

Resultados do Transplante Renal ABO Incompatível: A Experiência de um Centro

Rita Oliveira^{1*} , Marco Sampaio¹ , Manlio Falavigna¹ , Daniela Henriques Cardoso¹ , José Luís Sousa¹ ,
Jorge Malheiro² , Manuela Almeida² , Maria La Salete Martins² , Marika Bini Antunes¹ 

1. Centro Hospitalar Universitário do Porto  – Serviço de Hematologia Clínica – Porto – Portugal. 2. Centro Hospitalar Universitário do Porto  – Serviço de Nefrologia – Porto – Portugal.

*Autora correspondente: anarita_oliver@hotmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Dec. 28, 2022 | Aceito: Jan. 31, 2023

Como citar: Oliveira R, Sampaio M, Falavigna M, Cardoso DH, Sousa JL, Malheiro J, Almeida M, Martins MLS, Antunes MB. Resultados do Transplante Renal ABO Incompatível: A Experiência de um Centro. BJT. 2023.26 (01):e0923. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.492_PORT

RESUMO

Introdução: O transplante renal (TR) é o tratamento de eleição dos doentes com doença renal terminal. A escassez de órgãos continua a ser uma limitação importante, dado o número crescente de doentes a aguardar transplante, levando à adoção de diferentes estratégias para aumentar o número de doadores, tal como o TR ABO incompatível (ABOi) de doador vivo. Neste estudo unicêntrico, avaliamos retrospectivamente todos os pares doador/receptor propostos para TR ABOi desde a implementação do programa de transplante no nosso hospital em 2014. **Métodos:** Entre novembro de 2014 e março de 2022, foram realizados 609 TR de doador cadáver e 223 TR de doador vivo. Setenta e um pares doador/receptor foram propostos para TR ABOi e avaliados para grupo ABO/Rh, teste de Coombs, genotipagem de alta resolução de antígeno leucocitário humano (HLA) tipo I (A, B, C) e II (DR), titulação de isoaglutininas receptor/doador e anticorpos HLA. Receptores com títulos de isoaglutininas da classe G (IgG) e/ou M (IgM) > 1:512 e/ou aloanticorpos HLA doador específicos (DSAs) foram excluídos do programa de transplante ABOi. A remoção das isoaglutininas foi realizada através de técnicas de troca plasmática terapêutica (TPT) e/ou imunoadsorção. Os doentes transplantados foram avaliados quanto a dados demográficos, diagnóstico, relação com o doador, sessões de remoção de anticorpos, títulos de isoaglutininas pré- e pós-TR, viabilidade do enxerto, suporte transfusional, complicações significativas e sobrevida global do doente. **Resultados:** Dezoito doentes (14 homens e 4 mulheres) foram transplantados com enxerto ABOi dos 71 pares ABOi estudados. A mediana dos títulos de isoaglutininas IgG e IgM foram 1:32 (min. 1:2, máx. 1:256) e 1:8 (min. 1:2, máx. 1:32), respetivamente. Quinze pacientes (83.3%) foram submetidos a sessões de TPT e/ou imunoadsorção pré-TR para remoção de isoaglutininas (média 2.4 ± 1.8 sessões por doente). Sete doentes (36.8%) foram submetidos a TPT pós-TR (média 1.9 ± 3.2 sessões por doente). Não foi observada rejeição aguda mediada por anticorpos e a sobrevida global do enxerto foi de 100% num período de seguimento entre 3 e 92 meses (47.6 ± 25.2 meses). Todos os doentes estavam livres de diálise com níveis estáveis de creatinina sérica (mediana 1.4 mg/dL) em 47.6 ± 25.2 meses de seguimento. **Conclusão:** Estes resultados confirmam que o TR ABOi é um tratamento viável para doentes com doença renal terminal, expandindo assim o número de doadores vivos e reduzindo o tempo de espera para transplante.

Descritores: Incompatibilidade no Sistema de Grupos Sanguíneos ABO. Transplante de Rim. Doadores Vivos. Troca Plasmática. Imunoadsorção Terapêutica. Terapia de Imunossupressão.

Outcomes of ABO Incompatible Kidney Transplantation: A Single Center Experience

ABSTRACT

Background: Kidney transplantation (KT) is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease (ESRD). General organ donor shortage remains an important limitation on KT, given the increasing number of patients waiting for transplantation. This has led to the adoption of different strategies to increase the pool of donors, such as ABO incompatible (ABOi) living KT. In this single center study, we retrospectively evaluated all donor/recipient pairs proposed for ABOi KT since the beginning of this transplantation program in our hospital in 2014. **Methods:** Between November 2014 and March 2022, 609 deceased donor and 223 living donor KT were performed in our center. Seventy-one donor/recipient pairs were proposed for ABOi KT and were

