

## Análise de 10 anos de seguimento de transplantes renais com doador vivo não aparentado

Ten-year follow-up of kidney transplantation with living unrelated donor

### Autores

Gustavo Fernandes Ferreira<sup>1</sup>  
Igor Denizarde Bacelar Marques<sup>1</sup>  
Clarice Hyesuk Lee Park<sup>1</sup>  
David José de Barros Machado<sup>1</sup>  
Francine Brambate Carvalhinho Lemos<sup>1</sup>  
Flávio Jota de Paula<sup>1</sup>  
William Carlos Nahas<sup>1</sup>  
Elias David-Neto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP.

Data de submissão: 19/04/2011  
Data de aprovação: 04/08/2011

### Correspondência para:

Elias David-Neto  
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255  
Hospital das Clínicas – Instituto Central – 7º andar – sala 7014  
São Paulo (SP) – Brasil  
CEP: 05403-900  
E-mail: elias.david.neto@attglobal.net

O referido estudo foi realizado no Serviço de Transplante Renal da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

**Introdução:** No contexto atual da elevada escassez de órgãos para o transplante renal e do reconhecimento cada vez maior da rejeição crônica mediada por anticorpos anti-HLA como uma importante causa de perda do enxerto, uma contínua demonstração da boa evolução a longo prazo de transplantes renais com doadores vivos não aparentados (DVNA) é de suma importância. **Objetivos:** Analisar a sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados com DVNA, e compará-la com doadores vivos aparentados (DVA). **Métodos:** Foram analisados 389 primeiros transplantes renais com doador vivo realizados em um único centro, entre janeiro de 1998 e dezembro de 2007, 281 com DVA e 108 com DVNA. **Resultados:** Não houve diferença significativa na sobrevida dos pacientes (89,1% vs. 84,7%,  $p = 0,40$ ) e do enxerto (81,1% vs. 68,9%,  $p = 0,77$ ), em 10 anos de seguimento, entre DVA e DVNA, respectivamente. Na análise multivariada do modelo de regressão proporcional de Cox, a reatividade contra painel (PRA) > 10% e a ocorrência de rejeição aguda no 1º ano após o transplante foram os únicos preditores independentes de perda do enxerto (OR 2,54, IC 95% 1,35 - 4,78;  $p < 0,05$  e OR 4,1, IC 95% 2,04 - 4,78;  $p < 0,05$ , respectivamente). **Conclusão:** Transplantes renais com DVNA representam uma importante fonte de órgãos para suprir uma crescente demanda, com resultados semelhantes aos transplantes com DVA, independente da compatibilidade HLA.

**Palavras-chave:** Transplante de rim. Doadores vivos. Sobrevivência de enxerto.

### ABSTRACT

**Introduction:** In the current era of scarcity of kidneys available for transplantation, and chronic anti-HLA-mediated rejection as a main cause of graft loss, continuous demonstration of the long-term survival of grafts from living unrelated kidney donors (LURD) is paramount. **Objective:** Analyze long-term kidney graft and patient outcomes using LURD, and compare them with living related donors (LRD). **Methods:** We analyzed the 389 first renal transplantations performed with a living donor (281 LRD and 108 LURD), in a single center, from January 1998 through December 2007. **Results:** There were no significant differences between LRD and LURD as refers to patient survival (89.1% vs. 84.7%,  $p = 0.40$ , respectively) and graft survival (81.1% vs. 68.9%,  $p = 0.77$ , respectively), 10 years post-transplantation. On Cox proportional regression model of multivariate analysis, panel reactive antibodies (PRA) > 10% and the occurrence of acute rejection in the first year posttransplantation were the only independent predictors of graft loss (HR 2.54, 95% CI 1.35 - 4.78;  $p < 0.05$  and HR 4.1, 95% CI 2.04 - 4.78;  $p < 0.05$ , respectively). **Conclusion:** LURD are an important source of organs for renal transplantation, with results similar to those obtained with LRD, regardless of HLA matching.

**Keywords:** Kidney transplantation. Living donors. Graft survival.

## INTRODUÇÃO

### PACIENTES E MÉTODOS

Dentre as opções de tratamento para pacientes com doença renal crônica terminal, o transplante renal apresenta vantagens sobre as outras formas de terapia renal substitutiva tanto no custo<sup>1</sup> e qualidade de vida,<sup>2</sup> como na sobrevida dos pacientes.<sup>3,4</sup> Entretanto, a demanda por órgãos para transplante supera em muito a oferta. A grande escassez de órgãos é um problema mundial no transplante renal.

