evitando assim as desvantagens do uso da técnica transperitoneal. Observou-se, também, melhor resultado com a utilização de rins de doadores falecidos adultos aproximando-se dos resultados obtidos com doador vivo, tornando-se essa modalidade de doador outra opção aceitável.

Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que o emprego de rins de adultos em crianças pequenas ocasiona um estado de hipoperfusão devido à desproporção no calibre dos vasos sanguíneos, o qual leva à redução no volume renal, ao aumento da resistência intravascular renal e à lesão histológica progressiva manifestada por atrofia tubular e fibrose intersticial. Tal lesão da hipoperfusão renal pode ocasionar diminuição da função renal e perda do enxerto a longo prazo. Esta situação foi observada em duas publicações recentes, que demonstraram pelo menos igual sobrevida e melhor função do enxerto em crianças pequenas que receberam rins pediátricos quando comparado com doadores adultos.^{239, 240}

Se esta condição se confirmar, o transplante renal em crianças pequenas, como acontece nos demais transplantes de órgãos, deverá buscar uma compatibilidade de tamanho entre o doador e o receptor. E esta situação estará de acordo com o critério de alocação no Brasil, que direciona rins de doadores pediátricos para crianças.

5 OBJETIVOS

Avaliar os resultados da técnica cirúrgica de implante renal através do acesso exclusivamente extraperitoneal em uma coorte de 62 crianças com peso inferior a 15 kg, operadas no período de 1998 a 2010, e comparar os resultados obtidos com os tipos de doadores vivos ou falecidos, adultos ou pediátricos.

5.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Estimar a sobrevida do paciente.
- Estimar a sobrevida do enxerto.
- Analisar a sobrevida do enxerto e do paciente com relação ao tipo de doador (vivo *versus* falecido).
- Calcular a incidência de complicações cirúrgicas.
- Realizar análise descritiva dos casos que apresentaram complicações cirúrgicas.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a porcentagem de crianças transplantadas com função renal imediata.
- Avaliar a porcentagem dos eventos adversos decorrentes da imunossupressão: infecção significativa, malignidade, rejeição e falha na adesão ao tratamento imunossupressor.
- Comparar os resultados ao analisar os pacientes com ou sem cirurgia(s) urológica(s) prévia(s) ao transplante.

6 REFERÊNCIAS

1. BHANDARI, M.; TEWARAL, A. Is transplantation only 100 years old? **Br J Urol**, Edinburgh, v. 79, n. 4, p. 495-498, 1997.
2. FLYE, M.W. History of transplantation. In: FLYE, M.W. (Ed.). **Principles of organ transplantation**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. P. 1-17.
3. BHISHAGRATNA, K.L. **An English translation of the Sushrutta samhita**. Calcuta: [s.n.], 1907-1916. 3 v.
4. COOPER, D.K.C.; LANZA, R.P. **Xeno**: the promise of transplanting animal organs into humans. Oxford: Oxford University Press, 2000.
5. TILNEY, N.L. **Transplant**: from myth to reality. New Haven, Conn.: Yale University Press, 2003.
6. BARKAN, L. Cosmas and Damian: of medicine, miracles and economies of the body. In: YOUNGNER, S.J.; FOX, R.C.; O'CONNEL, L.F. (Ed.). **Organ transplantation**: meanings and realities. Madison: The University of Wisconsin Press, 1996. P. 220-251.
7. DEWHURST, J. Cosmos and Damian, patron saints of doctors. **Lancet**, London, v. 332, n. 8626/8627, p. 1479-1480, 31 dec. 1988.
8. BRASIL. Lei n. 11.584, de 28 de novembro de 2007. Institui o Dia Nacional do Doador de Órgãos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 29 nov. 2007. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/Lei/L11584.htm> Acesso em: 24 jul. 2011.
9. CALNE, R.Y. Introduction and History. In: CALNE, R.Y. **Renal transplantation**. London: Edward Arnold Publ., 1963. P. 3-6.
10. TAGLIACOZZI, G. **De curtorum chirurgia per institionem...** Venice: Gasparem Bindonum iuniorem, 1597.
11. CONVERSE, J.M.; CASSON, R.C. The historical background of transplantation. In: RAPAPORT, F.T.; DAUSSET, J. **Human transplantation**. New York: Grune & Stratton, 1968. P. 3-10.
12. HOLLINGHAM, R. **Sangue e Entranhas**: a assustadora história da medicina. São Paulo: Geração Ed., 2011.
13. BARONIO, G. **Degli innesti animali**. Milano: Stamperia e fonderia del gênio, 1804.

14. HOLMAN, E. Protein sensitization in iso skin grafting: Is the latter of practical value? **Surg Gynec Obstet**, Chicago, Ill., v. 38, p. 100-106, 1924.
15. SCHLICH, T. An ancient dream of mankind?: The historicity of organ transplantation. In: SCHLICH, T. **The origins of organ transplantation**. Rochester, NY: University of Rochester Press, 2010. P. 4-13.
16. BROWN-SÉQUARD, C.E.; D'ARSONVAL, J.A. De l'injection des extraits liquides provenant des glandes et de tissu de l'organisme comme méthode thérapeutique. **C R Soc Biol**, Paris, série 9, n. 3, p. 248-250, 18 avr. 1891.
17. PRINCETEAU, M.V. Greffe rénale. **J Med**, Bordeaux, n. 26, p. 548-555, 1905.
18. WOODRUFF, M.F.A. Transplantation of blood vessels. In: WOODRUFF, M.F.A. **The transplantation of tissues and organs**. Springfield: Charles C. Thomas Publ., 1960. P. 412-451.
19. PAYR, E. Beiträge zur technik der blutgefässund und nervennaht nebst mittheilungen über die verwendung eines resorbibaren metalles in der chirurgie. **Arch Klin Chir**, Berlin, n. 62, p. 67-92, 1900.
20. JABOULAY, M.; BRIAN, E. Recherches expérimentales sur la suture et la greffe artérielle. **Lyon med**, Lyon, n. 81, p. 97, 1896.
21. MURPHY, J.B. Resection of arteries and veins injured in continuity – end-to-end suture: Experimental and clinical research. **Med Rec**, New York, v. 51, p. 73-88, 1897.
22. EDWARDS, W.S. **Alexis Carrel: Visionary surgeon**. Springfield: Charles C. Thomas Publ., 1974.
23. CARREL, A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. **Lyon Med**, Lyon, n. 98, p. 859-864, 1902.
24. ULMANN, E. Experimentelle nierentransplantation. **Wien Klin Wschr**, Wien, n. 15, p. 281-282, 1902.
25. CINQUALBRE, J.; KAHAN, B.D. Rene Küss: fifty years of retroperitoneal placement of renal transplants. **Transplant Proc**, New York, v. 34, p. 3019-3025, 2002.
26. SCHLICH, T. From special case to prototype: The kidney. In: SCHLICH, T. **The origins of organ transplantation**. Rochester, NY: University of Rochester Press, 2010. P. 122-132.
27. DECASTELLO, A. Über experimentelle nierentransplantation. **Wien Klin Wschr**, Wien, v. 15, p. 317, 1902.
28. NEUHOF, H. **The transplantation of tissues**. New York: Appleton, 1923.

29. FLORESCO, M.N. Recherches sur la transplantation du rein. **J Phys Path Gener**, Paris, v. 8, p. 47-54, 1905.
30. VILLARD, E.; TAVERNIER, L. La transplantation du rein. **Presse Med**, Paris, v. 18, p. 489-491, 1910.
31. UNGER, E. Nierentransplantation. **Berl Klin Wochenschr**, Berlin, v. 46, n. 1, p. 1057, 1909.
32. LEXER, E. Über freie transplationen. **Münch Med Wochenschr**, Munchen, v. 58, p. 1041, 1911.
33. CARREL, A. Transplantation of blood vessels and organs. **Brit Med J**, London, v. 2, p. 1796, 1906.
34. CARREL, A.; GUTHRIE, G.C. Functions of a transplanted kidney. **Science**, Washington, DC, v. 22, p. 473, 1905.
35. CARREL, A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. **J Am Med Ass**, Chicago, Ill., v. 51, p. 1662-1667, 1908.
36. CARREL, A.; GUTHRIE, G.C. Complete amputation of the thigh, with reimplantation. **Am J Med Sci**, Philadelphia, Pa., v. 131, p. 297-301, 1906.
37. HAMILTON, D. Alexis Carrel and the early days of tissue transplantation. In: MORRIS, P.J.; TILNEY, N.L. (Ed.). **Transplantation reviews**. W.B. Philadelphia: Saunders, 1988. V. 2, p. 1-15.
38. CARREL, A.; GUTHRIE, G.C. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. **J Am Med Ass**, Chicago, Ill., v. 47, p. 1648-1650, 1906.
39. CARREL, A. Transplantation in mass of the kidneys. **J Exp Med**, New York, v. 10, p. 98, 1908.
40. CARREL, A.; GUTHRIE, G.C. Functions of a transplanted kidney. **Science**, Washington, DC, v. 22, p. 473, 1905.
41. CARREL, A.; GUTHRIE, G.C. Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter. **Science**, Washington, DC, v. 23, p. 394-395, 1906.
42. MALININ, T. **Surgery and life: The extraordinary career of Alexis Carrel**. New York: Harcourt Brace Jovanovich, 1979.
43. SOUPAULT, R. **Alexis Carrel, 1873-1944**. Paris: Libr. Plon, 1952.
44. CARREL, A.; LINDBERGH, C.A. **The culture of organs**. New york: Hoeber, 1938.

45. GUTHRIE, C.G. **Blood vessell surgery and its application**. New York: Logmans Green, 1912.
46. KNAUER, S. Organtransplantationen. In: LEXER, E. **Die freien transplantationen**. Stuttgart: Enke, 1919. P. 17-186.
47. MOREL, L.; PAPIN, E. Les applications physiologiques et chirugicales des transplantations rénales. **Biologie Médicale**: Revue bimestrielle des sciences biologiques considérées dans leurs rapports avec la medicine, Paris, v. 11, p. 397-413, 1913.
48. AVRAMOVICI, A. Les transplantations du rein (étude expérimentale). **Lyon chir**, Paris, v. 21, p. 734-757, 1924.
49. VORONOFF, S. **Grefe des glandes endocrines**. Paris: G. Doin, 1939.
50. VORONOFF, S. Testicular grafts. **Brit Med J**, London, v. 2, p. 763, 1922.
51. RÉAL, J. **Voronoff**. Paris: Ed. Stock, 2001.
52. HAMILTON, D. **The monkey gland affair**. London: Chatto & Windus, 1986.
53. KÜSS, R. Human renal transplantation memories, 1951 to 1981. In: TERASAKI, P. **History of transplantation: thirty-five recollections**. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991. P. 37-59.
54. JABOULAY, M. Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielleset veineuses. **Lyon Méd**: Revue Lyonnaise de Médecine, Lyon, v. 107, p. 575-577, 1906.
55. UNGER, E. Nierentransplantation. **Berl Klin Wochenschr**, Berlin, v. 47, p. 573-578, 1910.
56. THE NEW YORK TIMES. New York: The New York Times Co., 14 nov. 1911.
57. VORONOV, Y. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. **Siglo Med**, Madrid, v. 97, p. 296-298, 1937.
58. HAMILTON, D.N.H.; REID, W.A. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. **Surg, Gynec Obstet**, Chicago, Ill., v. 159, n. 3, p. 289-294, sept. 1984.
59. VORONOV, Y. Transplantation of a conserved cadaveric kidney as a method of biostimulation in severe nephritides. **Vrachebnoe Dyelo**, [Russia], v. 9, p. 813-816, 1950.
60. MEDAWAR, P.B. The behavior and fate of skin homograftsin rabbits. **J Anat**, London, v. 78, p. 176-199, 1944.

61. CANNON, J.; LONGMIRE, W.P. Studies of successful skin homografts in the chicken. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa, v. 135, n. 1, p. 60-68, 1952.
62. MOORE, F.D. **Give and take**: The development of tissue and organ transplantation. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1964.
63. KOOSTRA, G. The history of organ donation. In: HAKIM, N.S.; PAPALOIS, V.E. **History of organ and cell transplantation**. London: Imperial College Press, 2003. P. 55-63.
64. MURRAY, J.E. **Surgery of the soul**: Reflexions on a curious career. Boston: Boston Medical Libr., 2001.
65. MURRAY, J.E. The first successful organ transplantation in man. In: TERASAKI, P. **History of transplantation**: thirty-five recollections. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991. P. 121-143.
66. HAMBURGER, J. Memories of old times. In: TERASAKI, P. **History of transplantation**: thirty-five recollections. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991. P. 61-71.
67. LAWLER, R.H.; WEST, J.W.; MCNULTY, P.H. et al. Homotransplantation of the kidney in the human. **J Am Med Ass**, Chicago, Ill., v. 144, p. 844-845, 1950.
68. SERVELLE, M.; SOULIE, P.; ROUGEULLE, J. Greffe d'une rein de supplicie a une malade avec rein unique congenital, atteinte nephrite chronique hypertensive azotemique. **Bull Soc Med Hosp Paris**, Paris, v. 67, p. 99-104, 1951.
69. DUBOST, C.; OECONOMOS, N.; NENNA, A.; MILLIEZ, P. Resultats d'une tentative greffe renale. **Bull Soc Med Hosp Paris**, Paris, v. 67, p. 1372-1382, 1951.
70. KÜSS, R.; TEINTURIER, J.; MILLIEZ, P. Quelques essais de greffe rein chez l'homme. **Mem Acad Chir**, Paris, v. 77, p. 754-764, 1951.
71. MICHON, L.; HAMBURGER, J.; OECONOMOS, N. et al. Une tentative de transplantation renal chez l'homme: aspects medicaux et biologiques. **Presse Med**, Paris, v. 61, p. 1419-1423, 1953.
72. KÜSS, R. Greffes de reins. **Entret Bichat**, Paris, v. Chirurgie, 1952. Extrait.
73. HUME, D.M.; MERRIL, J.P.; MILLER, B.F. et al. Experiences with homotransplantation in the human: report of nine cases. **J Clin Invest**, New York, v. 34, p. 327-382, 1955.
74. BROWN, J.B. Homografting of skin: with report of succes in identical twins. **Surgery**, Saint Louis, Mo., v. 1, p. 558-563, 1937.

75. MERRIL, J.P.; MURRAY, J.E.; HARRISON, J.H.; GUILD, W.R. Successful homotransplantation of human kidney between identical twins. **J Am Med Ass**, Chicago, Ill., v. 160, p. 277-282, 1956.
76. MURRAY, J.E. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931–December 27, 2010. **Am J Transplant**, v. 11, n. 3, p. 419, 2011.
77. MERRIL, J.P. The present status of kidney homografting (october 1964). In: METCOFF, J. **Homotransplantation: Kidney and other tissues**. New York: National kidney Foundation, 1966. P. 75-94.
78. MURPHY, J.B. Heteroplastic tissue grafting effected through roentgen-ray lymphoid destruction. **J Am Med Ass**, Chicago, Ill., v. 62, p. 1459, 1914.
79. MURPHY, J.B.; TAYLOR, H.D. The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer: III The effect of X-Rays on artificially induced immunity. **J Exp Med**, New York, v. 28, p. 1, 1918.
80. MURRAY, J.E.; MERRIL, J.P.; DAMMIN, G.J. et al. Study of transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. **Surgery**, Saint Louis, Mo., v. 48, p. 272-284, 1960.
81. MERRIL, J.P.; MURRAY, J.E.; HARRISON, J.H. et al. Successful homotransplantation of the human kidney between nonidentical twins. **N Engl J Med**, Waltham, Ma., v. 262, p. 1251-1260, 1960.
82. HAMBURGER, J.; VAYSSE, J.; CROSNIER, J.; AUVERT, J.; LALLANE, C.M.; HOPPER, J. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient: experience with six patients since 1959. **Am J Med**, New York, v. 32, n. 6, p. 854-871, 1962.
83. KÜSS, R.; LEGRAIN, M.; MATHE, G. et al. Homologous human kidney transplantation: experience with six patients. **Postgrad Med J**, Basingstoke, v. 38, p. 528-531, 1962.
84. SCHACKMAN, R.; DEMPSTER, W.J.; WRONG, O.M. Kidney homotransplantation in the human. **Br J Urol**, Edinburgh, v. 35, p. 322, 1963.
85. SCHWARTZ, R.; DAMESHEK, W. Drug-induced immunological tolerance. **Nature**, London, v. 183, p. 1682, 1959.
86. ELION, G.B.; BINGI, E.; HITCHINGS, G.H. Study on condensed pyrimidine systems IX: The synthesis of some 6-substituted purine. **J Amer Chem Soc**, Washington, DC, v. 74, p. 411, 1952.
87. CALNE, R.Y. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. **Lancet**, London, v. 1, p. 417-418, 1960.

88. ZUKOSKI, C.F.; LEE, H.M.; HUME, D.M. The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. **Surg Forum**, Chicago, Ill., v. 11, p. 470, 1960.
89. CALNE, R.Y. Experimental attempts to prevent renal homograft rejection. In: CALNE, R.Y. **Renal transplantation**. London: Edward Arnold Publ., 1963. P. 71-156.
90. MURRAY, J.E.; MERRIL, J.M.; HARRISON, J.H.; WILSON, R.E.; DAMMIN, G.J. Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. **New Engl J Med**, Waltham, Ma., v. 268, p. 1315-1323, 1963.
91. STARZL, T.E. **Experience in renal transplantation**. Philadelphia: Saunders, 1964.
92. GOODWIN, W.E.; KAUFMAN, J.J.; MIMS, M.M.; TURNER, R.D.; GLASSOCK, R.; GOLDMAN, R.; MAXWELL, M.M. Human renal transplantation I: Clinical experiences with 6 cases of renal homotransplantation. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 89, p. 13-24, 1963.
93. STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; WADDELL, W.R. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. **Surg Gynec Obstet**, Chicago, Ill., v. 117, p. 385-395, 1963.
94. STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; HOLMES, J.H.; HERMANN, G.; BRITAIN, R.Z.; STONINGTON, O.H. Renal homografts in patients with major donor: recipient blood group incompatibilities. **Surgery**, Saint Louis, Mo., v. 55, p. 195-200, 1964.
95. STARZL, T.E. My thirty-five year view of organ transplantation. In: TERASAKI, P.I. **History of transplantation: thirty-five recollections**. Los Angeles: UCLA Typing Laboratory, 1991. P. 141-181.
96. HUME, D.M.; MAGEE, J.H.; KAUFFMAN, H.M.; RITTENBURY, M.S.; PROUT, G.R. Renal homotransplantation in man in modified recipients. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 158, p. 608-644, 1963.
97. MURRAY, J.E.; GLEASON, R.; BARTHOLOMAY, A. Second report of registry in human kidney transplantation. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 2, p. 660-667, 1964.
98. VAN ROOD, J.J.; VAN LEEUWEN, A. Leucocyte grouping: a method and its application. **J Clin Invest**, New York, v. 42, p. 1382-1390, 1963.
99. TERASAKI, P.I.; VREDOVOE, D.I.; MICKET, M.R. et al. Serotyping for homotransplantations. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 4, p. 688-699, 1966.
100. KISSMEYER-NIELSEN, F.; OLSEN, S.; PETERSON, V.P.; FJELDBORG, O. Hyperacute rejection of kidney allografts. **Lancet**, London, v. 2, p. 662-665, 1966.