evaluated for ABO/Rh group, Coombs tests, human leukocyte antigen (HLA) type I (A, B, C) and II (DR) high resolution genotyping and receptor to donor isoagglutinin titers and HLA antibodies. Recipients with immunoglobulins G (IgG) and/or M (IgM) isoagglutinin titers > 1:512 and/or with HLA donor specific alloantibodies (DSAs) were excluded from the ABOi transplantation program. Isoagglutinins removal was performed recurring to therapeutic plasma exchange (TPE) and/or immunoadsorption techniques. Transplanted patients were evaluated for demographic data, diagnosis, relationship with donor, sessions of antibodies removal, pre- and post-KT isoagglutinin titers, graft function, transfusion support, significant complications and overall patient survival. **Results:** Eighteen patients (14 males and 4 females) were transplanted with an ABOi graft out of 71 ABOi studied pairs. Median baseline IgG and IgM isoagglutinin titers were 1:32 (min 1:2, max 1:256) and 1:8 (min 1:2, max 1:32), respectively. Fifteen patients (83.3%) had pre-KT TPE and/or immunoadsorption sessions for isoagglutinin removal (mean 2.4 ± 1.8 session per patient). Seven patients (36.8%) were submitted to post-KT TPE (mean 1.9 ± 3.2 session per patient). No acute antibody mediated rejection was observed and overall graft survival was 100% on a follow-up period between 3 and 92 months (47.6 ± 25.2 months). All patients were dialysis-free with serum creatinine steady levels (median 1.4 mg/dL) at 47.6 ± 25.2 months of follow up. **Conclusion:** These results confirm that ABOi KT is a viable treatment for patients with ESRD, thus expanding living donor pool and reducing access time to transplantation.

Descriptors: ABO Blood Group System Incompatibility. Kidney Transplantation. Living Donors. Plasma Exchange. Therapeutic Immunoadsorption. Immunosuppression Therapy.

INTRODUÇÃO

Transplante renal (TR) é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET).¹ Um TR de sucesso melhora a qualidade de vida e reduz o risco de mortalidade para a maioria dos pacientes quando comparado com a diálise de manutenção.^{2,3} A sobrevida do paciente é maior no transplante renal preventivo ou quando o transplante é realizado até 2 anos após o início da diálise, seguido de uma diminuição progressiva.⁴ A sobrevida é ainda maior se o rim vier de um doador vivo, e a sobrevida do enxerto também é melhor quando comparado com um doador falecido.⁵⁻⁸

A escassez geral de doadores de órgãos é uma limitação importante, dado o número crescente de pacientes que necessitam de um transplante. Tradicionalmente, os pacientes do grupo sanguíneo O esperavam significativamente mais tempo por um TR do que os pacientes com outros grupos sanguíneos devido à barreira de anticorpos ABO. Isso levou à adoção de diferentes estratégias para aumentar a lista de doadores, e, nos últimos 40 anos, a ABO incompatível (ABOi) doador vivo de TR tornou-se uma alternativa viável, aumentando a lista de doadores em até 30%.⁹⁻¹¹

O primeiro TR intencional em ABOi foi realizado em 1951, mas o receptor do transplante morreu no prazo de um mês. Naquela época não havia conhecimento de que os antígenos ABO são expressos não apenas em eritrócitos, mas também em células de vários tecidos, incluindo o endotélio vascular. Portanto o procedimento padrão na época, que consistia em perfundir o enxerto intensamente com solução salina para remover o sangue, não era suficiente para superar as questões imunológicas relacionadas à incompatibilidade a ABO.¹²

Como os antígenos do grupo sanguíneo ABO são considerados os mais antigênicos nos transplantes, pensou-se originalmente que TR ABOi levaria a uma rejeição hiperaguda com perda de enxerto mediada por anticorpos dos grupos ABO pré-formados. Atualmente, sabemos adicionalmente que os antígenos de carboidratos nos rins humanos variam dependendo do subtipo do grupo sanguíneo A (A_1/A_2) e do status de Lewis.¹²⁻¹⁵

Durante muito tempo, TR ABOi foi considerado inviável devido à grande incompatibilidade a ABO.^{11,16} Em 1982, o primeiro grande estudo sobre TR ABOi foi um importante marco.⁸ A dessensibilização bem-sucedida foi obtida por repetidas plasmáfereze, esplenectomia, transfusão de plaquetas doadoras e infusão de substância A ou B, juntamente com imunossupressão intensificada com uma sobrevida do enxerto de 75% em um ano.^{4,8,11,16} Isso levou a uma implementação mais ampla de TR ABOi, primeiro no Japão no final dos anos 1980, depois nos Estados Unidos em meados dos anos 1990 e na Europa no início dos anos 2000.¹⁷⁻¹⁹

Considerando o maior risco de perda de enxerto como resultado de rejeição humoral hiperaguda, pacientes submetidos a TR ABOi foram classicamente esplenectomizados, pois o baço é um reservatório para imunoglobulinas M (IgM) e G (IgG) produzindo células B e desempenha um papel importante na produção de anticorpos antiaglutininas dos grupos A e B (isoaglutininas).^{4,20} Hoje em dia, a esplenectomia não é mais necessária para inibir a produção de anticorpos. A terapia de dessensibilização adequada antes do transplante produz resultados igualmente satisfatórios, inibindo a produção de anticorpos até a indução da acomodação, uma resistência adquirida de um órgão a danos imunomediados.

A disponibilidade de anticorpos monoclonais como o anti-CD20 (rituximabe) permitiu superar a esplenectomia com bons resultados.²¹ Atualmente, o aperfeiçoamento dos protocolos imunossupressores e técnicas de remoção de anticorpos e o conhecimento adicional da bioquímica dos antígenos ABO, subtipos A_1/A_2 e Lewis permitem que o transplante seja realizado apesar da barreira do grupo sanguíneo ABO, minimizando o risco de rejeição humoral.^{12-15,22}

A abordagem padrão para TR ABOi é baseada em duas premissas: remoção de anticorpos ABO circulantes (isoaglutininas) e imunossupressão farmacológica, que incluía células B produtoras de anticorpos.^{11,12,23}

O objetivo principal é manter a titulação de isoaglutinina abaixo de um limiar considerado seguro para o TR.^{11,12,23} Primeiro, a remoção de anticorpos é essencial, e os dois métodos mais utilizados são a troca plasmática terapêutica (TPT) e a imunoadsorção. A titulação basal de anticorpos anti-A/B determinará o número de sessões de tratamento.²⁴ Técnicas de imunoadsorção podem ser específicas (uso único) ou não específicas para antígenos. A técnica não específica para antígenos emprega colunas de adsorção reutilizáveis que também têm a vantagem de esgotar os potenciais aloanticorpos específicos de doadores (AEDs) de HLA,²⁵⁻²⁷ quando comparados às técnicas de imunoadsorção específica para antígenos.