O uso de DVNA tem se disseminado ao redor do mundo, e programas, como o de intercâmbio de doação pareada,<sup>5</sup> troca pareada entre doadores vivos e falecidos,<sup>6</sup> e doação altruística,<sup>7</sup> vêm ganhando espaço nos Estados Unidos, Europa e Austrália. Doadores vivos não aparentados representam uma fonte adicional de órgãos em escala mundial. Os resultados desse tipo de transplante têm sido discutidos na literatura, com achados conflitantes. Alguns autores relataram excelentes resultados, superiores aos de transplantes com doador falecido<sup>8</sup> e comparáveis aos de transplantes com DVA.<sup>9-11</sup> Outros grupos, entretanto, demonstraram piores evoluções.<sup>12,13</sup> Além disso, não se sabe qual o impacto dos novos regimes imunossupressores sobre os resultados desses transplantes.

Nos últimos anos, cada vez mais tem sido demonstrado que a rejeição crônica mediada por anticorpos anti-HLA do doador é uma causa importante de perda do enxerto.<sup>14-16</sup> Portanto, faz-se necessária uma contínua demonstração dos resultados de seguimento de longo prazo de transplantes renais com DVNA.

Neste artigo, foi analisada a sobrevida do enxerto e dos pacientes de transplantes renais com DVNA em dez anos de seguimento em um único centro.

### POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos todos os pacientes adultos (idade  $\geq 18$  anos) submetidos a um primeiro transplante de rim isolado com doador vivo realizado entre janeiro de 1998 e dezembro de 2007 em nosso centro.

Nesse período, houve um total de 525 transplantes renais com doador vivo, sendo que 136 foram retransplantes e, portanto, excluídos. Dos 389 analisados, 281 foram de DVA (parentes de até o 4º grau de consanguinidade) e 108 de DVNA (cônjuges, amigos e parentes superiores ao 4º grau de consanguinidade).

Os DVNA foram avaliados pela equipe multidisciplinar do serviço de transplante, que inclui assistentes sociais, psicólogos, enfermeiros e equipe médica, e receberam, quando indicado, liberação judicial para efetuar a doação, como determina a legislação brasileira.

### PROTÓCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO

A imunossupressão constituía-se de esquema triplo composto por um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), um antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato) e prednisona. Poucos pacientes utilizaram o inibidor da mTOR sirolimo. A indução da imunossupressão foi realizada com um antagonista do receptor de IL2, basiliximabe na dose de 20 mg nos dias 0 e 4 ou daclizumabe na dose de 2 mg/kg nos dias 0 e 7, ou antilinfocitários, OKT3 (muromonabe – CD3) na dose de 2,5 mg/kg/dia ou timoglogulina na dose de 1,25 mg/kg/dia em cursos de sete dias. Ciclosporina A era iniciada a 8 mg/kg/dia e tacrolimo a 0,2 mg/kg/dia, azatioprina a 2 mg/kg/dia, micofenolato mofetil a 2000 mg/dia e micofenolato sódico a 1440 mg/dia, todos cinco dias antes da cirurgia. Todos os pacientes receberam prednisona (1 mg/kg/dia com doses decrescentes até 0,10 mg/kg/dia no final do terceiro mês de transplante). As doses de prednisona nos últimos dois anos eram iniciadas a 0,5 mg/kg/dia, com desmame mais rápido, atingindo as doses de manutenção de longo prazo no final do segundo mês.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Testes t foram aplicados a variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis categóricas. A sobrevida do enxerto e dos pacientes foi analisada um, cinco e dez anos após o transplante pelo método de Kaplan-Meier, e comparações entre os grupos foram feitas pelo teste de log rank. A sobrevida do enxerto foi censurada para o óbito com enxerto funcionante. A perda do enxerto foi definida como retorno ao programa dialítico ou retransplante. Análises univariadas e multivariadas pelo modelo de regressão proporcional de Cox foram aplicadas para estudar variáveis clínicas associadas com a sobrevida do enxerto.