101. KOOSTRA, G. The history of organ donation and sharing. In: HAKIM, N.S.; PAPALLOIS, V.E. **History of organ and cell transplantation**. London: Imperial College Press, 2003. P. 55-63.
102. HARVARD MEDICAL SCHOOL. Ad Hoc Committee. A definition of irreversible coma: a report of... **J Am Med Ass**, Chicago, Ill., v. 205, n. 6, p. 337-340, 1968.
103. BELZER, F.O.; ASHBY, B.S.; DUNPHY, J.S. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. **Lancet**, London, v. 2, p. 536-538, 1967.
104. ROOD, J.J.; VAN FREUDENBERG, J.; LEEUWEN, A.; VAN SCHIPPERS, H.M.; ZWERUS, R.; TERPSTRA, J.L. Eurotransplant, an organization to arrive at the best possible results in kidney transplantation. **Transplant Proc**, New York, v. 3, p. 933-941, 1971.
105. WOODRUFF, M.F.A.; FORMAN, B.; FRASE, K.B. The effects of antilymphocyte serum on circulating antibody levels. **J Immunol**, Baltimore, Md., v. 67, p. 57-62, 1951.
106. BOREL, J.F. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell mediated cytotoxicity. **Immunology**, Oxford, v. 31, n. 4, p. 631-641, 1976.
107. CALNE, R.Y.; WHITE, D.J.G.; THIRU, S.; EVANS, D.B.; MCMASTER, P.; DUNN, D.C.; CRADDOCK, G.N.; PENTLOW, B.D.; ROLLES, K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. **Lancet**, London, v. 2, p. 1323-1327, 1978.
108. VASCONCELOS, M.S.F.; MENEZES, P.A.; MENEZES, J.A.V. et al. O Transplante Renal no Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro: revisão de 380 transplantes. **J Bras Transplant**, São Paulo, v. 1, p. 71-83, 1998.
109. IANHEZ, L.E. Transplante Renal no Brasil: história, evolução e problemas atuais. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 16, p. 5-16, 1994.
110. SABBAGA, E. **Estudo Clínico de 100 Casos de Pacientes Portadores de Aloenxerto de Rim**. 1973. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1973, São Paulo, BR-SP.
111. SABBAGA, E. **1.000 Transplantes Renais: vinte anos de experiência**. 1987. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1987, São Paulo, BR-SP.
112. CICONELLI, A.J.; MARTINS, A.C.P.; CORRADO, A.P. et al. **Transplante Renal de Doador Cadáver**. 1968. Trabalho apresentado no IV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Porto Alegre, 1968.
113. IANHEZ, L.E.; SALOMÃO FILHO, A.; LAFFITI, A. et al. Estado Atual do Tratamento do Paciente Renal Crônico Terminal no Brasil. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 24, p. 400-402, 1978.

114. IANHEZ, L.E.; AGUIAR, V.E.R.; AJZEN, H.; SANTINO FILHO, F.; KNIJNIK, R. Tratamento do Paciente Renal Crônico Terminal no Brasil. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 1, p. 43-47, 1979.
115. COMISSÃO DE DIÁLISE E TRANSPLANTE DA SBN. 3º Relatório do Registro Brasileiro de Diálise e Transplante. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 4, p. 95-98, 1982.
116. ROMÃO, J.R.J.E.; IANHEZ, L.E.; POMPEO, A.C.L.; FREIRE, G.C.; GOES, G.M.; SABBAGA, E. Transplante Renal em Crianças. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 6, p. 35-38, 1984.
117. PÊGO-FERNANDES, P.M.; GARCIA, V.D. Current status of transplantation in Brazil. **São Paulo Med J**, São Paulo, v. 128, n. 1, p. 3-4, 2010.
118. GARCIA, V.D.; PESTANA, J.O.M.; IANHEZ, L.E. História dos Transplantes no Brasil. In: GARCIA, V.D.; ABBUD-FILHO, M.; NEUMANN, J.J.; PESTANA, J.O.M. **Transplante de Órgãos e Tecidos**. 2. ed. São Paulo: Segmento Pharma, 2006. P. 27-42.
119. GARCIA, V.D.; ABBUD-FIHO, M.; KEITEL, E.; NEUMANN, J.J. Situação Atual do Processo Doação-Transplante. In: GARCIA, V.D. (Ed.). **Por uma Política de Transplantes no Brasil**. São Paulo: Office Ed., 2000. P. 19-35.
120. FERRAZ, A.S.; SANTOS, C.M.; WEN, L.Y.; VOLTARELLI, J.C. The experience of the “São Paulo Interior Transplant” with a multifactorial system for selection of cadaver kidney recipients. **Transplant Proc**, New York, v. 23, n. 5, p. 2676-2677, 1991.
121. GARCIA, V.D.; HOELFMANN, N.; BITTAR, A.E.; GOLDANI, J.C. Transplant coordinators in Rio Grande do Sul, Brazil: initial analysis. **Transplant Proc**, New York, v. 23, n. 5, p. 2519-2520, 1991.
122. BRASIL. Ministério de Estado da Saúde. **Portaria n. 2.600**, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, 2009. Disponível em: <<http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/99/portaria-2600-aprova-o-regulamento-tecnico-do-sistema-nacional-de-transplante-%5B99-251010-SES-MT%5D.pdf>> Acesso em: 25 jul. 2011.
123. SILVA Jr., H.T.; FELIPE, C.R.; FILHO, M.A.; GARCIA, V.; MEDINA-PESTANA, J.O. The emerging role of Brazil in Clinical Trial Conduct for transplantation. **Am J Transplant**, Copenhagen, v. 11, n. 7, p. 1368-1375, 2011.
124. BUSATO, O.C. O Caso Elisabete. In: SOCIEDADE GAÚCHA DE NEFROLOGIA. **A Enfermaria Dois da Santa Casa**: e outras histórias da Nefrologia gaúcha. Porto Alegre: Palotti, 1998. P. 59-63.
125. GARCIA, V.D. **Arquivo pessoal de Valter Duro Garcia**. [S.l.: s.n., 19--?]. Dados não publicados.

126. GARCIA, V.D.; MICHELON, T.; HOEFELMANN, N.; BITTAR, A.E. Avaliação das Atividades da Coordenação de Transplante do RS. In: GARCIA, V.D. (Ed.). **Por uma Política de Transplantes no Brasil**. São Paulo: Office Ed., 2000. P. 36-96.
127. GARCIA, V.D.; HOEFELMANN, N.; BITTAR, A.E.; GOLDANI, J.C. Coordenadoria de Transplantes do Rio Grande do Sul (RS): análise de seis anos de atividades. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 170-178, 1994.
128. RBT. Registro Brasileiro de Transplantes. São Paulo: ABTO, ano 16, n. 4, jan./dez. 2010.
129. GARCIA, C.D. **Tratamento da Uremia Crônica na Infância com Diálise e Transplante Renal no Rio Grande do Sul de 1970 a 30 de Junho de 1983**. 1984. Dissertação (Mestrado) – Curso de Pós-Graduação em Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1984, Porto Alegre, BR-RS.
130. GARCIA, C.D.; GOLDANI, J.C.; GARCIA, V.D. Twenty years of pediatric renal replacement therapy in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. **Transplant Proc**, New York, v. 24, p. 1804-1805, 1992
131. GARCIA, C.D.; GOLDANI, J.C.; GARCIA, V.D. Pediatric dialysis and renal transplantation in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 6, n. 1, p. 74-77, 1992.
132. MIRANDA, V.; KEITEL, E.; BITTAR, A.E. et al. Combined Kidney and Pancreas Transplantation: A Latin American Center Experience. **Transplant Proc**, New York, v. 27, p. 1827, 1995.
133. GARCIA, V.D.; DOMINGUEZ, V.V.; D'ALMEIDA, P. et al. Transplante Simultâneo de Rim e Pâncreas: experiência com nove casos na Irmandade Santa Casa de Porto Alegre. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 143-155, 1997.
134. GARCIA, C.D.; BITENCOURT, V.B.; VITOLA, S.P.; GARCIA, V.D. Transplante Renal em Crianças. In: GARCIA, V.D.; ABBUD-FILHO, M.; NEUMANN, J.; PESTANA, J.O.M. **Transplante de Órgãos e Tecidos**. 2. ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. P. 472-489.
135. NAJARIAN, J.S.; SIMMONS, R.L.; TALLENT, M.B. et al. Renal transplantation in infants and children. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 174, p. 583-600, 1971.
136. ARBUS, G.S.; HARDY, B.E.; BALF, J.W. et al. Cadaveric renal transplants in children under 6 years of age. **Kidney Int**, Malden, Mass., supl. 24, S111-S115, 1983.

137. WOLFE, R.A.; ASHBY, V.B.; MILFORD, E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. **N Engl J Med**, Waltham, Ma., v. 341, p. 1725-1730, 1999.
138. MURRAY, J.E.; MERRIL, J.P.; HARTWELL, J.; HARRISON, J. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 148, p. 343-457, 1958.
139. MURRAY, J.E.; MERRIL, J.P.; DAMMIN, G.J. et al. Kidney transplantation in modified recipients. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 156, p. 337-355, 1962.
140. HAMBURGER, J.; VAYSSE, J.; CROSNIER, J. et al. [6 attempted renal homotransplantations in humans after irradiation of the recipient]. **Rev Fr Etud Clin Biol**, Paris, v. 7, p. 20-39, 1962.
141. CALNE, R.Y. Attempts to prevent renal homograft rejection in man. In: CALNE, R.Y. **Renal transplantation**. London: Edward Arnold, 1963. P. 157-181.
142. MURRAY, J.E.; HARRISON, J.H. Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins. **Am J Surg**, New York, v. 105, p. 205-218, 1963.
143. STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; MORGAN, W.W.; WADDELL, W.R. A technique for use of adult renal homografts in children. **Surg Gynec Obstet**, Chicago, Ill., v. 119, p. 106-108, 1964.
144. KELLY, W.D.; LILLEHEI, R.C.; AUST, J.B. et al. Kidney transplantation: experiences at the University of Minnesota Hospitals. **Surgery**, Saint Louis, Mo., v. 62, p. 704-720, 1967.
145. FINE, R.N.; KORSCH, B.M.; STILES, Q. et al. Renal homotransplantation in children. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 76, p. 347-357, 1970.
146. LAPLANTE, M.P.; KAUFMEN, J.J.; GOLDMAN, R.; GONICK, H.C.; MARTIN, D.C.; GOODWIN, W.E. Kidney transplantation in children. **Pediatrics**, Springfield, Ill., v. 46, p. 665-677, 1970.
147. DESHAZO, C.V.; SIMMONS, R.L.; BERSTEIN, D.M. et al. Results of renal transplantation in 100 children. **Surgery**, Saint Louis, Mo., v. 76, p. 461-468, 1976.
148. CHANTLER, C.; CARTER, J.E.; BEWICK, M. et al. 10 years' experience with regular hemodialysis and renal transplantation. **Arch Dis Child**, London, v. 55, p. 435-445, 1980.
149. STARZL, T.E. Long term (25-year) survival after renal homotransplantations: the world experience. **Transplant Proc**, New York, v. 22, p. 2361-2365, 1990.

150. FINE, R.N.; KORSCH, B.M.; STILES, Q. et al. Renal homotransplantation in children. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 76, p. 347-357, 1970.
151. MARTIN, L.W.; GONZALES, L.L.; WEST, C.D. et al. Clinical problems encountered in renal homotransplantation in children. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 5, p. 207-214, 1970.
152. BELZER, F.O.; SCWEITZER, R.T.; HOLLIDAY, M.; POTTER, D.; KOUNTZ, S.L. Renal homotransplantation in children. **Am J Surg**, New York, v. 124, p. 270-278, 1972.
153. CERILLI, G.J.; NELSEN, C.; DORFMANN, L. Renal transplantation in infants and children with the hemolytic-uremic syndrome. **Surgery**, Saint Louis, Mo., v. 71, p. 66-71, 1972.
154. LAWSON, R.K.; TALWALKAR, Y.B.; MUSGRAVE, J.E.; CAMPBELL, R.A.; HODGES, C.V. Renal transplantation in pediatric patients. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 113, p. 225-229, 1975.
155. VIDNE, B.A.; LEAPMAN, S.B.; BUTR, K.; GAUTHIER, B.; KOUNTZ, S.L. Renal transplantation in children. **Urol Int**, Basel, v. 32, p. 277-283, 1977.
156. HODSON, E.M.; NAJARIAN, J.S.; KJELLSTRAND, C.M.; SIMMONS, R.L.; MAUER, M. Renal transplantation in children ages 1 to 5 years. **Pediatrics**, Springfield, Ill., v. 61, p. 458-464, 1978.
157. KWUN, Y.A.; BUTT, K.M.H.; KIM, K.H.; DOUNTZ, S.L.; MOEL, D.I. Successful renal transplantation in a 3-month-old infant. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 92, p. 426-429, 1978.
158. RILEY, C.M. Thoughts about kidney homotransplantation in children. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 65, p. 797-800, 1964.
159. REINHART, J.B. The doctor's dilemma: wether or not to recomend continuous renal dialysis or renal homotransplantation for the child with end-stage renal disease. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 77, p. 505-507, 1970.
160. MOEL, D.I.; BUTT, K.M.H. Renal transplantation in children less than 2 years old age. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 99, p. 535-539, 1984.
161. LUM, C.T.; FRYD, D.S.; POLTA, T.A.; NAJARIAN, J.S. Results of kidney transplantation in in the young child. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 34, p. 167-171, 1982.
162. RIZZONI, G.; MALEKZADEH, M.H.; PENNISI, A.J. et al. Renal transplantation in children less than 5 years of age. **Arch Dis Child**, London, v. 55, p. 532-536, 1980.

163. TYDEN, G.; BERG, U.; BOHLIN, A.B.; SANDBERG, J. Renal transplantation in children less than two years old. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 63, n. 4, p. 554-558, 1997.
164. FINE, R.N. Renal transplantation of the infant and young child and the use of pediatric cadaver kidneys for transplantation in pediatric and adult recipients. **Am J kidney Dis**, New York, v. 12, n. 1, p. 1-10, 1988.
165. FINE, R.N. Renal transplantation for children: the only realistic choice. **Kidney Int**, Malden, Mass., suppl. 17, S15-S17, 1985
166. ILDSTAD, S.T.; TOLLERUD, D.J.; NOSEWORTHY, J. et al. The influence of donor age on graft survival in renal transplantation. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 25, p. 134-137, 1990.
167. ITO, T.; IWAKI, Y.; TERASAKI, P.I. Donor and recipient age effect. **Clin Transpl**, Los Angeles, p. 189-197, 1986.
168. WETZELS, J.F.; HOITSMA, A.J.; KOENE, R.A. Influence of cadaver donor age on renal graft survival. **Clin Nephrol**, Deisenhofen, v. 25, p. 256-259, 1986.
169. ETTENGER, R.B.; BLIFELD, C.; PRINCE, H. et al. The pediatric nephrologist's dilemma: growth after renal transplantation and its interaction with age as a possible immunologic variable. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 111, p. 1022-1025, 1987.
170. NAJARIAN, J.S.; FREI, D.J.; MATAS, A.J. et al. Renal transplantation in infants. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 212, p. 353-365, 1990.
171. ROSENTHAL, J.T.; ETTENGER, R.B.; EHRLICH, R.M.; FINE, R.N. Technical factors contributing to successful kidney transplantation in small children. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 144, p. 116-119, 1990.
172. COCHAT, P.; CASTELO, F.; GLASTRE, C. et al. Outcome of cadaver kidney transplantation in small children. **Acta Paediatr**, Stockholm, v. 83, p. 78-83, 1994.
173. LAINE, J.; LEIJALA, M.; SALMELA, K. et al. Renal transplantation in children under 5 years of age. **Transplant Proc**, New York, v. 26, p. 106-109, 1994.
174. JOHNSON, R.W.; WEBB, N.J.; LEWIS, M.A. et al. Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: a 10 year study. **Kidney Int**, Malden, Mass., suppl. 53, S72-S76, 1996.
175. US RENAL DATA SYSTEM. **2005 Annual Data Report**. Bethesda, Md: National Institutes of Health, NIDDKD, 2005.
176. MELTER, M.; BRISCOE, D.M. Challenges after pediatric transplantation. **Semin Nephrol**, Philadelphia, Pa, v. 20, n. 2, p. 199-208, 2000.

177. SARWALL, M.M.; CECKA, J.M.; MILLAN, M.T.; SALVATIERRA, O. Adult-size kidneys without acute tubular necrosis provide exceedingly superior long term grafts outcomes for infants and small children. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 70, p. 1728-1736, 2000.
178. NEVINS, T.E.; MAUER, S.M. Renal transplantation in infants and small children. **Kidney Int**, Malden, Mass., v. 19, p. 21-24, 1987.
179. MILLER, L.C.; BOCK, G.H.; LUM, C.T.; NAJARIAN, J.S.; MAUER, S.M. Transplantation of the adult into the very small child: long term outcome. **J Pediatr**, Saint Louis, Mo., v. 100, p. 675-680, 1982.
180. KOHAUT, E.C.; WHELCHER, J.R.; WALDO, F.B.; DIETHELM, A.G. Living-related donor transplantation in children presenting with renal disease in the first month of life. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 40, p. 725-726, 1985.
181. ARBUS, G.S.; ROCHON, J.; THOMPSON, D. Survival of cadaveric renal transplant grafts from young donors and in young recipients. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 5, p. 152-157, 1991.
182. KHWAJA, K.; HUMAR, A.; NAJARIAN, J.S. Kidney transplants for children under 1 year of age: a single-center experience. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 7, p. 163-167, 2003.
183. CHURCHIL, B.M.; SHELDON, C.A.; MCLORIE, G.A.; ARBUS, G.S. Factors influencing patient and graft survival in 300 cadaveric pediatric renal transplants. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 140, p. 1129-1133, 1988.
184. MCENERY, P.T.; STABLEIN, D.M.; ARBUS, G.; TEJANI, A. Renal transplantation in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **N Engl J Med**, Waltham, Ma., v. 326, p. 1727-1732, 1992.
185. ETTENGER, R.B. Children are different: the challenges of pediatric renal transplantation. **Am J kidney Dis**, New York, v. 20, p. 668-672, 1992.
186. SHELDON, C.A.; ELICK, B.; NAJARIAN, J.S. et al. Improving survival in the very young renal transplant recipient. **J Ped Surg**, Philadelphia, Pa., v. 20, n. 2, p. 622-626, 1985.
187. CHAVERS, B.; NAJARIAN, J.S.; HUMAR, A. Kidney transplantation in infants and small children. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 11, p. 702-708, 2007.
188. BRODEHL, J.; OFFNER, G.; PILCHMAYR, R.; RINGE, B. Kidney transplantation in infants and young children. **Transplant Proc**, New York, v. 18, n. 3, p. 8-11, 1986.
189. SUPABPHOL, A.; FRANCIS, D.M.; MILLER, R.J. et al. Renal transplantation in very young children. **Aust N Z J Surg**, Melbourne, v. 65, n. 9, p. 637-641, 1995.