O objetivo inicial da remoção de anticorpos é diminuir a titulação de isoaglutinina para < 1:16 antes do transplante, um limite que tem sido baseado em evidências empíricas.¹³ Idealmente, a titulação de isoaglutinina deve permanecer \leq 1:8 durante a primeira semana e \leq 1:16 durante a segunda semana após a cirurgia. A partir daí, mesmo que haja um aumento de anticorpos anti-A/B, o enxerto não será prejudicado. Esse fenômeno é chamado de acomodação e se refere à falta de reação entre os anticorpos do paciente no sangue e antígenos nas células endoteliais dentro do enxerto.^{11,13} Ele garante a sobrevida do enxerto sem rejeição mediada por anticorpos, refletindo mudanças nos anticorpos, controle do complemento ou da resistência adquirida a lesões por anticorpos, complemento ou outros fatores.^{20,28} De acordo com Park *et al.*,²⁹ a acomodação pode ser determinada por isoaglutininas anti-A e/ou anti-B detectáveis com função de enxerto semelhante à de ABO compatível (ABOc) com pacientes e achados histológicos normais na biópsia do enxerto.

O esgotamento das células B produtoras de anticorpos também é importante e é obtido com rituximabe e basiliximabe (antagonista do receptor da célula T IL-2).- A imunossupressão farmacológica também inclui tripla terapia com corticosteroides, mofetil micofenolato e inibidores de calcineurina, tais como tacrolimo, ou imunossupressão baseada em ciclosporina. Um protocolo de imunossupressão individualizado permite um equilíbrio entre a prevenção da rejeição e o aumento do risco de infecção.³⁰

O TR ABOi mostra resultados comparáveis ao TR ABOc.^{17,20,31} Um candidato a TR com um doador ABOi vivo pode esperar por um doador ABOc falecido enquanto permanece em diálise, participando de um Programa de Intercâmbio de Rins (PIR), ou procedendo com dessensibilização para TR ABOi. A fim de assegurar a capacidade de tomar uma decisão informada sobre qual opção escolher, o risco incremental de dessensibilização para TR entre pares doador-receptor de ABOi deve ser conhecido.³²

São necessárias estratégias para aumentar a lista de doadores e o acesso ao TR. Resoluções recentes do Conselho da Europa incitam os países membros a implementar um PIR e a adotar programas de TR ABOi devido aos bons resultados, escassez de órgãos e longa lista de espera para TR de cadáveres.³³ Um PIR nacional é uma possibilidade de superar a incompatibilidade de ABO, mas há nesses programas um excesso de receptores do grupo O e doadores de outros grupos ABO, tornando difícil encontrar um par compatível. A organização de um PIR requer protocolos transparentes e cooperação eficiente baseada na confiança entre as equipes multidisciplinares de profissionais. Na Europa, o desenvolvimento de um PIR deve seguir as resoluções do Conselho Europeu sobre doação intervivo e a estrutura legal da União Europeia.³⁴⁻³⁶

Em Portugal, muitos potenciais doadores vivos têm sido recusados devido à incompatibilidade de ABO. Cerca de 20-25% dos pares estudados em vários programas nacionais de TR foram rejeitados por esse motivo.³⁷

Nosso centro é o único que realiza TR ABOi no país e começou em 2014. Este trabalho pretende apresentar nossa experiência com uma avaliação retrospectiva sobre os pares doador/receptor referidos entre 2014 e 2022.

MÉTODOS

Entre novembro de 2014 e março de 2022, 609 doadores falecidos e 223 doadores vivos de TR foram realizados em nosso centro. Setenta e um pares doador/receptor foram propostos para TR ABOi.

Testes de Coombs, HLA tipos I (A, B, C) e II (DR, DQ) de genotipagem de alta resolução foram realizados em cada par do grupo ABO/Rh.

A titulação de isoaglutinas nos receptores foi realizada para IgG e IgM recorrendo-se à tecnologia de gel de microcoluna (Diamed-Biorad).

A titulação foi realizada utilizando células comerciais e glóbulos vermelhos do doador, sendo considerado o resultado mais elevado. A titulação de isoaglutininas deve ser < 1:16 no dia da cirurgia (D0), \leq 1:8 durante a primeira semana (D1-D7) e \leq 1:16 durante a segunda semana (D8-D14) pós-TR. O monitoramento da titulação foi realizado diariamente durante a hospitalização. Após a alta hospitalar, foi realizada duas vezes por semana no primeiro mês, uma vez por semana durante o segundo mês e uma vez por mês até o sexto mês.