A função do enxerto em um e cinco anos após o transplante foi avaliada por filtração glomerular estimada (equação MDRD simplificada, com quatro variáveis). Episódios de rejeição aguda nos primeiros 12 meses após o transplante foram relatados.

Significância estatística foi assumida para resultados de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

No grupo de DVA, 50 pacientes (17,8%) possuíam identidade HLA em dois haplótipos, 181 (64,4%) tinham um doador com identidade em um haplótipo e os 50 (17,8%) pacientes restantes apresentavam HLA distinto. No grupo de DVNA, a maioria dos doadores

eram cônjuges ou outros com algum grau de ligação afetiva. A compatibilidade HLA não foi levada em consideração na escolha desses doadores. Em ambos os grupos, uma prova-cruzada negativa para células T, pela técnica de citotoxicidade dependente de complemento potencializada pela adição de antiglobulina humana, era exigida.

A Tabela 1 descreve os dados demográficos e as características do transplante em ambos os grupos. O grupo de DVNA diferiu dos DVA na idade, gênero, incompatibilidades HLA e imunossupressão de indução. Os receptores de DVA eram mais jovens na época do transplante, sendo o sexo feminino predominante. No grupo de DVNA, o número de incompatibilidades HLA foi maior, assim como foi maior o número de pacientes que receberam indução da imunossupressão. Todas as demais variáveis apresentaram distribuição similar entre os grupos (Tabela 1).

A taxa de função retardada do enxerto, definida como a necessidade de diálise na primeira semana após o transplante, não foi diferente entre os grupos (DVA 9,6 % vs. DVNA 7,4 %,  $p = 0,50$ ). A incidência de rejeição aguda no primeiro ano após o transplante, diagnosticada clinicamente ou comprovada por biópsia, foi similar nos dois grupos (DVA 25% vs. DVNA 26%,  $p = 0,89$ ). Ver Tabela 1.

#### SOBREVIDA DO ENXERTO E DO PACIENTE

Não houve diferença significativa na sobrevida dos pacientes analisada a partir da época do transplante (Figura 1). A sobrevida após um, cinco e dez anos, nos grupos DVA e DVNA, foi, respectivamente: 96% vs. 95,3%, 91,6% vs. 92,4% e 89,1% vs. 84,7% ( $p = 0,40$ ).

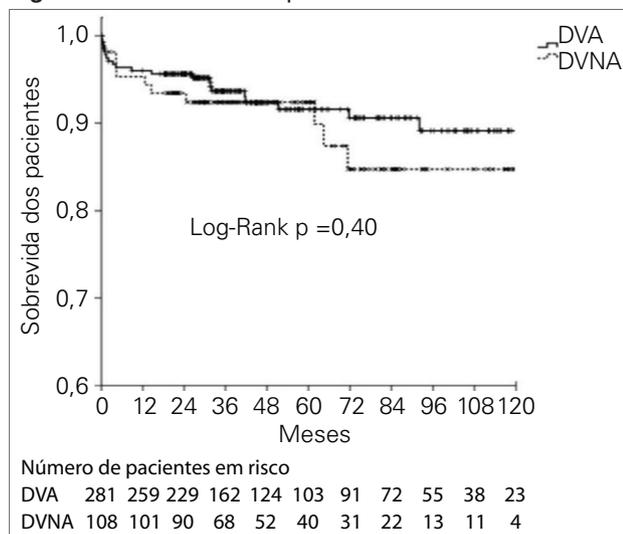
A sobrevida do enxerto censurada para o óbito de pacientes com o enxerto funcionante no grupo de