190. SHELDON, C.A.; CHURCHILL, B.M.; KHOURY, A.E. Complications of surgical significance in pediatric renal transplantation. **J Ped Surg**, Philadelphia, Pa., v. 27, n. 4, p. 485-490, 1992.
191. FURNESS, P.D.; HOUSTON, J.B.; GRAMPSAS, S.A. et al. Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 166, p. 1042-1045, 2001.
192. MELTER, M.; BRISCOE, D.M. Challenges after pediatric transplantation. **Semin Nephrol**, Philadelphia, Pa, v. 20, p. 199-208, 2000.
193. NAHAS, W.C.; MAZZUCCHI, E.; SCAFURI, A.G. et al. Extraperitoneal access for kidney transplantation in children weighing less 20 kg or less. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 164, p. 475-478, 2000.
194. TANABE, K.; TAKAHASHI, K.; KAWAGUCHI, H. et al. Surgical complications of pediatric kidney transplantation: a single center experience with the extraperitoneal technique. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 160, n. 3, pt. 2, p. 1212-1215, 1998.
195. NEIPP, M.; OFNER, G.; LUCK, R. et al. Kidney transplantation in children weighing less than 15 kg: donor considerations and technical considerations. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 73, p. 409-416, 2002.
196. IRTAN, S.; MAISIN, A.; BAUDOUIN, V. et al. Renal transplantation in children: critical analysis of age related surgical complications. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 14, p. 512-519, 2010.
197. FANGMANN, J.; OLDHAFER, K.; OFFNER, G.; PICHLMAYR, R. Retroperitoneal placement of living related adult renal grafts in children less than 5 years of age: a feasible technique? **Transplant Int**, Oxford, v. 9, suppl. 1, p. S73-S75, 1996.
198. MILLAN, M.T.; SARWALL, M.M.; LEMLEY, K.V. et al. 100% 2-year graft survival can be obtained in high-risk 15-kg or smaller infant recipients of kidney allografts. **Arch Surg**, Chicago, v. 135, p. 1063-1069, 2000.
199. WHITTEN, J.I.; TOLEDO PEREYERA, L.H. Surgical techniques. In: TOLEDO PEREYERA, L.H. **Kidney transplantation**. Philadelphia, Pa: F.A. Davis, 1988. P. 81-103.
200. SHAPIRO, R.; SARWAL, M.M. Pediatric kidney transplantation. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, Pa, v. 57, n. 2, p. 393-400, 2010.
201. LASHLEY, D.B.; BARRY, J.M.; DEMATTOS, A.M. et al. Kidney transplantation in children: a single center experience. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 161, n. 6, p. 1920-1925, 1999.

202. HEALEY, P.; MCDONALD, R.; WADHUSEN, J.; SAWIN, R.; TAPPER, D. Transplantation of adult living donor kidneys into infants and small children. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 135, p. 1035-1041, 2000.
203. HARMON, W.E.; STABLEIN, D.; ALEXANDER, S.R.; TEJANI, A. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 51, p. 406-412, 1991.
204. MICKELSON, J.J.; MACNEILY, A.E.; LEBLANC, J.; WHITE, C.; GOURLAY, W.A. Renal transplantation in children 15kg or less: The British Columbia Children's Hospital Experience. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 176, p. 1797-1800, 2006.
205. HERZ, D.; MCLORIE, G.A.; HAFEZ, A.T. et al. High resolution ultrasound characterization of early allograft hemodynamics in pediatric living related renal transplantation. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 166, p. 1853-1858, 2001.
206. BEYGA, Z.T.; KAHAN, B.D. Surgical complications of kidney transplantation. **J Nephrol**, Milano, v. 11, n. 3, p. 137-145, 1998.
207. BERGER, P.M.; DIAMOND, J.R. Ureteral obstruction as a complication of kidney transplantation. **J Nephrol**, Milano, v. 11, p. 20-23, 1998.
208. KELLER, H.; NOLDGE, G.; WILMS, H.; KIRSTE, G. Incidence, diagnosis and treatment of ureteric stenosis in 1298 renal transplant patients. **Transplant Int**, Oxford, v. 7, p. 253-257, 1994.
209. FRENCH, C.G.; ACOTT, P.D.; CROCKER, J.F.; BITTER-SUERMAN, H.; LAWEN, J.G. Extravesical ureteroneocystostomy with and without internalized ureteric stents in pediatric renal transplantation. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 5, p. 21-26, 2001.
210. BENOIT, G.; BENARBIA, S.; BELLAMY, J. et al. Urologic complication of renal transplantation. Importance of the length of the ureter. **Ann Urol**, Paris, v. 19, p. 165-171, 1985.
211. BOUHAFS, A.; FASSI-FEHRI, H.; RANCHIN, B.; COCHAT, P.; MARTIN, X. Surgical aspects of kidney transplantation: study of 148 cases. **Ann Urol**, Paris, v. 36, p. 301-309, 2002.
212. FONTAINE, E.; BARTHELEMY, Y.; GAGNADOUX, M.F. et al. A review of 72 renal artery stenosis in a series of 715 kidney transplantations in children. **Prog Urol**, Paris, v. 4, p. 193-205, 1994.
213. VAN LIEBURG, A.F.; DE JONG, M.C.; HOITSMA, A.J. et al. Renal transplantation thrombosis in children. **J Ped Surg**, Philadelphia, Pa., v. 30, p. 615-619, 1995.

214. ISMAIL, H.; KALICINSKI, P.; DREWNIAK, T. et al. Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 1, p. 43-47, 1997.
215. GAGNADOUX, M.F.; FONTAINE, E.; BARTHELEMY, L. et al. Characteristics aspects of vascular complications in renal transplantation in children. **J Radiol**, Paris, v. 75, p. 57-59, 1994.
216. BAKIR, N.; SLUITER, W.J.; PLOEG, R.J.; VAN SON, W.J.; TEGZESS, A.M. Primary renal graft thrombosis. **Nephrol Dial Transplant**, Oxford, v. 11, p. 140-147, 1996.
217. MCDONALD, R.A.; SMITH, J.M.; STABLEIN, D.; HARMON, W.E. Pretransplant peritoneal dialysis and graft thrombosis following pediatric kidney transplantation. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 7, p. 204-208, 2003.
218. NAGRA, A.; TROMPETER, R.S.; FERNANDO, O.N. et al. The effect of heparin on graft thrombosis in pediatric renal allografts. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 19, p. 531-535, 2004.
219. MOUDGIL, A.; MARTZ, K.; STABLEIN, D.M.; PULYANDA, D.P. Good outcome of kidney transplants in recipients of young donors: A NAPRTCS data analysis. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 15, p. 167-171, 2011.
220. SING, A.; STABLEIN, D.; TEJAN, I.A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: A special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 63, p. 1263-1267, 1997.
221. VAN HEURN, E.; DE VRIES, E.E. Kidney transplantation and donation in children. **Pediatr Surg Int**, New York, v. 25, p. 385-393, 2009.
222. DE COPPI, P.; GIULIANI, S.; FUSARO, F. et al. Cadaver kidney transplantation and vascular anomalies: A pediatric experience. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 82, p. 1042-1045, 2006.
223. KRANZ, B.; VESTER, U.; NADALIN, S. Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 10, p. 788-793, 2006.
224. NORTH AMERICAN PEDIATRIC RENAL TRIALS AND COLLABORATIVE STUDIES. **2010 Annual Transplant Report**. 2010. Disponível em: <http://web.emmes.com/study/pedann/rept/2010_report.pdf> Acesso em: 10 abr. 2011.
225. SARWAL, M.M.; CECKA, J.M.; MILLAN, M.T.; SALVATIERRA, O. Adult-size kidneys without acute tubular necrosis provide exceedingly superior long-term graft outcomes for infants and small children. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 70, p. 1728-1736, 2000.

226. SALVATIERRA, O.; MILLAN, M.; CONCEPCION, W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. **Seminars in Pediatric Surgery**, Philadelphia, Pa., v. 15, p. 208-217, 2006.
227. SELIER-LECLERC, A.L.; FREMEAUX-BACCHI, V.; DRAGON-DUREY, M.A. et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. **J Am Soc Nephrol**, Baltimore, Md., v. 18, p. 2392-2400, 2007.
228. LUND, P.J.; SEEDS, J.W. Diagnosis: Renal vein and inferior vena cava thrombosis in a newborn. **J Ultrasound Med**, New York, v. 12, n. 4, p. 240-249, 1993.
229. ENERIZ-WIEMER, M.; SARWAL, M.; DONOVAN, D. et al. Successful renal transplantation in high-risk small children with a completely thrombosed inferior vena cava. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 82, p. 1148-1152, 2006.
230. SALVATIERRA, O.; CONCEPCION, W.; SARWAL, M.M. Renal transplantation in children with thrombosis of the inferior vena cava requires careful assessment and planning. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 23, p. 2107-2109, 2008.
231. NGUYEN, D.H.; REINBERG, Y.; GONZALEZ, R.; FRYD, D.; NAJARIAN, J. Outcome of renal transplantation after urinary diversion and enterocystoplasty: A retrospective, controlled study. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 144, p. 1349-1351, 1990.
232. HARMON, W.E.; ALEXANDER, S.R.; TEJANI, A.; STABLEIN, D. The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal transplant recipients: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Service. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 54, p. 232-237, 1992.
233. TALBOT, D.; ACHILEOS, O.A.; MIRZA, D. et al. Early risk factors in pediatric renal transplantation at a single center. **J Ped Surg**, Philadelphia, Pa., v. 33, n. 9, p. 1396-1398, 1998.
234. SALVATIERRA, O.; SINGH, R.; SHIFRIN, S. Transplantation of adult-sized kidneys into infants induces major blood flow changes. **Transplant Proc**, New York, v. 31, n. 1/2, p. 236-237, 1999.
235. MOHANKA, R.; BASU, A.; SHAPIRO, R.; KAYLER, L.K. Single versus in bloc kidney transplantation from pediatric donors less than or equal to 15 kg. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 86, n. 2, p. 264-268, 2008.
236. EL-SABROUT, R.; BUCH, K. Outcome of renal transplants from pediatric donors <5 yr of age. **Clin Transplant**, Copenhagen, v. 19, n. 3, p. 316-320, 2005.
237. KEITEL, E.; FASOLO, L.R.; D'AVILA, A.R. et al. Results of en bloc renal transplants of pediatric deceased donors into adult recipients. **Transplant Proc**, New York, v. 39, p. 441-442, 2007.

238. BORBOROGLU, P.G.; FOSTER, C.E.; PHILOPHOSE, B. et al. Solitary renal allografts from pediatric cadaver donors less than 2 years of age transplanted into adult recipients. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 77, n. 5, p. 698-702, 2004.
239. FILLER, G.; LINDEKE, A.; BOHME, K. et al. Renal transplantation from donors aged < 6 years into children yields equal graft survival when compared to older donors. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 1, n. 2, p. 119-123, 1997.
240. PAPE, L.; HOPPE, J.; BECKER, T. et al. Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors. **Nephrol Dial Transplant**, Oxford, v. 21, n. 9, p. 2596-2600, 2006.
241. FOSS, A.; LINE, P.D.; BRABRAND, K.; MIDTVEDT, K.; HARTMANN, A. A prospective study on size and function of paediatric kidneys (<10 years) transplanted to adults. **Nephrol Dial Transplant**, Oxford, v. 22, n. 2, p. 1738-1742, 2007.
242. DUBOURG, L.; COCHAT, P.; HADJA-HAISSA, A.; TYDEN, G.; BERG, U.B. Better long-term functional adaptation to the child's size with pediatric compared to adult kidney donors. **Kidney Int**, Malden, Mass., v. 62, n. 4, p. 1454-1460, 2002.
243. BERG, U.B.; BOHLIN, A.B.; TYDEN, G. Influence of donor and recipient ages and sex on graft function after pediatric renal transplantation. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 64, n. 10, p. 1424-1428, 1997.
244. AIRES, M.M. Hemodinâmica Renal. In: AIRES, M.M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. P. 574-585.
245. SALVATIERRA, O.; SINGH, T.; SHIFRIN, R. et al. Successful transplantation of adult sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 66, n. 7, p. 819-823, 1998.
246. SALVATIERRA, O.; SARWAL, M. Renal perfusion in infant recipients of adult-sized kidney is a critical risk factor. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 70, n. 3, p. 412-413, 2000.
247. NAESENS, M.; KAMBHAM, N.; CONCEPCION, W.; SALVATIERRA, O.; SARWAL, M. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. **Am J Transplant**, Copenhagen, v. 7, n. 11, p. 2504-2514, 2007.
248. GHOLAMI, S.; SARWAL, M.M.; NAESENS, M.; RINGERTZ, H.G.; BARTH, R.A.; BALISE, R.R.; SALVATIERRA, O. Standardizing resistive indices in healthy pediatric transplant recipients of adult-sized kidneys. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 14, n. 1, p. 126-131, 2010.

249. DUBOURG, L.; COCHAT, P.; HADJI-AISSA, A.; TYDEN, G.; BERG, U.B. Better long-term functional adaptation to the child's size with pediatric compared to adult kidney donors. **Kidney Int**, Malden, Mass., v. 62, n. 4, p. 1454-1460, 2002.

7 ARTIGO EM PORTUGUÊS

**TRANSPLANTE RENAL EM CRIANÇAS COM PESO INFERIOR A 15 kg:
ACESSO CIRÚRGICO EXTRAPERITONEAL –
EXPERIÊNCIA COM 62 TRANSPLANTES**

Transplante renal em crianças com peso inferior a 15 kg: Acesso cirúrgico extraperitoneal – experiência com 62 transplantes

RESUMO

Crianças pequenas representam um grupo desafiador no transplante renal. O estudo analisa os resultados, do ponto de vista cirúrgico, do transplante renal em crianças com peso inferior a 15 kg utilizando o acesso cirúrgico extraperitoneal.

Métodos: Foram revisados retrospectivamente os prontuários de 62 crianças com peso inferior a 15 kg submetidas a transplante renal entre 1998 e 2010, utilizando o acesso extraperitoneal e anastomose dos vasos renais dos doadores com a aorta ou artéria ilíaca comum e com a veia cava inferior ou ilíaca comum dos receptores. O ureter foi anastomosado à bexiga pela técnica extravesical de *Lich-Grégoir*.

Resultados: Dos 62 transplantes, 32 enxertos (51,6%) eram provenientes de doadores vivos e 30 (48,4%) de doadores falecidos, sendo 28 deles pediátricos. A média de idade no transplante foi de $3,7 \pm 2,2$ anos (1 a 12), e o peso médio, de $12,3 \pm 2,1$ kg (5,6 a 14,9), sendo que 10 tinham peso inferior a 10 kg. Em 10 crianças (16,1%) o transplante foi preemptivo e em 5 (8,1%) havia trombose do sistema venoso prévio ao transplante. Em 1 e 5 anos, a sobrevida do paciente foi de 93,2% e 84,2% e a sobrevida do enxerto de 85,2% e 72,7%, respectivamente, sem diferença entre doadores vivos e falecidos. A função do enxerto com doador vivo foi melhor em 1 e 3 meses, mas a partir do 6^o mês foi similar. Houve 6 complicações vasculares, sendo 4 trombozes vasculares, 1 laceração e 1 estenose de artéria renal e 2 coleções líquidas. Houve 17 perdas de enxerto, 6 por morte, sendo 5 com enxerto funcional, 5 por complicações cirúrgicas, 3 por rejeição crônica e 3 por recorrência da doença de base.

Conclusão: O acesso extraperitoneal é uma técnica válida no transplante renal de crianças com peso inferior a 15 kg, assegurando boa sobrevida do paciente e do enxerto e aceitável taxa de complicações, independentemente do tipo de doador, se vivo ou falecido, ou do tamanho do enxerto, se de adulto ou de criança.

Palavras-Chave: Transplante renal em criança com < 15 kg; Transplante renal pediátrico por acesso extraperitoneal.

INTRODUÇÃO

Transplante renal é considerado a terapêutica de escolha para crianças com insuficiência renal crônica, proporcionando, maior sobrevida do que a terapia com diálise,¹ melhor crescimento e qualidade de vida.^{2, 3} Em crianças pequenas, o transplante tem benefícios adicionais, como melhor desenvolvimento psicomotor.⁴ Entretanto, apresenta dificuldades técnicas, imunológicas e as decorrentes das doenças básicas, como maior risco de recorrência da doença e presença de alterações urológicas que requerem correções cirúrgicas.⁵

Embora não haja uma definição precisa, muitos autores consideram como crianças pequenas aquelas com menos de cinco anos de idade ou com peso inferior a 15 kg. Há, ainda, algumas indefinições com relação ao transplante nessas crianças, como qual a idade e/ou peso mínimo,⁶ qual a abordagem para o implante do enxerto, se transperitoneal ou extraperitoneal, qual o tipo de doador, se vivo ou falecido, e qual o porte do doador, se adulto ou pediátrico. Um problema adicional é o risco de apresentarem trombose de veia cava inferior (TVCI) antes do transplante.⁷

Embora os resultados do transplante renal tenham melhorado nos últimos anos, esse grupo de crianças pequenas ainda permanece como um desafio cirúrgico, apresentando maior risco de complicações, como trombose vascular, fístula e obstrução urinária, necrose tubular aguda e enxerto nunca funcionante.^{8,9}

O presente trabalho tem como objetivos avaliar os resultados da técnica cirúrgica de implante renal através do acesso exclusivamente extraperitoneal em uma coorte de 62 crianças com peso inferior a 15 kg, operadas no período de 1998 a 2010, e comparar os resultados obtidos com os tipos de doadores vivos ou falecidos, adultos ou pediátricos.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Entre dezembro de 1998 e dezembro de 2010, 62 transplantes renais em crianças com peso inferior a 15 kg foram realizados pelo autor e sua equipe no Serviço de Transplante Renal da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). Esta casuística representa 18,5% dos 336 transplantes renais pediátricos realizados na instituição no período de estudo.

O estudo foi delineado no modelo observacional de coorte retrospectivo e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital.

Os prontuários foram retrospectivamente revisados, e os dados coletados relativos ao pré-transplante foram: idade; sexo; cor; doença de base; diálise prévia ao transplante; tempo em diálise; tipo de diálise; transplante prévio; tipo de doador, se doador vivo ou falecido, o grau de parentesco, sexo e idade; prova cruzada pré-transplante e número de compatibilidade com o antígeno leucocitário humano (HLA). Foram registrados durante e após o transplante: o tipo de imunossupressão; a presença de complicações vasculares e/ou urinárias, de coleções líquidas, de necrose tubular aguda, de eventos adversos graves e de episódios de rejeição aguda; o tempo e a causa da perda do enxerto e do óbito; e a ocorrência de retransplante.

A perda do enxerto foi considerada na data em que ocorreu o retorno à diálise, ou a morte do paciente. Portanto, aqueles que faleceram com enxerto funcional foram considerados, na análise atuarial, como tendo perdido o enxerto.

Rejeição aguda (RA) foi definida como a presença de manifestações clínicas e/ou elevação da creatinina sérica e confirmada por biópsia do enxerto, utilizando a classificação de Banff.

Necrose tubular aguda foi definida pela necessidade de realização de diálise na primeira semana pós-transplante.