Os anticorpos HLA do receptor (classe I e II) passaram por estudo de citotoxicidade mediada por complemento e pela metodologia *bead array* (Luminex Multiplex Assays, Thermo Fisher Scientific). O resultado foi expresso como intensidade de fluorescência média e o corte para um resultado positivo foi de 1.000. O cruzamento entre linfócitos do doador e soro do receptor

foi realizado por citometria de fluxo. Receptores com titulações de isoaglutinina IgG e/ou IgM > 1:512 e/ou com aloanticorpos HLA específicos de doadores foram excluídos do programa de transplante em ABOi. O motivo foi a relação exponencial entre as titulações de isoaglutininas pré-tratamento e o número mínimo de TPT necessários para atingir uma titulação-alvo pré-cirúrgica. Titulações \geq 1:512 devem ter exigido mais de 10 sessões de TPT antes do TR e uma maior incidência de recuperação de anticorpos.²⁴

A remoção das isoaglutininas foi realizada recorrendo a técnicas de plasmáfereze ou imunoadsorção.

A TPT foi realizado por filtração de uma única membrana (Omni, Braun) com a troca de 1,5 volume de plasma por sessão. O fluido de reposição era 5% de albumina e, para o último litro de reposição, foi utilizado plasma fresco congelado (PFC), exceto em D0 quando o fluido consistia de meio volume de 5% de albumina e meio volume de PFC. Após cada TPT, 100 mg/kg de imunoglobulina polivalente humana era administrada por via intravenosa.

A técnica de imunoadsorção foi realizada com colunas de adsorção não específicas e reutilizáveis (Adasorb, Medicap). Consistiam de duas colunas paralelas regeneráveis com proteína A e peptídeo GAM covalentemente ligadas à Sepharose (Cytiva). A principal vantagem da técnica de imunoadsorção em comparação à TPT é evitar fluidos de substituição, tais como albumina e PFC. O protocolo de imunossupressão é descrito na Tabela 1. A profilaxia de CMV foi realizada com valganciclovir em todos os pacientes.

Tabela 1. Imunossupressão farmacológica.

Medicamento	Dose e tempo de administração
Rituximabe	Dose única intravenosa de 375 mg/m ² , 2 semanas antes do TR
Tacrolimo	0,15 mg/kg/dia, começando 7 dias antes do TR; a dose foi ajustada para níveis de 10 a 12 ng/mL até o 3º mês após TR
Mofetil micofenolato	1 g 12/12 h, começando 2 dias antes do TR
Basiliximabe	20 mg intravenoso no dia da cirurgia e 4 dias após
Metilprednisolona	500 mg intravenosos no dia da cirurgia; 125 mg diários nos dias 1 e 2; 62,5 mg diários nos dias 3 e 4
Prednisolona	20 mg por via oral > t1/> diariamente a partir de 5 dias após o TR

TR: transplante renal.

Pacientes transplantados foram avaliados quanto a dados demográficos, diagnóstico de DRET, relação com o doador, título de isoaglutininas pré e pós-TR em D0, D14, D30, 6º mês e última titulação medida, número de TPT e imunoadsorção antes e depois do TR, creatinina sérica em D0, D1, D14, D30, 6º mês e último valor medido, enxerto funcional (considerado um nível de creatinina sérica inferior a 2 mg/dL em D30); suporte transfusional de componentes sanguíneos perioperatório e após o transplante; complicações significativas associadas ao TR; sobrevida global do paciente; resultado de pacientes aceitos para TR ABOi e pacientes que foram avaliados para TR ABOi, mas não passaram por isso.

A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM SPSS Statistics 28. A distribuição de dados foi testada quanto à normalidade usando o teste Kolmogorov-Smirnov. Os dados normalmente distribuídos foram apresentados como média \pm desvio padrão e os dados não distribuídos normalmente foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IQR); comparações de idade foram feitas usando variáveis independentes de teste t e teste F de Levene. A correlação entre titulação de anticorpos e número de sessões TPT foi conduzida usando a correlação Spearman. Uma correlação muito forte é definida como o coeficiente de correlação de classificação do Spearman ($r_s \geq 0,80$).

RESULTADOS

Durante um período de 7 anos, 71 pares doador-receptor foram estudados quanto ao TR ABOi. Dos pacientes, 38% (27/71) foram excluídos devido à titulação de isoaglutinina \geq 1:512 e 7,0% (5/71) foram identificados como tendo HLA DSA, sendo assim excluídos do programa.

Dos 39 pacientes inicialmente considerados adequados para TR ABOi, 18 (46,1%) foram submetidos a TR ABOi e 7 (17,9%) foram submetidos a outro tipo de transplante (3 doadores falecidos, 2 transplantes PIR e 2 doadores vivos isogrupais não relacionados). Um (2,6%) paciente foi excluído por não atender aos critérios cirúrgicos para transplante, 8 (20,5%) estão na lista de espera para transplante de falecido ou PIR, 4 (10,3%) faleceram e 1 (2,6%) paciente perdeu o acompanhamento.

Um grupo de 18 pares foi submetido ao TR ABOi, 38,9% (n = 7) eram irmãos, 33,3% (n = 6) eram casais, 16,7% (n = 3) eram pais-filhos, 5,6% (n = 1) eram tios/netos e 5,6% (n = 1) eram sogras/genros.

Com relação aos doadores, 77,8% (n = 14) eram mulheres com idade média no momento do transplante de $46,7 \pm 5,5$ anos, enquanto 77,8% (n = 14) dos receptores eram homens com idade média de $42,8 \pm 9,3$ anos. A análise de testes t de amostras independentes não mostrou diferenças significativas entre as idades dos doadores e dos pacientes (p > 0,05, IC: 95%).

Dois pacientes foram submetidos ao TR preventivo sem realizar diálise enquanto os pacientes restantes estavam em diálise antes do TR em um tempo médio de 17 ± 16 meses. Os dados demográficos dos transplantados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Dados demográficos dos doadores e receptores. Grupo sanguíneo e condições clínicas.