**Tabela 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

	DVNA (n = 108)	DVA (n = 281)	p
Idade, anos (média ± DP)	45,3 ± 10,9	38,6 ± 12,9	0,007
Sexo feminino %	39%	53%	0,01
Causa de DRCT %			0,16
GNC	41%	42%	
Diabetes	8%	8%	
Hipertensão	15%	13%	
DRPAD	10%	4%	
Transplante preemptivo %	1,9%	6,8%	0,07
Sexo do doador (feminino) %	58%	57%	0,80
Idade do doador, anos (média ± DP)	45,2 ± 8,9	44,8 ± 11,2	0,77
Incompatibilidades HLA (média ± DP)	4,5 ± 1,3	2,7 ± 1,8	< 0,001
Locus A	1,4 ± 0,7	0,8 ± 0,7	< 0,001
Locus B	1,7 ± 0,6	0,9 ± 0,7	< 0,001
Locus DR	1,5 ± 0,7	0,9 ± 0,7	< 0,001
PRA (mediana, variação) %			
Classe I	5,3 (0 - 85)	7,7 (0 - 100)	0,76
Classe II	3,1 (0 - 50)	6,2 (0 - 100)	0,08
PRA > 10%	18,5%	21,4%	0,53
Imunossupressão %			
Azatioprina	19%	25%	0,25
Micofenolato	77%	71%	0,26
Prednisona	100%	100%	1
Ciclosporina	38%	39%	0,88
Tacrolimo	62%	61%	0,88
Sirolimo	4%	4%	0,92
Terapia de indução %			0,004
Nenhuma	26%	42%	
IL-2R	70%	52%	
Antilinfocitários	4%	7%	
Rejeição aguda no 1º ano %	26%	25%	0,89
Função retardada do enxerto %	7,4%	9,6%	0,50

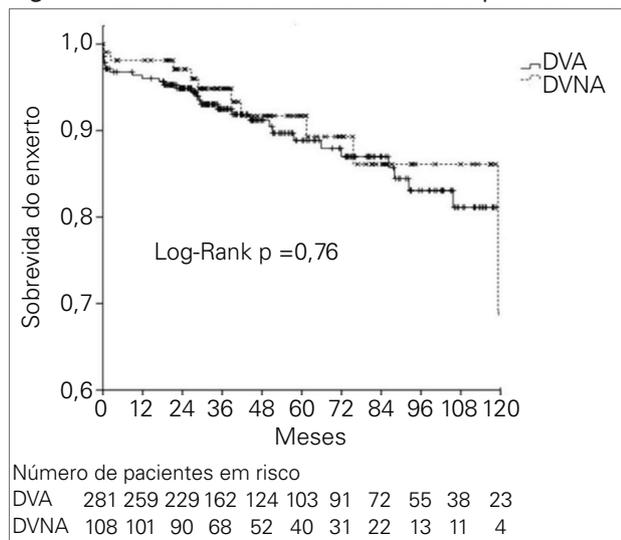
DVNA: Doador vivo não aparentado; DVA: Doador vivo aparentado; DRCT: Doença renal crônica terminal; GNC: Glomerulonefrite crônica; DRPAD: Doença renal policística autossômica dominante; PRA: Reatividade contra painel; IL-2R: Antagonistas dos receptores de IL-2.

**Figura 1.** Sobrevida dos pacientes.



DVA: doador vivo aparentado; DVNA: doador vivo não aparentado.

**Figura 2.** Sobrevida do enxerto censurada para o óbito.



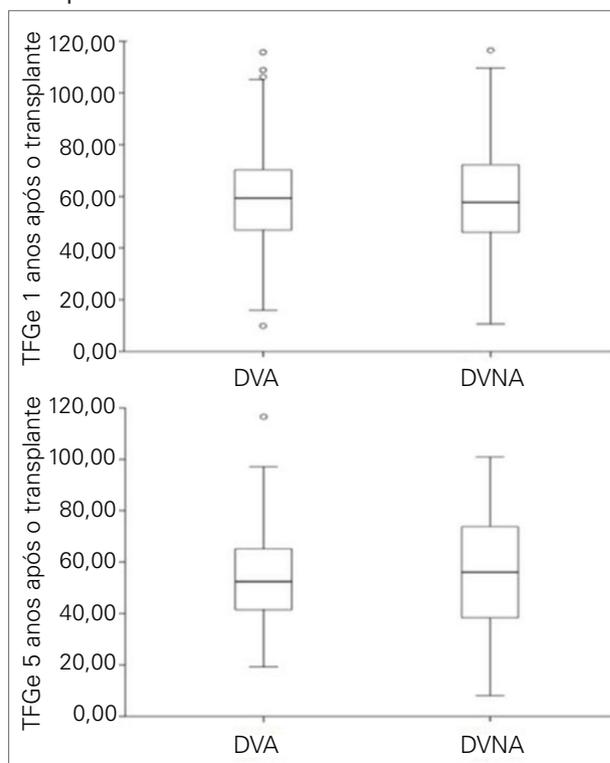
DVA: doador vivo aparentado; DVNA: doador vivo não aparentado.