Técnica cirúrgica

A fossa ilíaca direita foi abordada através de uma incisão de Gibson modificada, em forma de um “J” invertido, que se inicia na linha média logo acima do púbis e se estende em curva, até a metade da distância entre a espinha ilíaca anterossuperior e a borda lateral do músculo reto abdominal, prolongando-se em direção cefálica até o rebordo costal. O peritônio foi mobilizado da parede anterolateral e posterior do abdômen e refletido em direção à linha média, expondo o músculo psoas e os grandes vasos. Em direção cefálica, a dissecação estendeu-se ao espaço retro-hepático, e inferiormente até a pelve, criando assim um compartimento no retroperitônio, tão amplo quanto necessário, para alojar o enxerto em posição dorsolombar. O segmento distal da veia cava e da aorta junto com a artéria e a veia ilíaca comum direita foram dissecados circularmente. A escolha dos locais das anastomoses dependeu da proporção de tamanho entre os vasos do

enxerto e os do receptor, recaindo sobre os vasos ilíacos comuns, a aorta ou veia cava inferior. A localização preferencial para a anastomose venosa foi a junção da veia ilíaca com a veia cava inferior para facilitar o efluxo da veia renal. O controle venoso foi obtido pelo pinçamento tangencial desta junção com uma pinça de *Satinsky*, preservando o retorno venoso da veia ilíaca comum esquerda. A veia renal foi encurtada o suficiente para evitar redundância e um possível acotovelamento. A venotomia foi proporcional ao diâmetro da veia renal e a anastomose confeccionada de forma término-lateral através de uma sutura contínua com fio de polipropileno 6-0. A artéria ilíaca comum direita foi controlada proximalmente junto à sua origem na aorta e distalmente antes da sua bifurcação, sem interromper o fluxo para a artéria ilíaca comum esquerda. A artéria renal foi seccionada em bisel e a arteriotomia na ilíaca foi realizada próximo à sua origem, possibilitando ao enxerto receber fluxo direto da aorta. A anastomose foi terminolateral, contínua, com fio de polipropileno 6-0 ou 7-0. Nos casos com doador pediátrico, pelo menos um dos lados das anastomoses foi confeccionado com pontos separados para poderem crescer junto com o rim e a criança.

O implante do ureter foi realizado por meio de uma ureterocistoneostomia à *Lich-Grégoir*. Não foram utilizadas drenagem interna do ureter, nem drenagem externa da loja do enxerto ou heparinização.

Análise estatística

O banco de dados foi desenvolvido pelo programa SPSS 19.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). As variáveis qualitativas foram expressas em porcentagem, e as variáveis quantitativas, em média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram comparadas usando-se o teste qui-quadrado e, para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes. Análise de sobrevida utilizando o método de Kaplan-Meier foi empregada para estimar diferenças entre o tipo de doador. A comparação entre duas ou mais curvas de sobrevida foi realizada pelo teste qui-quadrado de Mantel (*log-rank*). O valor de *P* considerado estatisticamente significativo foi $P < 0,05$, e o intervalo de confiança, de 95%.

RESULTADOS

No serviço de transplante renal da ISCMPA, no período de dezembro de 1998 a dezembro de 2010, foram realizados 336 transplantes renais pediátricos, sendo 62 em crianças com peso inferior a 15 kg, operados pela mesma equipe, utilizando acesso extraperitoneal.

Receptores

Entre os 62 receptores, 38 (61,3%) eram do sexo masculino e 55 (88,7%) eram de cor branca. A média de idade foi de $3,7 \pm 2,2$ anos (1 a 12), e a média de peso, de $12,3 \pm 2,1$ kg (5,6 a 14,9). Uma criança de 12 anos com cistinose apresentava importante *deficit* ponderoestatural com peso de 14,9 kg e altura de 99,8 cm na data do transplante, e estava em diálise há 48 meses. Dez crianças tinham peso inferior a 10 kg. Quanto ao tratamento pré-transplante, 10 estavam em tratamento conservador e 52 (83,9%) realizaram diálise, sendo as seguintes modalidades empregadas: somente peritoneal em 41 (66,1%) peritoneal seguida de hemodiálise em 6 (9,7%) e somente hemodiálise em 5 (8,1%). O tempo médio de diálise pré-transplante foi de $19,9 \pm 21,6$ meses, uma delas estava em tratamento dialítico desde o nascimento, tendo realizado o transplante com 5,6 kg e 1 ano de idade por ter perdido o acesso peritoneal para diálise. Previamente ao transplante, 10 (16,1%) crianças realizaram uma ou mais cirurgia urológica, sendo as principais uma nefrectomia bilateral por síndrome nefrótica congênita, uma nefrectomia esquerda e pielostomia cutânea direita, em um paciente com síndrome de Prune Belly, e três ampliações vesicais com o cólon em pacientes com válvula de uretra posterior. Cinco crianças apresentavam trombose venosa, 4 delas de veia cava inferior e uma de veia ilíaca externa e comum direita (tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos receptores pediátricos (n = 62)

Média de idade ± DP (anos)	3,7 ± 2,2
Média do peso ± DP (kg)	12,3 ± 2,1
Sexo masculino (n - %)	38 (61,3)
Cor branca (n - %)	55 (88,7)
Pacientes que necessitaram de diálise antes do transplante (n - %)	52 (83,9)
Média ± DP do tempo de diálise antes do transplante (meses)	19,9 ± 21,6
Modalidade da diálise (n - %)	
Nenhuma	10 (16,1)
Diálise peritoneal	41 (66,1)
Hemodiálise	5 (8,1)
Diálise peritoneal e hemodiálise	6 (9,7)
Cirurgia urológica prévia	10 (16,1)
Trombose venosa pré-transplante	5 (8,1)

DP: desvio padrão

As principais etiologias da insuficiência renal foram hipoplasia/displasia renal (30,6%), doenças glomerulares (22,6%) e refluxo vesicoureteral (14,5%) (tabela 2). Dentre as doenças glomerulares, 3 eram glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) e 6 síndrome nefrótica congênita.

Tabela 2 - Doença de base para a insuficiência renal crônica

Diagnóstico	Número de crianças	(%)
Hipoplasia/displasia renal	19	30,6
Doenças glomerulares	14	22,6
Refluxo vesicoureteral	9	14,5
Doenças hereditárias	7	11,3
Uropatia obstrutiva	5	8,1
Síndrome hemolítica urêmica	4	6,4
Outras	4	6,4
Total	62	100,0

Dentre os 4 pacientes com diagnóstico pré-operatório de TVCI, um pesando 13 kg, com o segmento sub-hepático da veia cava pérvio, recebeu um rim de doador falecido adulto acomodado em posição dorsolumbar, a veia renal longa foi anastomosada no segmento pérvio e duas artérias renais, com “*patch* de Carrel”, implantado na aorta. Duas crianças de 10 e 14 kg com veia ilíaca externa pérvia e a quarta com 13 kg e veia ilíaca comum pérvia, receberam rins de doadores falecidos pediátricos, com 3, 1 e 1 anos, respectivamente. O primeiro paciente faleceu 7 anos após o transplante com enxerto funcionando e os outros três encontram-se com função renal normal, com acompanhamento de 15, 41 e 52 meses. O quinto paciente, com 14 kg, que apresentava trombose de veia ilíaca externa e comum direita, recebeu o rim do seu pai, implantado nos vasos ilíacos comuns esquerdos. O enxerto foi perdido no 2º dia pós-operatório por trombose vascular. Realizou um segundo transplante renal com doador falecido, 50 dias após, com 15,6 kg, e apresenta função renal normal, com 36 meses de seguimento. Na figura 1 estão apresentadas a angiotomografia do paciente de 13 kg, mostrando a TVCI, e o rim de um doador de um ano de idade, sendo implantado na veia ilíaca externa.



Fig. 1 - Trombose de veia cava inferior com veia ilíaca externa pérvia, na qual foi implantado rim de tamanho compatível (receptor de 13 kg e doador de 1 ano)

Doadores

Quanto ao tipo de doador, 32 (51,6%) transplantes foram realizados com rins de doador vivo e 30 (48,4%) com rins provenientes de doador falecido. Dentre os doadores vivos, 14 foram pais, 17 mães e 1 avó, todos haploidênticos com o receptor. A média de idade dos doadores vivos foi de $30,7 \pm 6,8$ anos (19-46). Entre

os 30 rins provenientes de doador falecido, 28 (93,3%) apresentavam idade inferior a 18 anos, e desses, 12 (42,8%) eram de crianças com menos de 5 anos, sendo duas com um ano de idade (tabela 3). Os doadores falecidos apresentavam uma média de $1,2 \pm 1,0$ compatibilidades HLA com os receptores.

Tabela 3 - Características do transplante

Doador (n - %)	
Vivo	32 (51,6)
Falecido	30 (48,4)
Média de idade do doador \pm DP (anos)	
Vivo	$30,7 \pm 6,8$
Falecido	$9,3 \pm 9,1$
Origem do enxerto (n - %)	
Pediátrico	28 (45,2)
Adulto	34 (54,8)
Número de transplante	
Primeiro	62 (100)
Compatibilidades HLA, média \pm DP	
Todos os pacientes	$2,1 \pm 1,3$
Doador vivo relacionado	$3,0 \pm 0,7$
Doador falecido	$1,2 \pm 1,0$

Terapia imunossupressora

Em todos os transplantes com doador falecido foi utilizada imunossupressão profilática tríplice, associando inibidor da calcineurina (ciclosporina em 3 e tacrolimo em 27 crianças), antiproliferativo (micofenolato mofetil ou sódico em todos) e prednisona. Todas receberam terapia de indução, com inibidores da IL-2 (daclizumabe ou basiliximabe) em 22 (73,3%) e timoglobulina em 8 (26,7%).

Em 15 dos 32 transplantes com doador vivo foi empregado o esquema tríplice, composto de inibidor da calcineurina (ciclosporina em 7 e tacrolimo em 8 crianças), antiproliferativo (azatioprina em 2 e micofenolato mofetil ou sódico em 13) e prednisona, e em 17 o protocolo duplo, sem prednisona, incluindo tacrolimo em todos e como antiproliferativo micofenolato mofetil ou sódico em 16 e sirolimo em

uma criança com síndrome hemoliticourêmica. Três crianças não receberam terapia de indução e os 29 receptores subsequentes, a partir de dezembro de 1999, receberam inibidor da IL-2 (daclizumabe ou basiliximabe).

Função inicial do enxerto renal

Quanto à função inicial do enxerto, 12 (21,4%) de 56 crianças, apresentaram necrose tubular aguda (NTA), destes, 10 receberam o rim de um doador falecido e 2 de doador vivo. Cinco enxertos não funcionaram (8,1%), 4 perdidos por trombose vascular e um removido por laceração da artéria renal durante reintervenção por hematoma perirrenal e 1 foi perdido por óbito precoce. Não houve outras causas de enxerto não funcionante.

Ao comparar as crianças com ou sem função renal imediata em relação ao peso pré-transplante, observou-se diferença estatisticamente significativa. A média de peso das crianças que tiveram diagnóstico de NTA ou enxerto que nunca funcionou foi de $11,2 \pm 2,4$ kg vs. $12,7 \pm 1,9$ kg para as crianças que apresentaram função renal imediata ($P = 0,01$).

Das 10 crianças com peso inferior ou igual a 10 kg, uma foi transplantada com doador vivo e 9 com doador falecido, todos pediátricos com média de idade de 7,1 anos (2 a 15), seis desenvolveram NTA e uma teve óbito precoce.

Complicações cirúrgicas

As complicações cirúrgicas foram divididas em vasculares, urinárias e coleções líquidas. Ao total, ocorreram 8 complicações em 6 (9,7%) pacientes, taxa de 0,1/paciente. Seis complicações foram classificadas como vasculares, sendo 3 trombozes de artéria renal, uma trombose de veia renal e uma laceração da artéria renal, todas precoces e levando à perda do enxerto. Houve uma estenose de artéria renal 3 meses pós-transplante, manifestada por hipertensão e piora da função renal e corrigida por angioplastia com *stent*. Não houve complicação urológica. Desenvolveram-se duas coleções, uma linfocele pós-enxertectomia por trombose de artéria renal, que necessitou de drenagem cirúrgica e um hematoma perirrenal no 12º dia pós-operatório. Durante a drenagem cirúrgica, ocorreu laceração da artéria renal junto à anastomose e o sangramento resultou em enxertectomia (tabela 4).

Tabela 4 - Complicações da cirurgia do transplante renal com implante extraperitoneal (n = 62)

Tipo de complicação	N (%)
Vasculares	
Trombose de artéria renal	3 (4,8)
Trombose de veia renal	1 (1,6)
Laceração da artéria renal	1 (1,6)
Estenose de artéria renal	1 (1,6)
Coleções líquidas	
Linfocele	1 (1,6)
Hematoma perirrenal	1 (1,6)

Com relação às trombozes vasculares, a primeira criança, com 3 anos e 13 kg, recebeu o rim do pai e, no 8º dia pós-operatório, com função renal normal, apresentou episódio de hipotensão, perdendo o enxerto por trombose de veia renal. Recebeu um segundo transplante 23 meses após, de doador falecido. Encontra-se em acompanhamento há 114 meses e apresenta função renal normal.

A segunda criança, de 4 anos e 14 kg, com trombose de veia ilíaca externa e comum direita, recebeu o rim do pai que foi implantado na fossa ilíaca esquerda. Evoluiu sem diurese e uma ecografia com Doppler realizada ao chegar na UTI, mostrou ausência de fluxo no enxerto. Na reintervenção, os vasos estavam pérvios e o rim com aspecto pálido. No 2º dia pós-operatório, novo Doppler mostrou ausência de fluxo e a exploração confirmou trombose de artéria renal, tendo sido realizada enxertectomia. No pós-operatório, desenvolveu volumosa linfocele na loja do implante, drenada cirurgicamente. Realizou um segundo transplante, 50 dias após, de doador falecido, e está em acompanhamento com função renal normal há 151 meses.

A terceira criança, de 3 anos e 14 kg, recebeu um enxerto de doador falecido com idade de um ano e peso de 9 kg, com tempo de isquemia fria de 23 horas. No 2º dia pós-operatório apresentou diminuição da diurese e aumento da creatinina sérica. A ecografia com Doppler mostrou fluxo intrarrenal reduzido e a

angiogramografia confirmou trombose de artéria renal, sendo submetido a enxertectomia. Posteriormente foi diagnosticada trombofilia (Fator VIII aumentado). Realizou um segundo transplante dois meses após, de doador falecido, e apresenta função renal normal, com seguimento de 38 meses.

A quarta criança, de 3 anos e 12 kg, recebeu o rim de um doador falecido com 4 anos e peso de 12 kg. Apresentava boa evolução até o 13^o dia pós-operatório, quando houve súbita diminuição da diurese e elevação da creatinina sérica. A ecografia com Doppler mostrou ausência de fluxo no enxerto. Na reintervenção, havia trombose de artéria renal e o enxerto foi removido. Encontra-se em diálise há 12 meses em outro estado e em lista de espera para transplante renal.

Uma quinta criança, de 4 anos e 13 kg, recebeu o rim do pai, e os segmentos polares e o posterior não perfundiram adequadamente. Oito horas após, a ecografia com Doppler foi sugestiva de trombose de veia renal com fluxo arterial normal. Na reintervenção, as anastomoses estavam pérvias, com estenose moderada da veia ilíaca comum. A veia foi reanastomosada mais acima, na veia ilíaca comum, e o rim se mostrava rosado ao final do procedimento. Foi anticoagulada com heparina e no 12^o dia pós-operatório desenvolveu volumoso hematoma perirrenal. Na revisão das anastomoses, houve ruptura do ângulo da anastomose arterial com sangramento de difícil controle e optou-se pela retirada do enxerto. A criança evoluiu com coagulopatia refratária ao tratamento e faleceu por septicemia e falência de múltiplos órgãos 14 dias após a enxertectomia.

Não houve diferenças ao se comparar o tipo de doador (vivo ou falecido) ou do tamanho do rim doado (adulto ou pediátrico) quanto à incidência de complicações cirúrgicas ($P = 0,75$ e $P = 0,89$). Dos 10 receptores com peso menor ou igual a 10 kg pré-transplante, nenhum desenvolveu complicação cirúrgica, entretanto, o peso médio das crianças com e sem complicações cirúrgicas foi semelhante, 13 kg vs. 12,2 kg, respectivamente ($P = 0,37$).

Sobrevida do enxerto e do paciente

A sobrevida estimada do paciente foi de 93,2%, 90,8% e 84,2% em 1, 3 e 5 anos respectivamente, e a do enxerto renal foi de 85,2%, 78,4%, e 72,7% no mesmo período.

A sobrevida do paciente com doador vivo em 1 e 5 anos foi de 93,4% e 79,8%, e a com doador falecido, no mesmo período, foi de 93,0% e 93,0% ($P = 0,90$).

A sobrevida do enxerto com doador vivo em 1 e 5 anos foi de 84,1% e 68,5%, e a com doador falecido, no mesmo período, foi de 86,7% e 80,9% ($P = 0,89$) (figura 2).

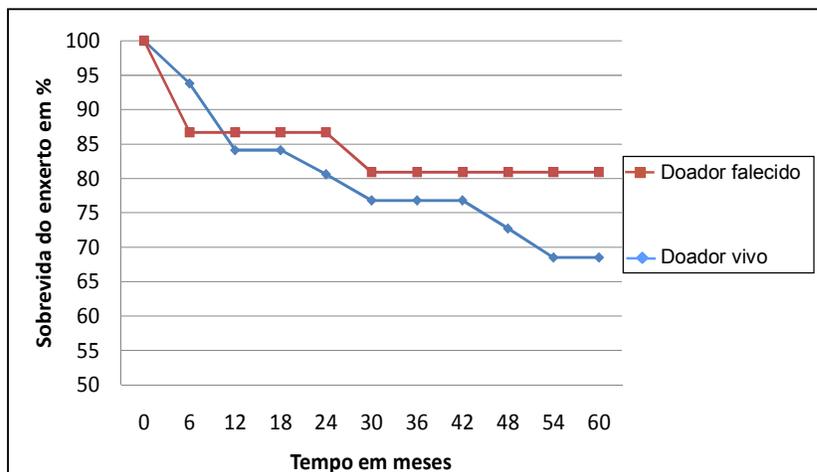


Fig. 2 - Estimativa da sobrevida do enxerto proveniente de doador vivo e de doador falecido pelo método de Kaplan-Meier

Ao se classificarem as crianças em dois grupos, baseando-se no peso pré-transplante (menor do que a média ($n = 26$) e maior do que média ($n = 36$); média = 12,3 kg), não houve diferença significativa nas sobrevidas do enxerto ($P = 0,16$) e do paciente ao comparar os dois grupos ($P = 0,40$).

Ao se compararem os resultados utilizando doador falecido com mais ($n = 12$) e com menos ($n = 18$) de 10 anos, observou-se que a sobrevida dos pacientes em 1 e 5 anos foi de 100% e 100% nos com doadores maiores de 10 anos e de 87,8% e 87,8% naqueles com doadores menores de 10 anos ($P = 0,53$), e a sobrevida do enxerto, no mesmo período, foi de 100% e 100% nos com doadores maiores de 10 anos e 77,8% e 68,1% nos com doadores menores de 10 anos ($P = 0,13$).

Das 62 crianças, 17 (27,4%) apresentaram perda do enxerto renal durante o período de acompanhamento do estudo, de 6 a 162 meses (quadro 1). Seis pacientes perderam o enxerto por óbito, 5 por complicações cirúrgicas precocemente, em 3 a perda foi por recorrência da doença de base, devido a síndrome hemolíticoourêmica, nefropatia IgA e glomerulonefrite segmentar e focal,

respectivamente 7, 24 e 29 meses após o transplante. Três crianças perderam o enxerto por rejeição crônica 27, 68 e 128 meses após o transplante; em uma delas não houve adesão ao tratamento imunossupressor pelos pais. Das 11 crianças que perderam o enxerto renal, 6 foram retransplantadas, 5 com doador falecido, e estavam com peso superior a 15 kg na data do segundo transplante, sendo excluídas deste estudo, e todas estão com o enxerto funcionando. Duas faleceram, uma alguns dias após a remoção do enxerto por complicações técnicas e a outra seis meses após o retorno à diálise por complicações da hipertensão. Três estão em programa de diálise e em lista de espera para retransplante.