Par	Doador			Receptor				
	Relação	Idade Média 46,7 ± 5,5	Grupo sanguíneo	Relação	Idade Média 42,8 ± 9,3	Grupo sanguíneo	Diagnóstico	Tempo em diálise (meses) Média 16,6 ± 16,3
1	Irmã	52	B+	Irmã	50	O-	DRP	10
2	Mãe	58	AB+	Filha	29	A+	Síndrome de Alport	49
3	Irmão	50	B+	Irmão	59	A+	Nefropatia diabética	5
4	Irmão	46	A-	Irmão	51	O+	Etiologia desconhecida	16
5	Irmã	38	A+	Irmão	39	O+	GPM	1
6	Tia	49	B+	Sobrinho	30	A+	Síndrome de Alport	21
7	Irmã	39	B+	Irmão	43	O+	Etiologia desconhecida	1
8	Mãe	49	A+	Filho	31	O+	NCI	29
9	Esposa	47	B+	Marido	55	O+	Nefropatia por IgA	0
10	Esposa	41	B+	Marido	43	A-	Etiologia desconhecida	32
11	Irmã	41	AB+	Irmã	42	A-	Nefrotoxicidade iatrogênica	2
12	Padre	49	A2+	Filho	28	O+	GSF	15
13	Esposa	39	B+	Marido	41	A+	GPM	5
14	Esposa	47	A+	Marido	50	B+	Etiologia desconhecida	39
15	Esposa	47	A+	Marido	45	O-	GSF	8
16	Esposa	44	A+	Marido	51	B+	Etiologia desconhecida	19
17	Irmão	51	B+	Irmã	48	A+	DRP	0
18	Sogra	53	B+	Genro	36	O+	Síndrome de Alport	47

D: Doador; R: Receptor; GSF: Glomerulosclerose segmentar focal; NCI: Nefrite crônica intersticial; GPM: Glomerulonefrite proliferativa mesangiana; DRP: Doença renal policística.

Dos 18 pacientes que foram submetidos a transplante, 9 eram do grupo sanguíneo O, 7 do grupo sanguíneo A e 2 do grupo sanguíneo B. Onze pacientes apresentaram incompatibilidade ABO maior e 7 pacientes apresentaram incompatibilidade ABO maior e menor com seus doadores. Quatro pacientes tinham anticorpos HLA, mas nenhum tinha DSA. Os resultados estão resumidos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Anticorpos HLA e incompatibilidades, titulação de isoaglutinina, TPT e sessões de imunoadsorção.

Par	Anti-HLA*	Incompatibilidades HLA** (Mediana 3,8; 2,3)	Titulação de isoaglutininas							Sessões de TPT		Sessões de IA
			Pré-TR IgM*** Mediana 1:8	Pré-TR IgG*** Mediana 1:32	D0 Mediana 1:4	D14 Mediana 1:4	D30 Mediana 1:4	D180 Mediana 1:4	Última titulação Mediana 1:3	Pré-TR Mediana 2	Pós-TR Média 1,91 ± 3,2	Pré-TR Mediana 0
1	Não	3	1:16	1:128	1:8	1:8	1:8	1:32	1:4	7	6	0
2	Sim	1	1:4	1:16	1:2	1:4	1:4	1:2	1:16	1	0	0
3	Não	1	1:8	1:32	1:2	1:4	1:2	1:2	1:8	3	3	0
4	Não	3	1:2	1:8	1:8	1:8	1:4	1:8	1:8	0	0	0
5	Não	5	1:16	1:128	1:4	1:16	1:64	1:32	1:32	4	10	0
6	Não	4	1:2	1:8	1:2	1:2	1:2	ND	1:2	0	0	0
7	Não	3	1:16	1:256	1:4	1:8	1:8	1:4	1:2	4	2	0
8	Sim	2	1:16	1:256	1:4	1:16	1:32	1:8	1:8	7	8	0
9	Não	5	1:8	1:128	1:4	1:8	1:8	1:4	1:4	4	6	0
10	Sim	6	1:32	1:128	1:8	1:8	1:8	1:16	1:2	3	3	0
11	Não	6	1:4	1:16	1:2	1:2	1:8	1:4	1:2	1	0	0
12	Não	3	1:8	1:32	1:4	1:4	1:8	ND	1:2	2	0	0
13	Não	5	1:8	1:16	1:16	1:8	1:4	ND	1:8	2	0	0
14	Sim	2	1:4	1:32	1:4	1:2	1:4	1:8	1:8	0	0	2
15	Não	5	1:32	1:64	1:4	1:2	1:2	1:2	1:2	1	0	2
16	Não	5	1:4	1:8	1:4	1:2	1:4	1:2	1:2	0	0	1
17	Não	3	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	ND	1:2	0	0	0
18	Não	6	1:16	1:64	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	2	0	1

IA: imunoadsorção; ND: sem dados; TPT: troca de plasma terapêutico. * Presença de anticorpos anti-HLA classe I (A, B, C) e classe II (DR, DQ); ** Incompatibilidades de HLA em loci A, B e DR; *** Titulação de isoaglutininas IgM ou IgG antes de TPT e/ou IA.