DVNA foi 94,8% em três anos, 91,7% em cinco anos e 68,9% em dez anos. Esses resultados não foram significativamente diferentes dos do grupo de DVA (92,5 % em três anos, 88,9% em cinco anos e 81,1% em dez anos,  $p = 0,76$ ). Ver Figura 2.

Não houve diferença na função do enxerto após um e cinco anos de seguimento entre os transplantes com DVA e DVNA. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) um ano após o transplante foi 60,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em DVA e 60,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo de DVNA. Após cinco anos, a TFGe foi 53,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 57 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em DVA e DVNA, respectivamente. Ver Figura 3.

Na Tabela 2, estão os resultados do modelo de regressão proporcional de Cox analisando a sobrevida

**Figura 3.** Função do enxerto após um e cinco anos de transplante.



TFGe: taxa de filtração glomerular estimada (equação MDRD simplificada); DVA: doador vivo aparentado; DVNA: doador vivo não aparentado.

do enxerto censurada para o óbito de pacientes com enxerto funcionante. Na análise multivariada, a presença de reatividade contra painel (PRA) > 10% (OR 2,54, IC 95% 1,35 – 4,78;  $p < 0,05$ ) e rejeição aguda no primeiro ano de transplante (OR 4,1, IC 95% 2,04 – 4,78;  $p < 0,05$ ) foram identificados como fatores de risco independentes para a perda do enxerto. A idade do receptor, ser o sexo feminino, DVNA, o número de incompatibilidades HLA e a presença de função retardada do enxerto não impactaram de forma significativa na sobrevida do enxerto em transplantes renais com doador vivo.

### DISCUSSÃO

O número de pacientes que receberam um transplante renal com doador vivo em nosso serviço mais do que dobrou durante os dez anos do estudo, aumentando de 26 transplantes no ano de 1998 para 75 em 2007, representando atualmente cerca de 40% dos transplantes renais em nosso centro, um terço dos quais é de doadores não aparentados. Essa prática está de acordo os princípios éticos e legais previstos na legislação brasileira vigente, notadamente a Lei nº 9.434/1997, que expressamente

**Table 2** FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PERDA DO ENXERTO EM TRANSPLANTES COM DVA E DVNA

Variáveis	Análise univariada OR [IC 95%]	p	Análise multivariada OR [IC 95%]	p
DVNA	1,11 (0,54 - 2,28)	0,78		
Incompatibilidades HLA	1,16 (0,96 - 1,39)	0,12		
Sexo feminino	0,95 (0,52 - 1,77)	0,88		
Idade < 50 anos	0,81 (0,41 - 1,59)	0,53		
PRA >10%	3,04 (1,62 - 5,67)	< 0,001	2,54 (1,35 - 4,78)	0,004
Função retardada do enxerto	4,35 (2,06 - 9,18)	< 0,001		
Rejeição aguda no 1º ano	5,15 (2,65 - 10,02)	< 0,001	4,11 (2,04 - 4,78)	<0,001

DVNA: Doador vivo não aparentado; PRA: Reatividade contra painel.

autoriza, no artigo 9º, cuja redação foi dada pela Lei nº 10.211/2001, a doação entre pessoas vivas, com a única ressalva da necessidade de autorização judicial quando não se tratar de cônjuge ou parente de até o 4º grau de consanguinidade.

No presente estudo, foram comparadas as características clínicas e a sobrevida do enxerto e do paciente, a longo prazo, entre DVA e DVNA. Foi observado que DVNAs apresentavam pior compatibilidade HLA, idade mais avançada e receberam mais terapia de indução da imunossupressão na ocasião do transplante. Entretanto, a sobrevida do enxerto e do paciente em dez anos de seguimento, e a incidência de rejeição aguda no primeiro ano de transplante não foram diferentes entre os dois grupos. Portanto, esses resultados fortalecem a utilização de DVNA para o transplante, especialmente em uma época de escassez de órgãos, como atualmente acontece no mundo inteiro.