Quadro 1 - Causas de perda do enxerto e evolução pós-perda (n = 17)

Causa	N	%	Evolução		
			Óbito	Retransplante	Lista de espera
Óbito com enxerto funcionando	5	29,4	5	0	0
Óbito no pós-operatório imediato	1	5,9	1	0	0
Complicações cirúrgicas	5	29,4	1	3	1
Rejeição crônica	3	17,6	0	2	1
Recorrência da doença original	3	17,6	1	1	1
Total	17	100,0	8	6	3

Oito (12,9%) crianças faleceram no período de acompanhamento, 5 com enxerto funcionando, uma faleceu precocemente e duas faleceram após perda do enxerto. Houve 3 óbitos no primeiro mês, uma criança apresentou choque anafilático provavelmente aos anestésicos, durante o implante que não foi completado e faleceu 2 dias após; outra faleceu 14 dias após a enxertectomia por coagulopatia e falência de múltiplos órgãos; e a terceira, com 19 meses de idade e boa função renal, faleceu devido a pneumonia por adenovírus, 29 dias após o transplante. Um óbito no 7^o mês pós-transplante decorrente de tuberculose miliar em uma criança com recidiva de GESF e função renal preservada. Quatro óbitos foram tardios: uma criança que havia perdido o enxerto por recidiva de nefropatia IgA em 24 meses e estava em diálise há 6 meses teve morte encefálica por complicações de

hipertensão e foi doadora de fígado; outra faleceu 43 meses após por tumor de Wilms em rim nativo; uma terceira criança, com mitocondriopatia, teve óbito 51 meses pós-transplante por doença muscular degenerativa em virtude da progressão da doença básica; e a última faleceu 84 meses após o transplante por complicações do diabetes.

Função renal

A função renal pós-transplante foi avaliada pela taxa estimada da filtração glomerular (TFG), utilizando a fórmula de Schwartz ($0,55 \times \text{altura (cm)}/\text{creatinina sérica (mg/dL)}$).¹⁰ A média da TFG no mês 1 foi de $87,3 \pm 27,6 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Nos meses 3, 6, 12, 24, 36 e 60 as médias foram, respectivamente, de $83,4 \pm 32,1$; $81,2 \pm 27,3$; $76,1 \pm 21,9$; $75,0 \pm 21,7$; $73,4 \pm 20,3$ e $68,0 \pm 16,6$ em mL/min/1,73m^2 (figura 3).

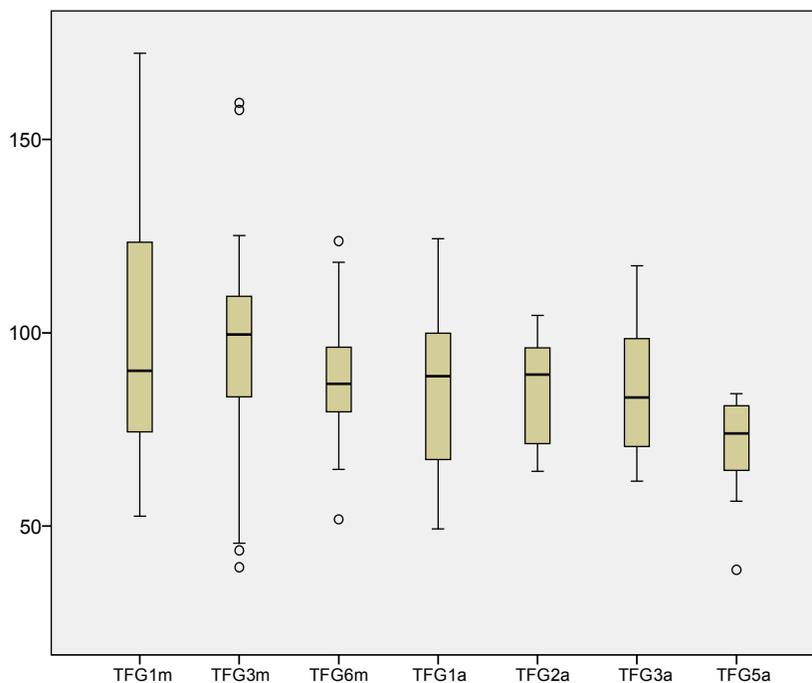


Fig. 3 - Gráfico (Box-plot) representando mediana e intervalo de confiança para a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela fórmula de Schwartz, nos tempos 1, 3 e 6 meses e 1, 2, 3 e 5 anos

Ao se analisar a função renal comparando os transplantes com doador adulto e pediátrico, observa-se que nos primeiros a TFG em mL/min/1,73m² foi significativamente melhor em 1 (96,7 vs. 75,4; P = 0,01) e 3 (95,8 vs. 70,4; P = 0,006) meses pós-transplante, e não foi diferente em 6 meses (83,5 vs. 78,3; P = 0,53) e em 1 ano (76,5 vs. 75,3; P = 0,82) e 5 anos (67,7 vs. 68,9; P = 0,88) pós-transplante. É importante observar que a TFG diminuiu significativamente nos transplantes com doador adulto e não se modificou com o doador pediátrico.

Episódios de rejeição aguda

Dos 56 pacientes avaliados por mais de 1 mês 42 não apresentaram episódios de RA (75,0%) e em 14 (25,0%) houve de 1 a 3 episódios, sendo que 1 episódio ocorreu em 10 pacientes, 2 episódios em 2 e 3 episódios em outros 2. Os 20 (35,7%) episódios de RA foram confirmados por biópsia e foram classificados pelo critério de Banff como *borderline* (3), grau 1A (14) e grau 1B (3) e todos foram revertidos com pulsoterapia com corticoide. Não houve diferença na incidência de RA nos transplantes com doador vivo (9/29 = 31,0%) e falecido (11/27 = 40,7%) (P = 0,93).

Evidência histológica de nefropatia crônica do enxerto foi obtida em 13 pacientes, sendo 4 de grau I, 6 de grau II e 3 de grau III. Três dessas crianças evoluíram com perda tardia do enxerto.

Neoplasia pós-transplante

Duas crianças (3,2%) desenvolveram neoplasia após o transplante renal, ambas com tumor de Wilms em rim nativo. Um menino de 2 anos, com diagnóstico provável de nefropatia do refluxo pré-transplante, que recebeu o rim da mãe, desenvolveu o tumor 36 meses após o transplante e faleceu em 8 meses, apesar do tratamento. Na reavaliação histológica o diagnóstico foi de esclerose mesangial difusa. A segunda criança, com 3 anos de idade e esclerose mesangial difusa, com nefrectomia dos rins nativos prevista para o pós-transplante, desenvolveu tumor de Wilms um mês após o transplante e realizou binefrectomia seguida por quimioterapia. Encontra-se em remissão, com função renal preservada com seguimento de 56 meses.

DISCUSSÃO

Não há uniformidade entre os centros de transplante a respeito do limite de peso e/ou idade mínimos para a realização do procedimento e, também, em relação ao uso de acesso transperitoneal ou extraperitoneal em crianças pequenas.¹¹⁻¹³ Algumas equipes consideram como limites inferiores idade entre 12 e 24 meses e/ou peso de 10 kg, mas há centros especializados no transplante de lactentes que colocaram o limite em 6 meses ou 5 a 6 kg.⁶ O critério estabelecido no Serviço de Transplante Renal da ISCMPA, a partir de 1990, foi de aguardar até a criança atingir 10 kg. Entretanto, se não crescer, não tolerar ou apresentar complicações com a diálise peritoneal, realiza-se o procedimento a partir de 5 a 6 kg.

Com relação à técnica de colocação dos enxertos, tradicionalmente desde a descrição de Starzl em 1964,¹⁴ a maioria dos centros preferia o acesso transperitoneal nas crianças com peso inferior a 20 kg,¹⁵ enquanto que para outros, quando a criança pesa entre 10 e 15 kg, a abordagem depende da discrepância de tamanho entre o enxerto e o receptor.¹⁶ Em publicação recente, reunindo a experiência de dois centros norte-americanos, os autores recomendam que, em crianças com mais de 30 kg, a abordagem seja a extraperitoneal, semelhante à dos adultos, e o implante nos vasos ilíacos externos. Naquelas com menos de 10 kg, a abordagem deve ser a transperitoneal, com as anastomoses realizadas na aorta e veia cava. Para as crianças que pesam entre 10 e 30 kg, sugeriram que o implante seja realizado na artéria e veia ilíaca comum, por via transperitoneal ou extraperitoneal, de acordo com a preferência do cirurgião.¹⁷ No nosso Serviço, como num número crescente de centros de transplante nos últimos 20 anos,^{5, 18-21} optou-se por realizar todos os transplantes, independentemente da idade ou peso do receptor e do doador, pela abordagem extraperitoneal. Essa técnica pode ser mais problemática por envolver a dificuldade de exposição do campo operatório e reduzido espaço para a colocação do enxerto, nos casos de grande desproporção de tamanho entre o receptor e o doador.^{8, 12} Entretanto, as vantagens podem ser consideradas como maiores, pois preserva a cavidade peritoneal, limitando o potencial de complicações gastrointestinais, permite o isolamento no retroperitônio de possíveis complicações cirúrgicas como vazamentos de urina e, possibilita a realização precoce de diálise peritoneal, se necessário.^{11, 20, 21} O real limite de peso para a colocação extraperitoneal do enxerto permanece por ser determinado, pois dos dez transplantes realizados em crianças com peso inferior a 10 kg na Instituição,

em nove foram utilizados doadores falecidos pediátricos, com média de idade de 7,1 anos, sem grande desproporção no tamanho. Com essa estratégia, limitaram-se as principais complicações envolvidas com o emprego de rins grandes, que são a desproporção de calibre entre os vasos renais do doador e os do receptor e o sequestro de significativa parcela do volume intravascular do receptor pelo enxerto.²²

Os resultados do transplante em crianças pequenas melhoraram nos últimos anos e se equipararam aos obtidos em crianças maiores e nos adultos, e um dos fatores decisivos para o sucesso do procedimento foi a seleção do doador para a realização do transplante. A maioria dos autores sugere que a melhor opção é o transplante com doador vivo,²³ seguido por doador falecido de tamanho adulto,²⁴ e última escolha seria um doador falecido pediátrico, preferencialmente com mais de 6 anos e, se possível, com mais de 10 anos.^{3, 22, 25, 26} A idade ótima do doador foi definida pelo Estudo Cooperativado Norte-Americano de Transplantes Renais Pediátricos (NAPTRCS)²⁷ como de 20 -25 anos, sendo o rim de tamanho adulto o preferido, porque oferece uma maior massa renal e é cirurgicamente menos complexo.²⁸ A principal exceção seria um potencial receptor com uma veia cava inferior trombosada, que necessitaria de um rim pequeno, como em três dos quatro casos na Instituição, em que foram utilizados com sucesso rins de doadores entre 1 e 3 anos de idade.

Entretanto, nessa série, doador falecido foi utilizado em 48,4% dos transplantes, e 33,3% deles tinham idade inferior a 5 anos, enquanto que no NAPTRCS, desde 2003, essa taxa é inferior a 10%.²⁷ A sobrevida do paciente e do enxerto em 5 anos com doador falecido (93,0% e 80,9%) foi pelo menos semelhante à obtida com doador vivo (79,8% e 68,5%). Interessante observar que em 93,3% dos transplantes com doador falecido foram utilizados rins pediátricos, mas, ao se compararem os resultados com doadores falecidos com mais e com menos de 10 anos, embora sem diferença significativa, a sobrevida em 5 anos do paciente (100% vs. 87,8%) e do enxerto (100% vs. 68,1%) tende a ser menor nos doadores pediátricos com idade inferior a 10 anos, como demonstrado por outros grupos^{24, 29, 30} e semelhantes aos obtidos com doador vivo na Instituição. Os promissores resultados com doador falecido pediátrico estão de acordo com estudos recentes que demonstram uma grande capacidade de adaptação desses rins, aumentando de tamanho e melhorando sua função com o passar do tempo, acompanhando a demanda metabólica crescente da criança transplantada.³¹

Algumas peculiaridades dos receptores nessa faixa etária podem influir no resultado do transplante de várias formas, destacando-se a presença prévia de trombose no sistema venoso, que ocorreu em 8,1% dos casos na presente série e está associada com uso de cateteres venosos centrais e estados hipercoaguláveis prévios, como síndrome nefrótica;³² a uropatia obstrutiva exigindo correções cirúrgicas prévias ao transplante, como ampliação vesical realizada em 4,8% dos receptores, dificultando tecnicamente o transplante; a doença básica com risco de recorrência, nos casos de GESF, SHU ou outras glomerulopatias, observada em 16,1%; e o risco de desenvolvimento de tumor de Wilms nos casos de síndrome nefrótica congênita por esclerose mesangial, observado em 3,2% dos receptores. Também a evolução natural de algumas doenças, como mitocondriopatias ou, ainda, o risco de viroses próprias da idade, como pneumonia por adenovírus. Estas situações foram responsáveis diretas por 3 óbitos (mitocondriopatia, pneumonia por adenovírus e tumor de Wilms) e por 4 perdas de enxerto, sendo 3 por recidiva da doença básica e um caso de trombose vascular em criança com trombose prévia do sistema venoso. E, como reportado no NAPTRCS²⁷ de 2010, as principais causas de perda do enxerto foram as técnicas em 5, a morte com enxerto funcionando em 5, a rejeição crônica em 3 e a recorrência da doença básica em outras 3.

Os melhores resultados são obtidos com o transplante antes de o paciente ingressar em diálise, o que ocorre em 24,4% das crianças nos Estados Unidos.²⁷ Em nosso centro, essa taxa foi de 16,1%, e a maioria das crianças foi transplantada após um período médio de 19,9 meses em diálise, até que um doador compatível fosse investigado, para corrigir problemas urológicos, metabólicos, nutricionais ou ortopédicos, ou para adquirir tamanho e peso adequados para o procedimento,³³ embora um longo tempo de espera esteja associado a aumento da morbimortalidade.

O transplante renal em crianças com menos de 5 anos tem sido reportado estar associado com considerável número de complicações cirúrgicas, muitas vezes levando a falhas técnicas e piores resultados.^{3, 34} As complicações vasculares são as mais graves e mais frequentes em crianças, com uma incidência entre 4% e 18%.^{35, 36} As taxas de trombose vascular em crianças entre 2 e 5 anos são de 3,4% com doador vivo e de 5,5% com doador falecido e, quando ocorrem, levam à perda do enxerto em praticamente 100% dos casos.²⁷ Em quatro centros reportando resultados de transplante em crianças com menos de 15 kg, a taxa variou de 0% a

6,9%,^{18, 24, 37, 38} semelhante à observada nesta série de 6,5%. É importante salientar que em dois dos 4 casos, com doador vivo e função renal normal, as trombozes apareceram após a primeira semana, possivelmente resultando de inadequada perfusão do enxerto. A prevenção das trombozes vasculares pode ser obtida pela investigação de estado de hipercoaguabilidade,³⁹ pelo encurtamento máximo dos vasos do enxerto,³⁷ pelo emprego da ecografia com Doppler na sala cirúrgica⁴⁰ e pela hiper-hidratação prolongada.³⁷ As complicações urológicas, principalmente obstrução ureteral e fístula urinária, ainda têm uma incidência relatada de 3,1%-30%,^{41, 42} entretanto, não ocorreram na presente coorte.

Necrose tubular aguda foi registrada no NAPRTCS, em 5,1% nos transplantes pediátricos com doador vivo e em 15,6% nos com doador falecido²⁷ e entre os fatores associados estão idade do receptor inferior a 24 meses e idade do doador abaixo de 2 e acima de 50 anos, enquanto na série atual foi de 6,9% nos com doador vivo e de 37% nos com doador falecido e passou para 75% naqueles com doadores com idade inferior a 5 anos. Além dos casos de trombose vascular e de enxertectomia por sangramento, não houve outros casos de enxerto nunca funcionante nesta série.

As taxas de RA, de 31% nos transplantes com doador vivo e de 40,7% nos com doador falecido, foram similares às relatadas no NAPTRCS em 2010, de 41% e 51% respectivamente,²⁷ e esses episódios de rejeição foram celulares e de grau leve, não ocasionando nenhuma perda de enxerto.

A função renal dos receptores com doador vivo foi significativamente maior do que a verificada nos com doador falecido pediátrico, nos primeiros três meses após o transplante; entretanto, a partir de então, diminuiu, enquanto que a com doador falecido permaneceu constante, sem diferença até o quinto ano. Pape e colaboradores⁴³ já haviam observado melhor depuração da creatinina endógena em receptores pediátricos de doadores pediátricos comparada com a de doadores adultos e que o enxerto dobrou de tamanho nos receptores de rins pediátricos e não se modificou nos com doador mais idoso. Essas observações de não aumento do tamanho e de diminuição da função de rins de adultos em crianças estão de acordo com achados prévios de que, mesmo com máximo volume intravascular, um rim de tamanho adulto transplantado em uma criança pequena não consegue obter mais do que 2/3 do fluxo sanguíneo presente no rim antes da remoção do doador, e que, mesmo com manutenção de ótimo volume intravascular durante os primeiros 6

meses após o transplante, há uma diminuição de 26% na massa renal funcional, a qual acredita-se que seja devida à perfusão subótima do enxerto.⁴⁴ Esses dados foram corroborados em estudo com biópsias seriadas, que demonstrou que rins de adultos transplantados em crianças muito pequenas apresentam mais fibrose intersticial, atrofia tubular e microcalcificações na fase precoce pós-transplante. Além disso, essas crianças pequenas, recebendo rim de tamanho adulto, têm uma TFG absoluta na fase inicial pós-transplante que é similar a da TFG esperada se tivessem os dois rins nativos, mas esses rins não apresentam aumento na TFG absoluta que seria esperado com o crescimento da criança, como observado em crianças maiores.⁴⁵ Portanto, há evidências suportando a presença de lesão tubulointersticial não imunológica irreversível e progressiva devido à prolongada hipoperfusão no rim transplantado, pela diferença de tamanho entre doador e receptor.⁴⁶ E essa hipoperfusão pode ainda ser maior se volume intravascular ótimo não for mantido. Tais observações favorecem a política de se utilizarem doadores pediátricos para receptores jovens, com compatibilidade de tamanho, como já consagrado nos transplantes de outros órgãos e de acordo com a política de alocação de rins utilizada no Rio Grande do Sul desde 2004 e no Brasil a partir de 2009, que destina rins de doadores pediátricos para crianças em lista de espera.⁴⁷

Em conclusão o acesso extraperitoneal é uma técnica válida no transplante renal de crianças com peso inferior a 15 kg, oferecendo boa sobrevida ao paciente e ao enxerto e aceitável taxa de complicações, independentemente do tipo de doador, se vivo ou falecido, ou do tamanho do enxerto, se de adulto ou criança, embora os doadores com idade inferior a 10 anos ainda apresentem resultados inferiores.