Na avaliação inicial, a titulação mediana das isoaglutininas era 1:8 (mín. 1:2, máx. 1:32) e 1:32 (mín. 1:2, máx. 1:256) para IgM e IgG, respectivamente. A titulação-alvo de isoaglutinina imediatamente antes da realização do TR foi alcançada em todos os pacientes (1 paciente requereu uma sessão adicional de TPT no dia da cirurgia porque apresentou titulação de isoaglutinina 1:16). Em D8 e D14 todos os pacientes estavam dentro dos níveis-alvo. Quinze (83,3%) pacientes tiveram TPT pré-TR e/ou imunoadsorção para remoção de isoaglutinina (média $2,4 \pm 1,8$ sessão por paciente). Sete pacientes (36,8%) foram submetidos a TPT pós-TR (média de $1,9 \pm 3,2$ sessão por paciente). Nenhum paciente foi submetido à imunoadsorção pós-transplante. Uma titulação superior pré-TR estava significativamente relacionada a um número maior de TPT (r_s 0,879, $p < 0,001$).

Independentemente das infecções, 2 (11,1%) pacientes tiveram infecção urinária durante a primeira semana pós-TR. Um stent J-J foi aplicado durante a cirurgia em todos os pacientes submetidos ao TR. Até D30 pós-TR, todos os pacientes tiveram uma diminuição da creatinina sérica para valores aceitáveis com uma creatinina sérica mediana de 1,4 mg/Dl (IQR 0,5).

Não houve transfusão durante o TR. Antes do TR, um paciente foi transfundido após uma úlcera gástrica sangrando e outro por causa de anemia. Um paciente foi submetido à reintervenção para trombose da veia renal em D1 e foi transfundido. Outro teve sangramento da artéria epigástrica e foi operado e transfundido em D1. Três pacientes foram transfundidos no pós-operatório por anemia (D2, D8 e D13). Um caso teve um sangramento importante após biópsia renal e exigiu transfusão.

Tabela 4. Dados de seguimento dos pacientes (creatinina sérica, tempo e transfusões de sangue).

Par	Creatinina sérica (mg/dL)						Seguimento (meses) Média $47,6 \pm 25,2$	Transfusão de concentrado de hemácias (unidades) Mediana 0 (IQR 1)
	Pré-TP Mediana 7,5	D1 Mediana 4,8	D14 Mediana 1,5	D30 Mediana 1,4	D180 Mediana 1,6	Último nível Mediana 1,4		
1	6,9	4,2	1,0	1,1	1,2	1,1	92	4
2	6,4	2,1	1,5	1,3	1,2	1,2	83	0
3	7,7	5,2	4,9	1,3	3,4	1,7	81	1
4	14,7	1,2	1,0	1,1	0,7	1,2	69	0
5	7,7	5,1	1,5	1,3	1,7	1,4	64	5
6	16,3	9,5	1,5	1,4	1,5	1,8	62	0
7	3,7	2,4	1,8	2,1	2,3	1,9	58	1
8	6,0	2,3	1,1	1,5	1,6	1,2	53	0
9	4,8	2,7	1,8	1,7	1,7	1,5	49	1
10	10,9	5,8	1,24	1,4	2,1	4,0	49	1
11	4,6	1,2	0,8	0,8	0,7	0,8	36	0
12	8,8	5,6	1,5	1,9	1,8	2,1	35	0
13	8,6	4,9	1,6	1,5	1,5	1,3	33	0
14	13,1	6,1	1,8	1,7	1,4	1,4	33	0
15	7,4	4,9	1,6	1,4	1,6	1,8	29	0
16	5,8	4,7	0,9	0,9	0,9	0,9	14	0
17	5,0	2,0	1,1	0,9	ND	1,2	3	2
18	10,1	9,0	3,5	1,8	1,8	1,8	13	6

Durante o seguimento, todos os pacientes mantiveram imunossupressão com tacrolimo (ver monitoramento na Fig. 1), MMF e prednisolona sem a necessidade de alterar o esquema.

Foi observada uma sobrevida de enxerto de 100% em um período de seguimento entre 3 e 92 meses ($47,6 \pm 25,2$ meses). Todos os pacientes estão livres de diálise e mantêm a creatinina sérica estável (mediana 1,4 mg/dL; IQR 0,6) em seus últimos registros médicos.

A biópsia renal foi realizada em quatro pacientes: um paciente fez biópsia em D7 que mostrou nefrite intersticial autoimune, metilprednisolona foi então prescrita e, em D23, a biópsia foi repetida com achados histológicos normais; um segundo paciente teve achados histológicos de rejeição vascular aguda (Classificação Banff da Patologia de Aloenxerto Renal grau IIB) na biópsia realizada em D19, metilprednisolona e imunoglobulina antitimócita foram usados com uma boa resposta clínica; um terceiro paciente fez uma biópsia em D18 sem sinais de rejeição; um quarto paciente fez uma biópsia renal 16 meses após o TR e uma glomerulopatia incipiente foi documentada, embora a titulação de isoaglutininas fosse persistentemente baixa e nenhuma evidência de aloanticorpos HLA foi encontrada. A função do enxerto encontrava-se preservada na sua última avaliação.