A sobrevida do enxerto em transplantes renais com doadores vivos com identidade em um haplótipo deveria ser superior a de enxertos de DVNA com HLA totalmente distintos, e as melhores taxas de sobrevida deveriam ser observadas em irmãos com total compatibilidade HLA, se levados em consideração os princípios de histocompatibilidade. Especialmente nos últimos anos, com o reconhecimento da rejeição crônica mediada por anticorpos anti-HLA do doador como uma importante causa de perda do enxerto, muita atenção tem sido dada às incompatibilidades HLA e à presença de anticorpos pré-formados ou *de novo*, que sejam específicos contra o doador.<sup>12-15</sup> Na prática clínica, entretanto, estudos unicêntricos têm demonstrado excelente sobrevida do enxerto em transplantes renais com DVNA, além de taxas de mortalidade e morbidade similares às de DVA.<sup>16-18</sup> Um irmão com HLA idêntico ainda representa a primeira escolha para um transplante renal com doador vivo pelos resultados superiores

de sobrevida do enxerto.<sup>17</sup> Entretanto, quando este não é disponível, doadores vivos não aparentados mostram-se como uma alternativa bastante atraente, não inferior aos demais tipos de doadores vivos, e superior aos doadores falecidos.<sup>18</sup>

O fato de os transplantes com DVNA terem recebido mais indução da imunossupressão é uma limitação deste estudo, já que torna os dois grupos diferentes nas suas características basais, prejudicando a comparação entre eles. Não é possível excluir o impacto desses diferentes esquemas imunossupressores nos resultados do estudo. Entretanto, devido ao caráter retrospectivo da análise e do já esperado maior número de incompatibilidades HLA em DVNA, essa diferença no percentual de pacientes recebendo indução da imunossupressão já era de certa forma esperada, fazendo desta uma abordagem individualizada e comum na prática clínica na época em que se desenvolveu o estudo.

Em conclusão, os resultados deste estudo contribuem para uma contínua demonstração da viabilidade e bons resultados a longo prazo dos DVNA como uma importante fonte de órgãos para transplante, apesar da menor compatibilidade HLA, especialmente nesta época atual de extrema escassez de órgãos. A otimização desses doadores pode contribuir para diminuir a disparidade entre a oferta e a demanda de órgãos, fazendo com que os pacientes renais crônicos permaneçam um menor tempo em diálise, o que em última análise afeta positivamente o resultado dos transplantes de um modo geral.

## REFERÊNCIAS

1. Evans R, Kitzmann D. An economic analysis of kidney transplantation. *Surg Clin North America* 1998;78:149-74.
2. Dew M, Switzer G, Goycoolea J, Allen A, DiMartini A, Kormos R *et al.* Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. *Transplantation* 1997;64:1261-73.

3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY *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* 1999;341:1725-30.
4. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2135-41.
5. Brook NR, Nicholson ML. Non-directed live kidney donation. *Lancet* 2006;368:346-7.
6. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2098-110.
7. Jendrisak MD, Hong B, Shenoy S, Lowell J, Desai N, Chapman W *et al.* Altruistic living donors: evaluation for nondirected kidney or liver donation. *Am J Transplant* 2006;6:115-20.
8. Gjertson DW. Look-up survival tables for living-donor renal transplants: OPTN/UNOS data 1995-2002. *Clin Transpl* 2003;337-86.
9. Ahmad N, Ahmed K, Khan MS, Calder F, Mamode N, Taylor J *et al.* Living-unrelated donor renal transplantation: an alternative to living-related donor transplantation? *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:247-50.
10. Simforoosh N, Basiri A, Fattahi MR, Einollahi B, Firouzan A, Pour-Reza-Gholi F *et al.* Living unrelated versus living related kidney transplantation: 20 years' experience with 2155 cases. *Transplant Proc* 2006;38:422-5.
11. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995;333:333-6.
12. Opelz G. HLA matching in Asian recipients of kidney grafts from unrelated living or cadaveric donors. The collaborative transplant study. *Hum Immunol* 2000;61:115-9.
13. Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* 1997;64:1473-5.
14. David-Neto E, Prado E, Beutel A, Ventura CG, Siqueira SAC, Hung J *et al.* C4d-positive chronic rejection: a frequent entity with a poor outcome. *Transplantation* 2007;84:1391-8.
15. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative transplant study. *Rev Immunogenet* 1999;1:334-42.
16. Terasaki PI. The HLA-matching effect in different cohorts of kidney transplant recipients. *Clin Transpl* 2000;497-514.
17. Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R *et al.* 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg* 2001;234:149-64.
18. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000;58:491-9.