REFERÊNCIAS

1. GILLEN, D.L.; STEHMAN-BREEN, C.O.; SMITH, J.M. et al. Survival advantage of pediatric recipients of a first kidney transplant among children awaiting kidney transplantation. **Am J Transplant**, Baltimore, Md, v. 12, p. 2600-2606, 2008.
2. VESTER, U.; OFFNER, G.; HOYER, P.F. et al. End-stage renal failure in children younger than 6 years: renal transplantation is therapy of choice. **Eur J Ped**, Berlin, v. 157, p. 239-242, 1998.
3. MCENERY, P.T.; STABLEIN, D.M.; ARBUS, G. et al. Renal transplantation in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **N Engl J Med**, Waltham, Ma., v. 326, p. 1727-1732, 1992.
4. NEVINS, T.E.; MAUER, S.M. Renal transplantation in infants and small children. **Kidney Int**, Malden, Mass., v. 19, p. 21-24, 1987.
5. MELTER, M.; BRISCOE, D.M. Challenges after pediatric transplantation. **Semin Nephrol**, Philadelphia, Pa, 20, n. 2, p. 199-208, 2000.
6. NAJARIAN, J.S.; FREI, D.J.; MATAS, A.J. et al. Renal transplantation in infants. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 212, p. 353-365, 1990.
7. SALVATIERRA, O.; MILLAN, M.; CONCEPCION, W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. **Semin Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 15, p. 208-217, 2006.
8. SHELDON, C.A.; CHURCHILL, B.M.; KHOURY, A.E. Complications of surgical significance in pediatric renal transplantation. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 27, n. 4, p. 485-490, 1992.
9. ISMAIL, H.; KALICINSKI, P.; DREWNIAC, T. et al. Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children. **Pediatr Transplant**, New York, v. 1, p. 43-47, 1997.
10. SCHWARTZ, G.B.; BRION, L.P.; SPITZER, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, Pa., v. 34, p. 571-590, 1987.
11. LASHLEY, D.B.; BARRY, J.M.; DEMATTOS, A.M. et al. Kidney transplantation in children: a single center experience. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 161, n. 6, p. 1920-1925, 1999.
12. TYDEN, G.; BERG, U.; BOHLIN, A.B. et al. Renal transplantation in children less than two years old. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 63, p. 554-558, 1997.
13. MACDONELL, R.C.; RICHIE, R.E.; JOHNSON, H.K. et al. Transplanting adult kidneys into babies weighing less than 10 kg works. **Transplant Proc**, New York, v. 26, n. 1, p. 81-83, 1994.

14. STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; MORGAN, W.W. et al. A technique for use of adult renal homografts in children. **Surg Gynecol Obstet**, Chicago, Ill., v. 119, p. 106-108, 1964.
15. BRODEHL, J.; OFFNER, G.; PILCHMAYR, R. et al. Kidney transplantation in infants and young children. **Transplant Proc**, New York, v. 18, suppl. 3, p. 8-11, 1986.
16. ROSENTHAL, J.T.; ETTENGER, R.B.; EHRLICH, R.M. et al. Technical factors contributing to successful kidney transplantation in small children. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 144, p. 116-119, 1990.
17. SHAPIRO, R.; SARWAL, MM. Pediatric kidney transplantation. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, Pa., v. 57, n. 2, p. 393-400, 2010.
18. FURNESS, P.D.; HOUSTON, J.B.; GRAMPSAS, S.A. et al. Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 166, p. 1042-1045, 2001.
19. NAHAS, W.C.; MAZZUCCHI, E.; SCAFURI, A.G. et al. Extraperitoneal access for kidney transplantation in children weighing less 20 kg or less. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 164, n. 2, p. 475-478, 2000.
20. SUPABPHOL, A.; FRANCIS, D.M.; MILLER, R.J. et al. Renal transplantation in very young children. **Aust N Z J Surg**, Melbourne, v. 65, n. 9, p. 637-641, 1995.
21. TANABE, K.; TAKAHASHI, K.; KAWAGUCHI, H. et al. Surgical complications of pediatric kidney transplantation: a single center experience with the extraperitoneal technique. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 160, n. 3, pt. 2, p. 1212-1215, 1998.
22. HARMON, W.E.; STABLEIN, D.; ALEXANDER, S.R. et al. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 51, p. 406-412, 1991.
23. HUMAR, A.; REMUCAL, M.; MATAS, A. et al. Kidney transplantation in children younger than 1 year using cyclosporine immunosuppression. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 228, p. 421-428, 1998
24. NEIPP, M.; OFNER, G.; LUCK, R. et al. Kidney transplantation in children weighing less than 15 kg: donor considerations and technical considerations. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 73, p. 409-416, 2002.
25. JOHNSON, R.W.; WEBB, N.J.; LEWIS, M.A. et al. Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: a 10 year study. **Kidney Int**, Malden, Mass., suppl. 53, S72-S76, 1996.

26. TALBOT, D.; ACHILEOS, O.A.; MIRZA, D. et al. Early risk factors in pediatric renal transplantation at a single center. **J Ped Surg**, Philadelphia, Pa., v. 33, n. 9, p. 1396-1398, 1998.
27. NORTH AMERICAN PEDIATRIC RENAL TRIALS AND COLLABORATIVE STUDIES. **2010 Annual Transplant Report**. [S.l.: s.n.], 2010. Disponível em: <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf> Acesso em: 10 abr. 2011.
28. HARMON, W.E.; ALEXANDER, S.R.; TEJANI, A. et al. The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal transplant recipients: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Service. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 54, p. 232-237, 1992.
29. ILDSTAD, S.T.; TOLLERUD, D.J.; NOSEWORTHY, J. et al. The influence of donor age on graft survival in renal transplantation. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 25, p. 134-137, 1990.
30. FINE, R.N. Renal transplantation of the infant and young child and the use of pediatric cadaver kidneys for transplantation in pediatric and adult recipients. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 12, n. 1, p. 1-10, 1988.
31. FILLER, G.; LINDEKE, A.; BOHME, K. et al. Renal transplantation from donors aged < 6 years into children yields equal graft survival when compared to older donors. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 1, n. 2, p. 119-123, 1997.
32. DICK, A.; LERNER, S.M.; BOISSY, A.R. et al. Excellent outcome in infants and small children with thrombophilias undergoing kidney transplantation. **Pediatr Transplant**, New York, v. 9, p. 39-42, 2005.
33. GARCIA, C.D.; BITTENCOURT, V.B.; TUMELERO, A. et al. 300 Pediatric Renal Transplantations: a Single-Center Experience. **Transplant Proc**, New York, v. 38, p. 3454-3455, 2006.
34. ARBUS, G.S.; ROCHON, J.; THOMPSON, D. Survival of cadaveric renal transplant grafts from young donors and in young recipients. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 5, p. 152-157, 1991.
35. BOUHAFS, A.; FASSI-FEHRI, H.; RANCHIN, B. et al. Surgical aspects of kidney transplantation: study of 148 cases. **Ann Urol**, Paris, v. 36, p. 301-309, 2002.
36. VAN LIEBURG, A.F.; DE JONG, M.C.; HOITSMA, A.J. et al. Renal transplantation thrombosis in children. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 30, p. 615-619, 1995.
37. MILLAN, M.T.; SARWALL, M.M.; LEMLEY, K.V. et al. 100% 2-year graft survival can be obtained in high-risk 15-kg or smaller infant recipients of kidney allografts. **Arch Surg**, Chicago, v. 135, p. 1063-1069, 2000.

38. MICKELSON, J.J.; MACNEILY, A.E.; LEBLANC, J. et al. Renal transplantation in children 15kg or less: The British Columbia Children's Hospital Experience. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 176, p. 1797-1800, 2006.
39. SING, A.; STABLEIN, D.; TEJAN, I.A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 63, p. 1263-1267, 1997.
40. HERZ, D.; MCLORIE, G.A.; HAFEZ, A.T. et al. High resolution ultrasound characterization of early allograft hemodynamics in pediatric living related renal transplantation. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 166, p. 1853-1858, 2001.
41. FRENCH, C.G.; ACOTT, P.D.; CROCKER, J.F. et al. Extravesical ureterocystostomy with and without internalized ureteric stents in pediatric renal transplantation. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 5, p. 21-26, 2001.
42. KELLER, H.; NOLDGE, G.; WILMS, H. et al. Incidence, diagnosis and treatment of ureteric stenosis in 1298 renal transplant patients. **Transplant Int**, Oxford, v. 7, p. 253-257, 1994.
43. PAPE, L.; HOPPE, J.; BECKER, T. et al. Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors. **Nephrol Dial Transplant**, Oxford, v. 21, n. 9, p. 2596-2600, 2006.
44. SALVATIERRA, O.; SINGH, T.; SHIFRIN, R. et al. Successful transplantation of adult sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 66, n. 7, p. 819-823, 1998.
45. NAESENS, M.; KAMBHAM, N.; CONCEPCION, W. et al. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. **Am J Transplant**, Copenhagen, v. 7, n. 11, p. 2504-2514, 2007.
46. SALVATIERRA, O.; ALFREY, E.; TANNEY, D.C. et al. Superior outcomes in pediatric renal transplantation. **Arch Surg**, Chicago, Ill., v. 132, n. 8, p. 842-849, 1997.
47. BRASIL. Ministério de Estado da Saúde. **Portaria n. 2600**, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, 2009. Disponível em:
<<http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/99/portaria-2600-aprova-o-regulamento-tecnico-do-sistema-nacional-de-transplante-%5B99-251010-SES-MT%5D.pdf>> Acesso em: 10 abr. 2011.

8 ARTIGO EM INGLÊS

**KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN WEIGHING LESS THAN 15 kg:
EXTRAPERITONEAL SURGICAL ACCESS –
EXPERIENCE WITH 62 TRANSPLANTATIONS**

Kidney transplantation in children weighing less than 15 kg: Extraperitoneal surgical access – experience with 62 transplantations

ABSTRACT

Small children are a challenging group for kidney transplantation. This study analyzes the results of kidney transplantation in children weighing less than 15 kg using the extraperitoneal surgical access.

Methods: A retrospective review of the records of 62 children weighing less than 15 kg was done. The kidney transplantation were performed between 1998 and 2010 using the extraperitoneal access and anastomosis of the renal vessels of donors to the aorta or common iliac artery and to the inferior vena cava or common iliac vein of the recipients. The ureter was anastomosed to the bladder using the *Lich-Grégoir* extravesical technique.

Results: Thirty-two (51.6%) grafts of the 62 transplants were from living donors and 30 (48.4%) from deceased donors, 28 of them pediatric. The mean age at transplantation was 3.7 ± 2.2 years (1 to 12), and the mean weight, 12.3 ± 2.1 kg (5.6 to 14.9), and 10 of them weighed less than 10 kg. In 10 children (16.1%) the transplant was preemptive. Five (8.1%) children presented previous thrombosis of the venous system. At 1 and 5 years, patient survival was 93.2% and 84.2% and graft survival was 85.2% and 72.7%, respectively, and there was no difference between living and deceased donors. The graft function of the living donor was better at 1 and 3 months, but was similar from the 6th month onward. There were 6 vascular complications (4 of them vascular thromboses, 1 laceration and 1 renal artery stenosis) and 2 perirenal collections. Seventeen grafts were lost, 6 due to death, 5 with a functioning graft, 5 due to surgical complications, 3 due to chronic rejection and 3 due to recurrence of the original disease.

Conclusion: The extraperitoneal access is a valid kidney transplantation technique in children weighing less than 15 kg, ensuring good patient and graft survival, and an acceptable rate of complications, independent of source of donor, living or deceased, or size of graft, whether from an adult or from a child.

Key-Words: Extraperitoneal access in kidney transplantation; Pediatric Kidney transplantation, child less than 15 kg.

INTRODUCTION

Kidney transplant is considered the treatment of choice for children with chronic kidney failure, with a higher rate survival than dialysis treatment,¹ better growth and quality of life.^{2, 3} In small children transplantation has additional benefits, such as improved psychomotor development.⁴ However, it presents technical and immunological difficulties, as well as those resulting from the original diseases, such as a higher risk of disease recurrence and the presence of urological alterations that require surgical intervention.⁵

Although there is no precise definition, many authors consider small children as being under 5 years old or weighting less than 15 kg. There is still a lack of definition regarding transplantation in these children, such as age and/or minimum weight,⁶ the approach to be used for graft implantation, whether transperitoneally or extraperitoneally, source of donor, living or deceased, size of donor, adult or pediatric. A further problem is the risk of inferior vena cava thrombosis (IVC thrombosis) that they may present previous transplantation.⁷

Although the results of kidney transplant have improved in recent years, this group of small children is still a surgical challenge, with a higher risk of complications, such as vascular thrombosis, fistula and urinary obstruction, acute tubular necrosis and a never functioning graft.^{8, 9}

The present study aims at assessing the results of the surgical kidney implantation technique using an exclusively extraperitoneal access in a cohort of 62 children weighing less than 15 kg transplanted from 1998 to 2010 and comparing the results obtained with the source of donor, living or deceased, adult or pediatric.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Between December 1998 and December 2010, 62 children weighing less than 15 kg were submitted to kidney transplantation performed by the author and his team at the Kidney Transplant Service at Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA). These cases are 18.5% of the 336 pediatric kidney transplants performed at the Institution during the period of the study.

The study was designed according to the observational model of a retrospective cohort and approved by the Hospital Ethics Committee.

The records were retrospectively reviewed and the pre-transplant data collected were: age, gender, color, original disease, dialysis; time on dialysis, type of dialysis, previous transplant; source of donor, living or deceased, degree of relationship, gender and age; source of the kidney, cross-matching and the human leukocyte antigen (HLA) compatibility. The following information was recorded during and after transplantation: type of immunosuppression; presence of vascular and/or urinary complications, perirenal collections, delayed graft function, serious adverse events and acute rejection episodes; time and cause of loss of graft and death; and re-transplantation.

Loss of the graft was considered the day the patient returned to dialysis or death of the patients. Thus, those who died with a functioning graft were considered as having graft loss in actuarial analysis.

Acute rejection (AR) was defined as the presence of clinical manifestations and/or graft dysfunction confirmed by graft biopsy using the Banff classification.

Delayed graft function was defined by the need to perform dialysis during the first week posttransplant.

Surgical technique

The right iliac fossa was accessed through a modified Gibson incision, in the shape of an inverted "J", which begins at the midline, right above the pubis and extends in a curve to the middle of the distance between the anterosuperior iliac spine and the lateral border of the rectus abdominal muscle, extending in the cephalic direction to the costal margin. The peritoneum was mobilized from the anterolateral and posterior abdominal wall and reflected towards the midline, exposing the psoas muscle and the great vessels. In the cephalic direction, dissection extended to the retrohepatic space and inferiorly to the pelvis, thus creating a compartment in the peritoneum, as wide as necessary to place the graft in a dorsolumbar position. The distal segment of the vena cava and the aorta, together with the right common iliac artery and vein were dissected circularly. The choice of sites for anastomosis depended on the proportion of size between the vessels of the graft and of the recipient, the common iliac vessels, the aorta or inferior vena cava were chosen. The preferential site for venous anastomosis was the junction of the

iliac vein with the inferior vena cava for easier renal vein outflow. Venous control was obtained by the tangential clamping of this junction with a Satinsky clamp, preserving the venous return of the left common iliac vein. The renal vein was shortened sufficiently to avoid redundancy and possible kinking. Venotomy was proportional to the diameter of the renal vein and end-to-side anastomosis was performed, using a continuous suture with 6-0 polypropylene thread. The right common iliac artery was controlled proximally at its source in the aorta and distally before its bifurcation, without interrupting the flow to the left common iliac artery. The renal artery was sectioned in a transversal oblique incision and the arteriotomy in the iliac was performed close to its source enabling the graft to receive flow directly from the aorta. The anastomosis was end-to-side, continuous with 6-0 or 7-0 polypropylene thread. In cases with a pediatric donor, at least one of the sides of the anastomosis was made with separate sutures to be able to grow with the kidney and the child.

The ureter was implanted through a Lich-Grégoir ureterocystostomy. No internal drainage of the ureter was used nor external drainage of the graft room or heparinization.

Statistical analysis

The database was developed using the SPSS 10.0 program (SPSS Inc, Chicago, Illinois). The qualitative variables were expressed as percentage and the quantitative variables as mean and standard deviation. The qualitative variables were compared using the Chi-square test and, for the quantitative variables, the Student *t* test for independent samples was used. Survival analysis using the Kaplan-Meier method was used to estimate differences between the types of donor. Two or more survival curves were compared using the Mantel Chi-square test (log-rank). The P value considered statistically significant was $P < 0.05$ and the confidence interval was 95%.

RESULTS

In the kidney transplant service at ISCMPA from December 1998 to December 2010, 336 pediatric kidney transplants were performed, 62 in children weighing less than 15 kg, operated on by the same team, using the extraperitoneal access.

Recipients

Among the 62 recipients, 38 (61.3%) were male and 55 (88.7%) were white. The mean age was 3.7 ± 2.2 years (1 to 12), and the mean weight, 12.3 ± 2.1 kg (5.6 to 14.9). A 12-year old child with cystinosis had a great deficit of weight and stature, weighing 14.9 kg and measuring 99.8 cm at the time of the transplant, and had been on dialysis for 48 months. Ten children weighed less than 10 kg. Fifty two (83.9%) children were on dialysis and 10 were on conservative treatment of end stage renal disease. The following types of dialysis were used: only peritoneal in 41 (78.8%), peritoneal followed by hemodialysis in 6 (11.5%) and only hemodialysis in 5 (9.6%). The mean time of pre-transplant dialysis was 19.9 ± 21.6 months. One child had been on dialysis since birth and underwent the transplantation when they weighed 5.6 kg at the age of 1 year, because the peritoneal access for dialysis had been lost. Ten (16.1%) children underwent one or more urological surgeries before the transplant, the main ones being a bilateral nephrectomy due to congenital nephrotic syndrome, a left nephrectomy and right cutaneous pyelostomy (in a patient with Prune Belly syndrome) and three bladder enlargements using the colon in patients with posterior urethral valve. Five children had previous venous thrombosis, 4 of them of the inferior vena cava and one external iliac vein and right common vein (table 1).

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of the pediatric recipients (n = 62)

Mean age \pm SD (years)	3.7 \pm 2.2
Mean weight \pm SD (kg)	12.3 \pm 2.1
Male (n - %)	38 (61.3)
White (n - %)	55 (88.7)
Patients on dialysis before transplant (n - %)	52 (83.9)
Mean \pm SD of the time on dialysis before transplant (months)	19.9 \pm 21.6
Type of dialysis (n - %)	
None	10 (16.1)
Peritoneal dialysis	41 (66.1)
Hemodialysis	5 (8.1)
Peritoneal dialysis and hemodialysis	6 (9.7)
Previous urological surgery	10 (16.1)
Previous venous thrombosis	5 (8.1)

SD: standard deviation

The main etiologies of kidney failure were kidney hypoplasia/dysplasia (30.6%), glomerular diseases (22.6%) and vesicoureteral reflux (14.5%) (table 2). Among the glomerular diseases, 3 were segmental and focal glomerulosclerosis (SFGS) and 6 congenital nephrotic syndrome.