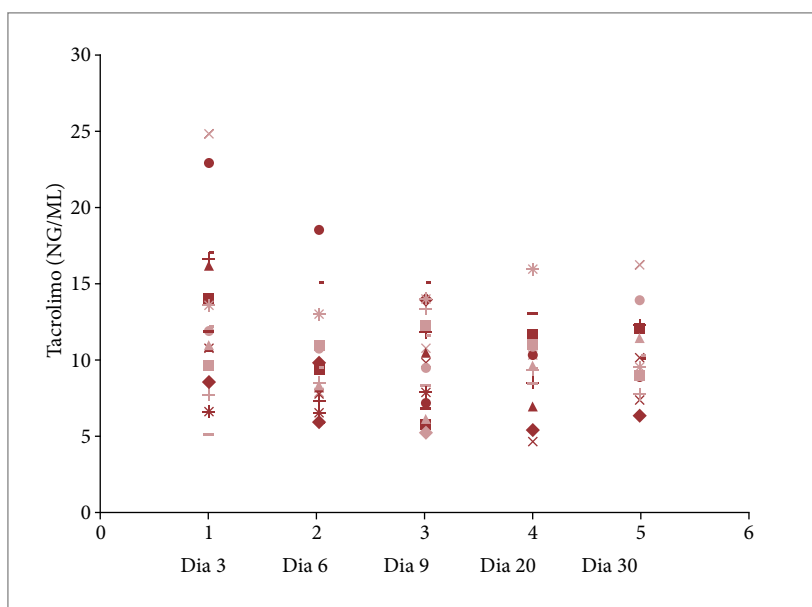


Figura 1. Monitoramento farmacológico do tacrolimo em 18 pacientes. Cada paciente está representado por um símbolo diferente.

DISCUSSÃO

Cerca de 20% dos doadores de rins vivos elegíveis são ABOi com seus possíveis receptores. A falta de opções e fontes em relação ao TR levou ao desenvolvimento de estratégias alternativas, a saber TR ABOi. Esse procedimento está se tornando comum em vários países europeus, Austrália, Japão e Estados Unidos. A literatura tem mostrado que o TR ABOi tem resultados comparáveis ao TR ABOc.^{17,20,31} A sobrevida de receptores de TR ABOi de doador vivo é similar à de transplantes compatíveis em 1, 3, 5 e 10 anos, e a perda acumulada de rins em 3 meses e em 1, 3 e 5 anos também é semelhante, exceto para receptores ABOi com HLA DSA pré-formados.⁴¹⁻⁴⁵ Zschiedrich *et al.*³¹ relataram uma sobrevida média estimada de 10 anos de paciente e enxerto em TR ABOi de 99 e 94%, respectivamente. Flint *et al.*³⁷ relataram uma taxa de sobrevida de enxertos de 26 meses e uma taxa de sobrevivência geral de 100%. Tanaber *et al.*³⁸ declararam uma taxa de sobrevida global de 100% em 3 anos.

Em nosso estudo, o resultado a longo prazo (média de 47,6 meses) de seguimento de doador vivo de TR ABOi foi excelente com uma taxa de sobrevida global de 100% dos pacientes e enxertos de acordo com outros estudos publicados.^{37,38} No entanto nossa amostra de pacientes ainda é pequena (n = 18) quando comparada com a experiência de outros centros.

Alguns estudos sugerem que a incidência de rejeição, complicações infecciosas significativas e malignidades não aumentou, apesar da imunossupressão mais vigorosa em TR ABOi.^{37,38} Em nossa coorte, 1 (5,6%) paciente teve rejeição e 2 (11,1%) tiveram episódios significativos de infecção no primeiro mês.

Segundo os dados publicados, o TR ABOi é um tratamento aceitável para pacientes com DRET em termos de sobrevida do paciente e do enxerto.^{37,39-41} Nossos dados e experiência corroboram os resultados publicados.^{20,26,37,38,40,42-45}

CONCLUSÃO

Conseguimos expandir a reserva de doadores vivos de rins e reduzir o tempo de acesso ao transplante. Devido aos bons resultados, esperamos aumentar os números de TR ABOi no futuro próximo.

Uma equipe multidisciplinar é necessária para TR ABOi, com uma sinergia rigorosa entre os Departamentos de Hematologia, Nefrologia e Urologia. O TR ABOi deve ser encorajado em mais centros de transplante como uma ferramenta para superar a escassez de órgãos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Oliveira R, Sampaio M, Falavigna M, Cardoso DH, Sousa JL, Malheiro J, Almeida M and Martins MLS; **Concepção e projeto:** Oliveira R and Antunes MB; **Análise e interpretação de dados:** Oliveira R; **Escrita do manuscrito:** Oliveira R, Falavigna M, Sampaio M, Antunes MB; **Revisão crítica:** Antunes MB; **Aprovação final:** Antunes MB.

CONFLITO DE INTERESSE

Os atores declaram não haver nenhum.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Todos os dados foram gerados e analisados no presente artigo

FINANCIAMENTO

A pesquisa não recebeu apoio de agências de financiamento públicas ou privadas.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:365-76. <https://doi.org/10.1056/nejm199408113310606>
2. Port F, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270:1339-43.
3. Saad MM, El Douaihy Y, Boumitri C, Rondla C, Moussaly E, Daoud M, El Sayegh SE. Predictors of quality of life in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015;8:119-23. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s84929>
4. Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, Latinne D, Pirson Y, Alexandre GPJ. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant* 2004;2(1):208-13.
5. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(5):890-8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.08.010>
6. Reese PP, Harhay MN, Abt PL, Levine MH, Halpern SD. New solutions to reduce discard of kidneys donated for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(4):973-80. <https://doi.org/10.1681/asn.2015010023>
7. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med* 2018; 85(2):138-44. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85gr.18001>
8. Alexandre GP, De Bruyere M, Squifflet JP, Moriau M, Latinne D, Pirson Y. Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med* 1985;28(6):231-4.
9. Bellini MI, Koutrotsos K, Galliford J, Herbert PE. One-year outcomes of a cohort of renal transplant patients related to BMI in a steroid-sparing regimen. *Transplant Direct* 2017;3(12):e330. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000000747>
10. Glander P, Budde K, Schmidt D, Fuller TF, Glessing M, Neumayer HH, et al. The 'blood group O problem' in kidney transplantation--time to change? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1998-2004. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp779>
11. Morath C, Zeier M, Dohler B, Opelz G, Susal C. ABO-incompatible kidney transplantation. *Front Immunol* 2017;8:234. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00234>
12. Schiffer M, Kielstein JT. ABO-incompatible renal transplantation: From saline flushes to antigen-specific immunoadsorption-Tools to overcome the barrier. *Korean J Hematol* 2011;46(3):164-8. <https://doi.org/10.5045/kjh.2011.46.3.164>
13. Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(2):128-41. <https://doi.org/10.1007/s10157-007-0461-z>
14. Ulfvin A, Backer AE, Clausen H, Hakomori S, Rydberg L, Samuelsson BE, et al. Expression of glycolipid blood group antigens in single human kidneys: Change in antigen expression of rejected ABO incompatible kidney grafts. *Kidney Int* 1993;44(6):1289-97. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.381>
15. Breimer ME, Molne J, Norden G, Rydberg L, Thiel G, Svalander CT. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status. *Transplantation* 2006;82(4):479-85. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000231697.15817.51>
16. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34(2):327-82. <https://doi.org/10.1172/jci103085>

17. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012;93(6):603-9. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318245b2af>
18. Van Agteren M, Weimar W, de Weerd AE, Te Boekhorst PAW, Ijzermans JNM, de Wetering J, et al. The first fifty ABO blood group incompatible kidney transplantations: The Rotterdam experience. *J Transplant* 2014;2014:913902. <https://doi.org/10.1155/2014/913902>
19. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76(4):730-1. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000078622.43689.d4>
20. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4(7):1089-96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00464.x>
21. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, Samaniego M, Haas M, King KE, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4(8):1315-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00507.x>
22. Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H, Shimizu T, Tokumoto T, Ishikawa N, et al. Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation - Single center analysis. *Am J Transplant* 2007;7(4):825-31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01676.x>
23. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;393(10185):2059-72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32091-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32091-9)
24. Lawrence C, Galliford JK, Willicombe MK, McLean AG, Lesabe M, Rowan F, et al. Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: How much plasma exchange is therapeutic. *Transplantation* 2011;92(10):1129-33. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31823360cf>
25. Montgomery RA, Locke JE, King KE, Segev DL, Warren DS, Kraus ES, et al. ABO incompatible renal transplantation: A paradigm ready for broad implementation. *Transplantation* 2009;87:1246-55. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31819f2024>
26. Morath C, Becker LE, Leo A, Beimler J, Klein K, Seckinger J, et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation* 2012;93(8):827-34. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31824836ae>
27. Barnett ANR, Manook M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int* 2014;27(2):187-96. <https://doi.org/10.1111/tri.12234>
28. Lynch RJ, Platt J. Accommodation in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13(2):165-70. <https://doi.org/10.1097/mot.0b013e3282f6391e>
29. Park WD, Grande JP, Ninova D, Nath KA, Platt JL, Gloor JM, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003;3(8):952-60. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00179.x>
30. Shah Y, Almeshari K, Broering D, Aleid H, Brockmann J, Alhumaidan H, et al. ABO-Incompatible Kidney Transplantation: Low rates of infectious complications and excellent patient survival. *Transplant Proc* 2019;51(2):512-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.002>
31. Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, Neumann A, Seidl M, Hils S, et al. One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(4):663-71. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv388>
32. De Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(8):1234-43. <https://doi.org/10.2215/cjn.00540118>
33. Maggiore U, Oberbauer R, Pascual J, Viklicky O, Dudley C, Budde K, et al. Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: An international perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(2):217-22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu212>
34. Council of Europe [internet]. Resolution CM/Res(2013)56 on the development and optimisation of live kidney donation programmes. [cited 2022 Jul 27]. Available from: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=09000016805c6ce2
35. Council of Europe [internet]. Resolution CM/Res (2017)1 on principles for the selection, evaluation, donation and follow-up of the non-resident living organ donors. [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://rm.coe.int/1680726fb6>
36. EU directive 2010/53/EU (art 13-14,15,20). [cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02010L0053-20100806>
37. Flint SM, Walker RG, Hogan C, Haeusler MN, Robertson A, Francis DM, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Am J Transplant* 2011;11(5):1016-24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03464.x>

38. Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, Tokumoto T. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. *Contrib Nephrol* 2009;162:61-74. <https://doi.org/10.1159/000170813>
39. Tanabe K. Japanese experience of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84(12 Suppl):S4-7. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000296008.08452.4c>
40. Takahashi K, Saito K. Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Xenotransplantation* 2006;13(2):118-22. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2006.00278.x>
41. Tanabe K, Ishida H, Masutani K, Okabe Y, Okumi M, Kitada H, et al. Long-term excellent results of ABO-incompatible kidney transplantations at multicenter Japanese case series [abstract]. *Am J Transplant* 2015;15(suppl 3).
42. Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. ABO-incompatible living kidney transplants: Evolution of outcomes and immunosuppressive management. *Am J Transplant* 2016;16(3):886-96. <https://doi.org/10.1111/ajt.13502>
43. Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, Tokumoto T, Takahashi K, Toma H. Role of anti-A/B antibody titers in results of ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2000;70(9):1331-5. <https://doi.org/10.1097/00007890-200011150-00011>
44. Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, Takagi T, Iizuka J, Inui M, et al. Current protocols and outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation based on a single-center experience. *Transl Androl Urol* 2019;8(2):126-33. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.03.05>
45. Tobian AAR, Shirey RS, Montgomery RA, Ness PM, King KE. The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2008;48(11):2453-60. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01857.x>