Table 2 - Original disease for chronic kidney failure

Diagnosis	Number of children	(%)
Kidney hypoplasia/dysplasia	19	30.6
Glomerular diseases	14	22.6
Vesicoureteral reflux	9	14.5
Hereditary diseases	7	11.3
Obstructive uropathy	5	8.1
Uremic hemolytic syndrome	4	6.4
Others	4	6.4
Total	62	100.0

Among the 4 patients with a preoperative diagnosis of inferior vena cava thrombosis, one weighing 13 kg, with a pervious sub-hepatic segment of the vena cava, received a kidney from an adult deceased donor accommodated in the dorsolumbar position; the long renal vein was anastomosed in the pervious segment and two renal arteries with a Carrel patch were implanted into the aorta. Two children weighing 10 and 14 kg with a pervious external iliac vein and the fourth weighing 13 kg and with a pervious common iliac vein received kidneys from deceased pediatric donors, aged 3, 1 and 1 years old, respectively. The first patient died 7 years after the transplant with a functioning graft and the other three have normal kidney function, with a follow-up of 15, 41 and 52 months. The fifth patient, weighing 14 kg, who had a thrombosis of the external iliac vein and common right vein received his father's kidney implanted in the left common iliac vessels. The graft was lost on the 2nd day postoperatively due to vascular thrombosis. The patient underwent a second kidney transplant from a deceased donor, 50 days later, at 15.5 kg, and has normal renal function at 36 months of follow up. Figure 1 shows the angiotomography of the 13 kg patient, showing the IVC thrombosis and the kidney of a one-year old donor that was implanted in the external iliac vein.

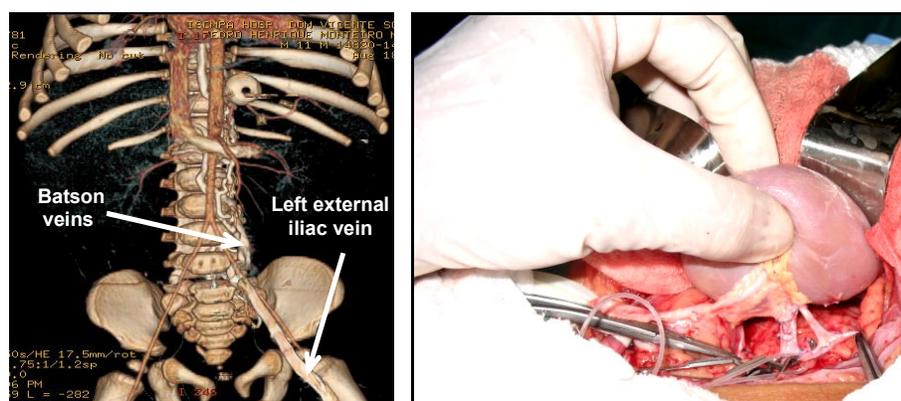


Fig. 1 - Inferior vena cava thrombosis with pervious external iliac vein in which a compatible-sized kidney was implanted (13 kg recipient and 1-year old donor).

Donors

Thirty two (51.6%) transplants were performed with living donor and 30 (48.4%) with deceased donor kidneys. Among the living donors, 14 were fathers, 17 mothers and 1 grandmother, all haploidentical to the recipient. The mean age of the

living donors was 30.7 ± 6.8 years (19-46). Among the 30 kidneys from deceased donors, 28 (93.3%) were less than 18 years old, and 12 (42.8%) of these were from children less than 5 years old, two of them one year old (table 3). The deceased donors had a mean HLA compatibility of 1.2 ± 1.0 with the recipients.

Table 3 - Transplant characteristics

Donor (n - %)	
Living	32 (51.6)
Deceased	30 (48.4)
Mean age of donor \pm SD (years)	
Living	30.7 ± 6.8
Deceased	9.3 ± 9.1
Source of graft (n - %)	
Pediatric	28 (45.2)
Adult	34 (54.8)
Number of transplantation	
First	62 (100)
HLA compatibilities. mean \pm SD	
All patients	2.1 ± 1.3
Living related donor	3.0 ± 0.7
Deceased donor	1.2 ± 1.0

Immunosuppressive therapy

The 30 recipients of a deceased donor graft received induction therapy with IL-2 inhibitors (daclizumab or basiliximab) in 22 (73.3%) and thymoglobuline in 8 (26,7%). Triple prophylactic immunosuppression was used with a calcineurin inhibitor (cyclosporine in 3 and tacrolimus in 27 children), antiproliferative (mofetil or sodium mycophenolate in all) and prednisone.

In 15 of the 32 transplants from a living donor, the triple scheme was used, comprising calcineurin inhibitor (cyclosporine in 7 and tacrolimus in 8 children), antiproliferative (azathioprine in 2 and mofetil or sodium mycophenolate in 13) and prednisone. In 17 was used the double protocol without prednisone, including tacrolimus in all plus mofetil or sodium mycophenolate in 16 and sirolimus in one

child with hemolytic uremic syndrome. Twenty nine out 32 children received IL-2 inhibitor induction therapy (daclizumab or basiliximab) beginning in December 1999.

Initial functioning of the kidney graft

As to initial graft function, 12 (21.4%) of 56 children had acute tubular necrosis (ATN). Ten received a deceased donor kidney and 2 a living donor kidney. Five grafts did not function (8.1%), 4 were lost because of vascular thrombosis and one was removed due to laceration of the renal artery during reintervention for a perirenal hematoma. One was lost due to early death. There were no other causes of non-functioning graft.

A statistically significant difference was observed when comparing the children with or without immediate renal function as to pre-transplant weight. The mean weight of the children who had a diagnosis of DGF or a non-functioning graft was 11.2 ± 2.4 kg vs. 12.7 ± 1.9 kg for the children who presented immediate renal function ($P = 0.01$).

Of the 10 children whose weight was below or equal to 10 kg, one received a kidney one from a living donor and 9 from deceased pediatric donor, with a mean age of 7.1 years (2 to 15). Six developed DGF and one died prematurely.

Surgical complications

The surgical complications were divided into vascular, urinary and fluid collections. There were a total of 8 complications in 6 (9.7%) patients, a rate of 0.1/patient. Six complications were classified as vascular, 3 of them renal artery thrombosis, one renal vein thrombosis and a laceration of the renal artery, all of them occurring early and leading to loss of the graft. A renal artery stenosis occurred 3 months posttransplant, manifested by hypertension and worsening renal function. It was treated by an angioplasty with a stent. There were no urological complications. Two fluid collections developed, one post-graftectomy lymphocele due to thrombosis of the renal artery that required surgical drainage, and a perirenal hematoma on the 12th day postoperatively. During surgical drainage, the renal artery at the anastomosis was lacerated and the bleeding resulted in graftectomy (table 4).

Table 4 - Complications of kidney transplant surgery with extraperitoneal implant (n = 62)

Type of complication	N (%)
Vascular	
Renal artery thrombosis	3 (4.8)
Renal vein thrombosis	1 (1.6)
Laceration of the renal artery	1 (1.6)
Renal artery stenosis	1 (1.6)
Fluid collections	
Lymphocele	1 (1.6)
Perirenal hematoma	1 (1.6)

The first case of vascular thrombosis occurred in a 3 years old child weighing 13 kg, who received the father's kidney and on the 8th day postoperatively, with normal kidney function, he presented an episode of hypotension and lost the graft because of renal vein thrombosis. He received a second transplant 23 months later, from a deceased donor. He has been followed for 114 months and has normal renal function.

The second case, a 4 years old child weighing 14 kg, with external iliac vein and common right thrombosis received the father's kidney which was implanted in the left iliac fossa. He did not present diuresis when he arrived in the intensive care unit, a Doppler ultrasound was performed showing no flow in the graft. At re-intervention the vessels were pervious and the kidney had a pale aspect. On the 2nd day postoperatively, another Doppler ultrasound showed the absence of flow and exploration confirmed thrombosis of the renal artery leading to a graftectomy. Postoperatively he developed a large lymphocele in the implant room, which was drained surgically. He had a second transplant 50 days later, from a deceased donor, and he has been followed with a normal kidney function for 151 months.

The third case, a 3 years old child and weighing 14 kg, received a graft from a one year old deceased donor weighing 9 kg. The cold ischemia time of 23 hours. On the 2nd day postoperatively diuresis decreased and serum creatinine increased. The

Doppler ultrasound showed diminished intrarenal flow and angiotomography confirmed renal artery thrombosis leading to graftectomy. Thrombophilia (raised Factor VIII) was diagnosed later. A second transplant was performed two months later from a deceased donor, and he has normal renal function at 38 months follow up.

The fourth case, a 3 years child weighing 12 kg, received the kidney from a 4 years old deceased weighing 12 kg. The child did well until the 13th day postoperatively, when diuresis suddenly diminished and serum creatinine increased. The Doppler ultrasound showed absence of flow in the graft. At re-intervention there was renal artery thrombosis and the graft was removed. He has been on dialysis for 12 months in another state and he is on the kidney transplant waiting list.

A fifth case, 4 years old child with 13 kg, received his father's kidney and the polar and posterior segments did not perfuse adequately. Eight hours later, the Doppler ultrasound suggested renal vein thrombosis with normal arterial flow. At re-intervention, the anastomosis were pervious with moderate stenosis of the common iliac vein. The vein was reanastomosed further up in the common iliac vein and the kidney was pink at the end of the procedure. It was anticoagulated with heparin and, on the 12th day postoperatively, a bulky perirenal hematoma developed. When the anastomoses were examined, the angle of the arterial anastomosis had ruptured. It was difficult to control bleeding and it was decided to remove the graft. The child developed coagulopathy refractory to treatment and died from septicemia and multisystem organ failure 14 days after the graftectomy.

No differences were found regarding rate of surgical complications when the source of donor (living or deceased) or size of the donated kidney (adult or pediatric) were compared ($P = 0.75$ and $P = 0.89$). None of the 10 recipients who weighed less than or equal to 10 kg pretransplant developed surgical complications, however the mean weight of the children with and without surgical complications was similar, 13.0 kg vs. 12.2 kg, respectively ($P = 0.37$).

Survival of the graft and the patient

The estimated patients survival was 93.2%, 90.8% and 84.2% at 1, 3 and 5 years respectively, and that of the graft survival was 85.2%, 78.4%, and 72.7% at the same periods.

The patient survival with living donor at 1 and 5 years was 93.4% and 79.8%, and with a deceased donor 93.0% and 93.0% ($P = 0.90$), at the same periods.

Graft survival with a living donor at 1 and 5 years, was 84.1% and 68.5%, and with a deceased donor it was 86.7% and 80.9% ($P = 0.89$) (figure 2).

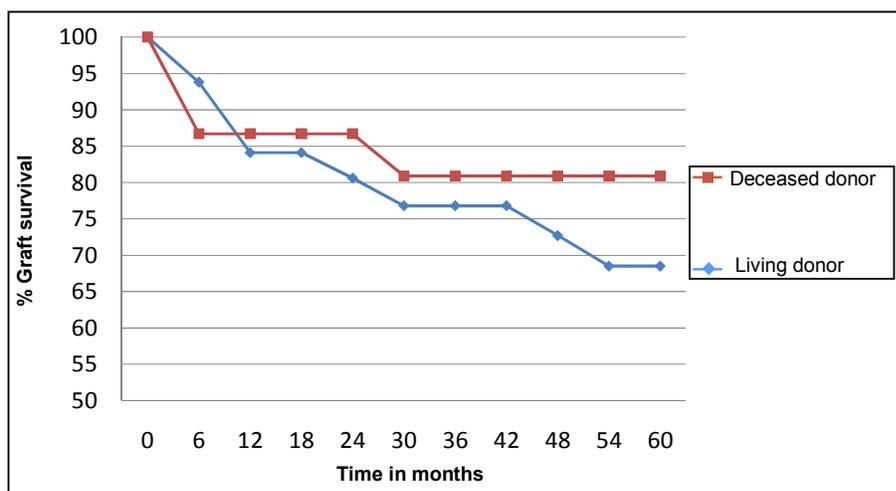


Fig. 2 - Estimated survival of graft from living donor and deceased donor using the Kaplan-Meier method.

When children were classified into two groups based on pretransplant weight (less than the mean ($n = 26$) and more than the mean ($n = 36$); mean = 12.3 kg), there was no significant difference in graft survival ($P = 0,16$) and patient survival on comparing both groups ($P = 0.40$).

When the results are compared using a deceased donor more ($n = 12$) and less ($n = 18$) than 10 years old, it was observed that patient survival at 1 and 5 years was 100% and 100% in the case of donors more than 10 years old ($P = 0,53$), and graft survival, during the same period, was 100% and 100% in those with donors more than 10 years old and 77.8% and 68.1% in those with donors less than 10 years old ($P = 0.13$).

Seventeen (27.4%) out of 62 children presented graft loss during the study follow up of 6 to 162 months (summary table 1). Six patients lost the graft by death, 5 early from surgical complications, in 3 losses were due to recurrence of the original disease, due to hemolytic-uremic syndrome, IgA nephropathy and segmental and focal glomerulonephritis, respectively 7, 24 and 29 months after the transplantation. Three children had graft loss due to chronic rejection 27, 68 and 128 months after

transplantation; in one case, the parents did not comply with the immunosuppressive treatment. Of the 11 children who presented graft loss, 6 were re-transplanted, 5 from a deceased donor, all of them have a functioning graft. They weighed more than 15 kg at the time of the second transplant and did not enter in this study. Other 2 died, one a few days after the graft was removed due to technical complications and the other six months after returning to dialysis due to complications of hypertension. Three are on a dialysis program and on a waiting list for retransplantation.

Summary Table 1 - Causes of graft loss and post-loss outcome (n = 17)

Cause	N	%	Outcome		
			Death	Retransplantation	Waiting list
Death with a functioning graft	5	29.4	5	0	0
Death during the immediately postoperative period	1	5.9	1	0	0
Surgical complications	5	29.4	1	3	1
Chronic rejection	3	17.6	0	2	1
Recurrence of the original disease	3	17.6	1	1	1
Total	17	100.0	8	6	3

Eight (12.9%) children died during the follow up period, 5 with a functioning graft, one died early, and two died after loss of the graft. Three deaths occurred during the first month, one child suffered anaphylactic shock, probably caused by the anesthetics, during the implant which was not finalized and it died 2 days later; another died 14 days after retrieval of the graft due to coagulopathy and multiple systems failure; and the third, at 19 months of age with good kidney function died from adenoviral pneumonia, 29 days after transplantation. One death in the 7th month posttransplant resulted from military tuberculosis in a child with a recurrence of SFGS and preserved kidney function. Four deaths occurred at a later time: one child that had lost the graft due to recurrence of IgA nephropathy in 24 months, having been on dialysis for 6 months, had brain death due to complications of hypertension, and became a liver donor; another died 43 days later due to a Wilms tumor in a native

kidney; a third child, with mitochondriopathy, died 51 months posttransplant from a degenerative muscle disease due to progression of the original disease; and the last died 84 months after transplantation due to complications of diabetes.

Kidney function

Posttransplant kidney function was assessed by the estimated glomerular filtration rate (GFR), using the formula of Schwartz ($0.55 \times \text{height (cm)}/\text{serum creatinine (mg/dL)}$).¹⁰ The mean GFR in month 1 was 87.3 ± 27.6 mL/min/1.73m². In months 3, 6, 12, 24, 36 and 60 the means were, respectively, 83.4 ± 32.1 ; 81.2 ± 27.3 ; 76.1 ± 21.9 ; 75.0 ± 21.7 ; 73.4 ± 20.3 and 68.0 ± 16.6 in mL/min/1.73m² (figure 3).

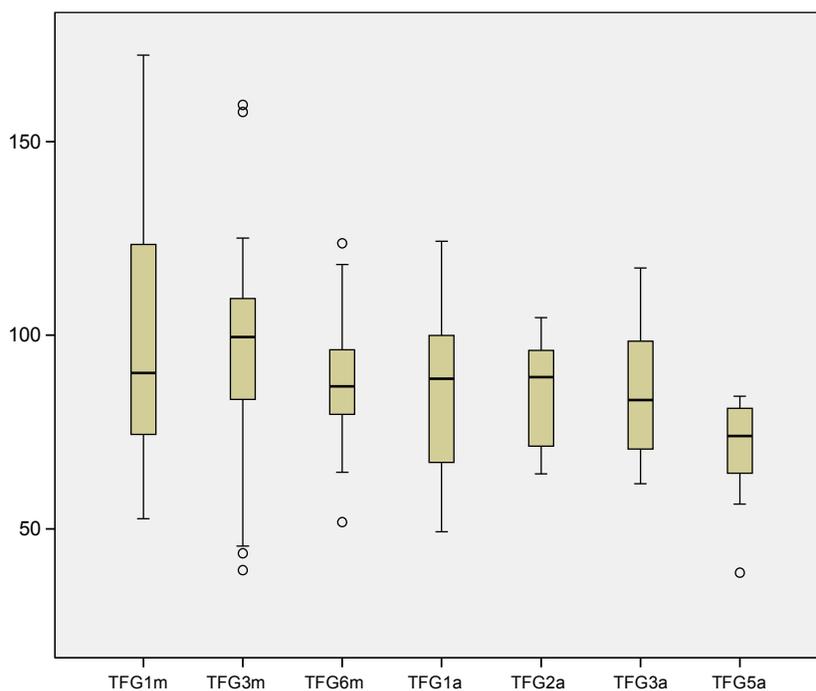


Fig. 3 - Box-plot representing the median and confidence interval for the glomerular filtration rate (GFR) estimated using the Schwartz formula for 1, 3 and 6 months and 1, 2, 3 and 5 years.

Analyzing kidney function, comparing the transplants with adult and pediatric donors, it is observed that in the former, the GFR in mL/min/1.73m² was significantly better at 1 (96.7 vs. 75.4 ; $P = 0.01$) and 3 (95.8 vs. 70.4 ; $P = 0.006$) months

posttransplant, and was not different at 6 months (83.5 vs. 78.3; $P = 0.53$) and at 1 year (76.5 vs. 75.3; $P = 0.82$) and 5 years (67.7 vs. 68.9; $P = 0.88$) posttransplant. It should be observed that the GFR was significantly diminished in transplants with an adult donor and was not modified with the pediatric donor.

Acute rejection episodes

Of the 56 patients assessed for over 1 month, 42 did not present AR episodes (75.0%) and 14 (25.0%) had 1 to 3 episodes. Ten patients had 1 episode, 2 had 2 episodes, and another 2 had 3 episodes. The 20 (35.7%) episodes of AR were confirmed by biopsy and classified by the Banff's criterion as *borderline* (3), grade 1A (14) and grade 1B (3) and all were reverted with pulse steroid therapy. There was no difference in the incidence of AR in transplants with a living donor (9/29 = 31.0%) and deceased donor (11/27 = 40.7%) ($P = 0.93$).

Histological evidence of chronic nephropathy of the graft was obtained in 13 patients, 4 of them grade I, 6 grade II and 3 grade III. Three of these children later lost the graft.

Posttransplant neoplasia

Two children (3.2%) developed a neoplasm after kidney transplantation, both with a Wilms tumor in a native kidney. A 2-year old boy with a probable diagnosis of pre-transplant reflux nephropathy, who received his mother's kidney, developed the tumor 36 months after transplant and died within 8 months, despite the treatment. On histological reassessment, the diagnosis was diffuse mesangial sclerosis. The second one, a 3 years old child, had a planned nephrectomy of the native kidneys to be performed after transplantation but she developed Wilms tumor one month after transplant and underwent a bilateral nephrectomy followed by chemotherapy. The child is in remission with preserved renal function at 56-month follow up.

DISCUSSION

There is no uniformity between transplant centers about the minimum weight and/or age limit to perform the procedure, and also concerning the use of a transperitoneal or extraperitoneal access in small children.^{11, 12, 13} A few teams consider the lower limits to be age between 12 and 24 months and/or weight 10 kg, but there are centers specialized in transplanting infants that set the limit as 6 months

or 5 to 6 kg.⁶ The criterion established at the Kidney Transplant Service of the ISCMPA, from 1990 on, was to wait until the child reached 10 kg. However, if the child does not grow or has no tolerance, or presents complications from peritoneal dialysis, the procedure is done beginning at 5 to 6 kg.

As to the graft placement technique, traditionally, since the description by Starzl in 1964,¹⁴ most centers have preferred the transperitoneal access in children weighing less than 20 kg,¹⁵ while for others, when the child weighs from 10 to 15 kg, the approach depends on the discrepancy in size between the graft and the recipient.¹⁶ In a recent publication, gathering the experience of two North-American centers, the authors recommended extraperitoneal approach and anastomosis in the external iliac vessels in children weighing more than 30 kg, similar to adults. In those weighing less than 10 kg, the approach should be transperitoneal with anastomosis in the aorta and vena cava. For children weighing between 10 and 30 kg, they suggested that the implantation be performed in the common iliac artery and vein, transperitoneally or extraperitoneally, according to the surgeon's preference.¹⁷ At our Service, as in a growing number of transplant centers in the last 20 years,^{5, 18-21} it was decided that all transplants, independent of recipient and donor age or weight, should be performed by extraperitoneal approach. This technique may cause more problems because it involves the difficulty of exposing the surgical field and little room to place the graft when there is a great difference in size between the recipient and the donor.^{8, 12} However, the advantages may be considered greater, since it preserves the peritoneal cavity, limiting potential gastrointestinal complications, it allows isolating possible surgical complications in the retroperitoneum, such as urine leakage, and enables performing early peritoneal dialysis, if necessary.^{11, 20, 21} The real weight limit for the extraperitoneal placement of the graft remains to be seen, since of the ten transplants performed in children weighing less than 10 kg at the institution, pediatric deceased donors were used for nine, with a mean age of 7.1, without a great difference in size. This strategy limits the main complications involved in using large kidneys, which are the difference in proportion between the caliber of donor and recipient renal vessels, and the sequestration of a significant amount of intravascular volume of the recipient by the graft.²²

Transplant results in small children have improved in recent years and are now equivalent to those achieved in older children and adults. One of the decisive factors for the success of the procedure was donor selection for the

transplant. Most authors suggest that the best option is a living donor,²³ followed by an adult-sized deceased donor,²⁴ and the last choice would be a pediatric donor, preferably more than 6 years old and, if possible, more than 10 years old.^{3, 22, 25, 26} The optimal donor age was defined by the North American Pediatric Renal Transplants and Collaborative Studies (NAPTRCS)²⁷ as 20 -25 years, the adult-sized kidney being preferred because it offers a greater renal mass and is surgically less complex.²⁸ The main exception would be a potential recipient with a thrombosed inferior vena cava, which would require a small kidney, as in three of the four cases at the Institution, where kidneys of donors aged 1 to 3 years old were used successfully.

However, in this series, a deceased donor was used in 48.4% of the transplants, and 33.3% of them were under the age of 5 years, while in NAPTRCS, since 2003, the rate has been lower than 10%.²⁷ Five-year survival of the patient and the graft with a deceased donor (93.0% and 80.9%) was at least similar to that achieved with a living donor (79.8% and 68.5%). It is interesting to note that pediatric kidneys were used in 93.3% of the transplants with a deceased donor, but, when results were compared with deceased donors over and under 10 years of age, although there was no significant difference, the five-year survival of the patient (100% vs. 87.8%) and of the graft (100% vs. 68.1%) tended to be lower in the pediatric donors under the age of 10 years, as shown by other groups^{24, 29, 30} and similar to those obtained with a living donor at the Institution. The promising results with a pediatric deceased donor agree with recent studies that show a great adaptive capacity of these kidneys, growing in size and improving their function over time, keeping up with the increasing metabolic requirements of the transplanted child.³¹

Some peculiarities of recipients in this age group may influence the results of transplantation in several ways, especially the prior presence of thrombosis in the venous system, which occurred in 8.1% of the cases in this series, and is associated with the use of central venous catheters and previous hypercoagulable states, such as nephrotic syndrome;³² obstructive uropathy requiring surgical corrections before transplantation, such as vesical enlargement performed in 4.8% of the recipients, technically rendering transplantation more difficult; the underlying(primary) disease with a risk of recurrence, in the cases of SFGS, hemolytic uremic syndrome or other glomerulopathies, observed in 16.1%; and the risk of developing Wilms tumor in the cases of congenital nephrotic syndrome from mesangial sclerosis, observed in 3.2%

of the recipients; also, the natural evolution of some diseases, such as mitochondriopathies, or the risk of viruses which occur at that age, such as adenoviral pneumonia. These situations were directly responsible for 3 deaths (mitochondriopathy, adenoviral pneumonia and Wilms tumor) and for 4 graft losses, 3 of them due to recurrence of the original disease and one case of vascular thrombosis in a child with prior thrombosis of the venous system. And, as reported in NAPTRCS²⁷ – 2010, the main causes of graft loss were the techniques in 5, death with a functioning graft in 5, chronic rejection in 3 and the recurrence of the original disease in 3 others.

The best results are obtained by performing transplant before the patient begins dialysis, which occurs in 24.4% of children in the United States.²⁷ At our center this rate was 16.1%. The most children were transplanted after an average period of 19.9 months on dialysis. They needed wait for a compatible donor be investigated, to correct urological, metabolic, nutritional or orthopedic problems, or until they became big enough and had an adequate weight for the procedure,³³ although a long waiting time is associated with increased morbidity and mortality.

There are reports that kidney transplantation in children under the age of 5 years is associated with a considerable number of surgical complications, often leading to technical failures and worse results.^{3, 34} Vascular complications are most severe and most frequent in children, with an incidence of 4% to 18%.^{35, 36} The rates of vascular thrombosis in children from 2 to 5 years are 3.4% with a living donor and 5.5% with a deceased donor and, when they occur, they lead to loss of the graft in practically 100% of the cases.²⁷ At four centers reporting transplant results in children under 15 kg, the rate varied from 0% to 6.9%,^{18, 24, 37, 38} similar to that observed in this series, 6.5%. It should be mentioned that in two of the 4 cases, with a living donor and normal kidney function, the thromboses appeared after the first week, possibly as a result of inadequate graft perfusion. Vascular thromboses can be prevented by investigating the state of hypercoagulability,³⁹ by maximal shortening of graft vessels,³⁷ by using Doppler ultrasound in the operating room⁴⁰ and by prolonged hyperhydration.³⁷ Urological complications, mainly ureteral obstructions and urinary fistula, still have a reported incidence of 3.1%-30%,^{41, 42} but they did not occur in this cohort.

Acute tubular necrosis was recorded in NAPRTCS, in 5.1% of the pediatric transplants with a living donor and in 15.6% in those with a deceased donor,²⁷ and among the associated factors are recipient age less than 24 months and donor age more than 2 and less than 50 years, while in the current series it was 6.9% in those with a living donor and 37% in those with a deceased donor, and it became 75% in those with donors below the age of 5 years. Except for the cases of vascular thrombosis and graftectomy due to bleeding, there were no other cases of a graft that never functioned in this series.

The AR rates, 31% in living donor transplants and 40.7% in those with a deceased donor, were similar to those reported in NAPTRCS in 2010, 41% and 51% respectively;²⁷ and these rejection episodes were cellular and mild, and did not cause any graft loss.

The kidney function of living donor recipients was significantly greater than that found in the case of pediatric deceased donors, in the first three months after transplantation; however, from then on, it went down, while with a deceased donor it remained constant, with no difference until the fifth year. Pape et cols⁴³ had already observed improved clearance of endogenous creatinine in pediatric recipients of pediatric donors, compared to adult donors, and that the graft doubled in size in the pediatric kidney recipients, and did not change when the donor was older. These observations showing no increased size and reduced function of adult kidneys in children agree with the previous findings that, even with a maximal intravascular volume, an adult-sized kidney transplanted to a small child does not manage to obtain more than 2/3 of the blood flow present in the kidney before the donor is removed, and that, even maintaining an optimum intravascular volume during the first 6 months after transplantation, there is a 26% reduction in the functional kidney mass, believed to be due to the sub-optimal graft perfusion.⁴⁴ These data were corroborated in a study with serial biopsies, which showed that adult kidneys transplanted to very small children present more interstitial fibrosis, tubular atrophy and microcalcifications in the early posttransplantation phase. Besides, these small children who receive an adult kidney have an absolute GFR in the initial posttransplantation phase which is similar to the GFR expected if they had the two native kidneys, but these kidneys do not present an increased absolute GFR which would be expected with the growth of the child, as seen in larger children.⁴⁵ Thus, there is evidence supporting the presence of an irreversible and progressive non-

immunological tubulointerstitial lesion due to prolonged hypoperfusion in the transplanted kidney, because of the difference in size between donor and recipient.⁴⁶ This hypoperfusion may be even greater if an optimal intravascular volume is not maintained. These observations favor the policy of using pediatric donors for young recipients, with a compatible size, as already widely accepted in other organs transplants. According to the kidney allocation policy used in the state of Rio Grande do Sul since 2004, and in other States of Brazil since 2009, which gives the kidneys of pediatric donors to children on the waiting list.⁴⁷

Concluding, the extraperitoneal access is a valid technique in kidney transplant in children weighing less than 15 kg. It offers good patient and graft survival and an acceptable rate of complications, independent of type of donor, whether living or deceased, or size of graft, if from an adult or a child, although donors under the age of 10 years still present worse results.

REFERENCES

1. GILLEN, D.L.; STEHMAN-BREEN, C.O.; SMITH, J.M. et al. Survival advantage of pediatric recipients of a first kidney transplant among children awaiting kidney transplantation. **Am J Transplant**, Baltimore, Md, v. 12, p. 2600-2606, 2008.
2. VESTER, U.; OFFNER, G.; HOYER, P.F. et al. End-stage renal failure in children younger than 6 years: renal transplantation is therapy of choice. **Eur J Ped**, Berlin, v. 157, p. 239-242, 1998.
3. MCENERY, P.T.; STABLEIN, D.M.; ARBUS, G. et al. Renal transplantation in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **N Engl J Med**, Waltham, Ma., v. 326, p. 1727-1732, 1992.
4. NEVINS, T.E.; MAUER, S.M. Renal transplantation in infants and small children. **Kidney Int**, Malden, Mass., v. 19, p. 21-24, 1987.
5. MELTER, M.; BRISCOE, D.M. Challenges after pediatric transplantation. **Semin Nephrol**, Philadelphia, Pa, 20, n. 2, p. 199-208, 2000.
6. NAJARIAN, J.S.; FREI, D.J.; MATAS, A.J. et al. Renal transplantation in infants. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 212, p. 353-365, 1990.
7. SALVATIERRA, O.; MILLAN, M.; CONCEPCION, W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. **Semin Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 15, p. 208-217, 2006.
8. SHELDON, C.A.; CHURCHILL, B.M.; KHOURY, A.E. Complications of surgical significance in pediatric renal transplantation. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 27, n. 4, p. 485-490, 1992.
9. ISMAIL, H.; KALICINSKI, P.; DREWNIAC, T. et al. Primary vascular thrombosis after renal transplantation in children. **Pediatr Transplant**, New York, v. 1, p. 43-47, 1997.
10. SCHWARTZ, G.B.; BRION, L.P.; SPITZER, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, Pa., v. 34, p. 571-590, 1987.
11. LASHLEY, D.B.; BARRY, J.M.; DEMATTOS, A.M. et al. Kidney transplantation in children: a single center experience. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 161, n. 6, p. 1920-1925, 1999.
12. TYDEN, G.; BERG, U.; BOHLIN, A.B. et al. Renal transplantation in children less than two years old. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 63, p. 554-558, 1997.
13. MACDONELL, R.C.; RICHIE, R.E.; JOHNSON, H.K. et al. Transplanting adult kidneys into babies weighing less than 10 kg works. **Transplant Proc**, New York, v. 26, n. 1, p. 81-83, 1994.

14. STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; MORGAN, W.W. et al. A technique for use of adult renal homografts in children. **Surg Gynecol Obstet**, Chicago, Ill., v. 119, p. 106-108, 1964.
15. BRODEHL, J.; OFFNER, G.; PILCHMAYR, R. et al. Kidney transplantation in infants and young children. **Transplant Proc**, New York, v. 18, suppl. 3, p. 8-11, 1986.
16. ROSENTHAL, J.T.; ETTENGER, R.B.; EHRLICH, R.M. et al. Technical factors contributing to successful kidney transplantation in small children. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 144, p. 116-119, 1990.
17. SHAPIRO, R.; SARWAL, MM. Pediatric kidney transplantation. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, Pa., v. 57, n. 2, p. 393-400, 2010.
18. FURNESS, P.D.; HOUSTON, J.B.; GRAMPSAS, S.A. et al. Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 166, p. 1042-1045, 2001.
19. NAHAS, W.C.; MAZZUCCHI, E.; SCAFURI, A.G. et al. Extraperitoneal access for kidney transplantation in children weighing less 20 kg or less. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 164, n. 2, p. 475-478, 2000.
20. SUPABPHOL, A.; FRANCIS, D.M.; MILLER, R.J. et al. Renal transplantation in very young children. **Aust N Z J Surg**, Melbourne, v. 65, n. 9, p. 637-641, 1995.
21. TANABE, K.; TAKAHASHI, K.; KAWAGUCHI, H. et al. Surgical complications of pediatric kidney transplantation: a single center experience with the extraperitoneal technique. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 160, n. 3, pt. 2, p. 1212-1215, 1998.
22. HARMON, W.E.; STABLEIN, D.; ALEXANDER, S.R. et al. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 51, p. 406-412, 1991.
23. HUMAR, A.; REMUCAL, M.; MATAS, A. et al. Kidney transplantation in children younger than 1 year using cyclosporine immunosuppression. **Ann Surg**, Philadelphia, Pa., v. 228, p. 421-428, 1998
24. NEIPP, M.; OFNER, G.; LUCK, R. et al. Kidney transplantation in children weighing less than 15 kg: donor considerations and technical considerations. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 73, p. 409-416, 2002.
25. JOHNSON, R.W.; WEBB, N.J.; LEWIS, M.A. et al. Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: a 10 year study. **Kidney Int**, Malden, Mass., suppl. 53, S72-S76, 1996.

26. TALBOT, D.; ACHILEOS, O.A.; MIRZA, D. et al. Early risk factors in pediatric renal transplantation at a single center. **J Ped Surg**, Philadelphia, Pa., v. 33, n. 9, p. 1396-1398, 1998.
27. NORTH AMERICAN PEDIATRIC RENAL TRIALS AND COLLABORATIVE STUDIES. **2010 Annual Transplant Report**. [S.l.: s.n.], 2010. Disponível em: <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf> Acesso em: 10 abr. 2011.
28. HARMON, W.E.; ALEXANDER, S.R.; TEJANI, A. et al. The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal transplant recipients: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Service. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 54, p. 232-237, 1992.
29. ILDSTAD, S.T.; TOLLERUD, D.J.; NOSEWORTHY, J. et al. The influence of donor age on graft survival in renal transplantation. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 25, p. 134-137, 1990.
30. FINE, R.N. Renal transplantation of the infant and young child and the use of pediatric cadaver kidneys for transplantation in pediatric and adult recipients. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 12, n. 1, p. 1-10, 1988.
31. FILLER, G.; LINDEKE, A.; BOHME, K. et al. Renal transplantation from donors aged < 6 years into children yields equal graft survival when compared to older donors. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 1, n. 2, p. 119-123, 1997.
32. DICK, A.; LERNER, S.M.; BOISSY, A.R. et al. Excellent outcome in infants and small children with thrombophilias undergoing kidney transplantation. **Pediatr Transplant**, New York, v. 9, p. 39-42, 2005.
33. GARCIA, C.D.; BITTENCOURT, V.B.; TUMELERO, A. et al. 300 Pediatric Renal Transplantations: a Single-Center Experience. **Transplant Proc**, New York, v. 38, p. 3454-3455, 2006.
34. ARBUS, G.S.; ROCHON, J.; THOMPSON, D. Survival of cadaveric renal transplant grafts from young donors and in young recipients. **Pediatr Nephrol**, Berlin, v. 5, p. 152-157, 1991.
35. BOUHAFES, A.; FASSI-FEHRI, H.; RANCHIN, B. et al. Surgical aspects of kidney transplantation: study of 148 cases. **Ann Urol**, Paris, v. 36, p. 301-309, 2002.
36. VAN LIEBURG, A.F.; DE JONG, M.C.; HOITSMA, A.J. et al. Renal transplantation thrombosis in children. **J Pediatr Surg**, Philadelphia, Pa., v. 30, p. 615-619, 1995.
37. MILLAN, M.T.; SARWALL, M.M.; LEMLEY, K.V. et al. 100% 2-year graft survival can be obtained in high-risk 15-kg or smaller infant recipients of kidney allografts. **Arch Surg**, Chicago, v. 135, p. 1063-1069, 2000.

38. MICKELSON, J.J.; MACNEILY, A.E.; LEBLANC, J. et al. Renal transplantation in children 15kg or less: The British Columbia Children's Hospital Experience. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 176, p. 1797-1800, 2006.
39. SING, A.; STABLEIN, D.; TEJAN, I.A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 63, p. 1263-1267, 1997.
40. HERZ, D.; MCLORIE, G.A.; HAFEZ, A.T. et al. High resolution ultrasound characterization of early allograft hemodynamics in pediatric living related renal transplantation. **J Urol**, Baltimore, Md., v. 166, p. 1853-1858, 2001.
41. FRENCH, C.G.; ACOTT, P.D.; CROCKER, J.F. et al. Extravesical ureterocystostomy with and without internalized ureteric stents in pediatric renal transplantation. **Pediatr Transplant**, Copenhagen, v. 5, p. 21-26, 2001.
42. KELLER, H.; NOLDGE, G.; WILMS, H. et al. Incidence, diagnosis and treatment of ureteric stenosis in 1298 renal transplant patients. **Transplant Int**, Oxford, v. 7, p. 253-257, 1994.
43. PAPE, L.; HOPPE, J.; BECKER, T. et al. Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors. **Nephrol Dial Transplant**, Oxford, v. 21, n. 9, p. 2596-2600, 2006.
44. SALVATIERRA, O.; SINGH, T.; SHIFRIN, R. et al. Successful transplantation of adult sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. **Transplantation**, Baltimore, Md., v. 66, n. 7, p. 819-823, 1998.
45. NAESENS, M.; KAMBHAM, N.; CONCEPCION, W. et al. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. **Am J Transplant**, Copenhagen, v. 7, n. 11, p. 2504-2514, 2007.
46. SALVATIERRA, O.; ALFREY, E.; TANNEY, D.C. et al. Superior outcomes in pediatric renal transplantation. **Arch Surg**, Chicago, Ill., v. 132, n. 8, p. 842-849, 1997.
47. BRASIL. Ministério de Estado da Saúde. **Portaria n. 2600**, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, 2009. Disponível em:
<<http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/99/portaria-2600-aprova-o-regulamento-tecnico-do-sistema-nacional-de-transplante-%5B99-251010-SES-MT%5D.pdf>> Acesso em: 10 abr. 2011.