

Transplante renal com doadores em lesão renal aguda severa. Devemos utilizar esses órgãos? Série de casos retrospectiva

Kidney transplantation with donors in severe acute kidney injury. Should we use these organs? Retrospective Case Series

Autores

Guilherme Palhares Aversa Santos¹ 

Luis Gustavo Modelli de Andrade¹ 

Mariana Farina Valiatti¹ 

Mariana Moraes Contti¹ 

Hong Si Nga¹ 

Henrique Mochida Takase¹ 

¹ Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Botucatu, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: O número de pacientes incidentes e prevalentes em diálise tem aumentado, assim como o número de candidatos ao transplante renal no Brasil, sem um aumento proporcional do número de doadores de órgãos. O uso de rins expandidos, quanto à função renal, pode ser uma alternativa para aumentar a oferta de órgãos. **Objetivo:** discutir a viabilidade do uso de rins expandidos quanto à função renal, que estejam em lesão renal aguda severa. **Métodos:** foram avaliados todos os casos de transplante renal de doador falecido realizados no Hospital das Clínicas de Botucatu da UNESP, de janeiro de 2010 a junho de 2018, totalizando 732 casos. Selecionou-se os casos com creatinina final do doador maior do que 6 mg/dL. **Resultados:** quatro pacientes foram selecionados, dos quais todos os doadores estavam em lesão renal aguda (LRA) severa. Esses doadores apresentavam rabdomiólise como provável causa de LRA severa, eram jovens, sem comorbidades e apresentavam diminuição de volume urinário nas últimas 24 horas. A evolução clínica de todos os receptores foi satisfatória, com taxa de filtração glomerular após o transplante variando entre 48 a 98 mL/min/1,73m². **Conclusão:** essa série de casos mostra a possibilidade de utilização de doadores renais em LRA severa, desde que respeitadas as condições seguintes: idade do doador, rabdomiólise como causa de LRA e achados de biópsia favoráveis à implantação. Estudos adicionais com melhores desenhos, maior número de pacientes e maiores tempos de seguimento são necessários.

Palavras-chave: Transplante de Rim; Doadores de Tecidos; Função Retardada do Enxerto; Lesão Renal Aguda.

ABSTRACT

Introduction: The number of incident and prevalent patients on dialysis has increased, as well as the number of candidates for renal transplantation in Brazil, without a proportional increase in the number of organ donors. The use of expanded kidneys, as to renal function, may be an alternative to increase the supply of organs. **Objective:** to discuss the feasibility of using expanded kidneys for renal function, which are in severe acute renal injury. **Methods:** All cases of renal transplantation of deceased donors performed at the Hospital das Clínicas de Botucatu of UNESP, from January 2010 to June 2018, totaling 732 cases were evaluated. Cases with final donor creatinine greater than 6 mg/dL were selected. **Results:** four patients were selected, of whom all donors were in severe acute kidney injury (AKI). These donors presented rhabdomyolysis as a probable cause of severe AKI, were young, with no comorbidities and had decreased urinary volume in the last 24 hours. The clinical evolution of all the recipients was satisfactory, with a glomerular filtration rate after transplantation ranging from 48 to 98 mL/min/1.73 m². **Conclusion:** this series of cases shows the possibility of using renal donors in severe AKI, provided the following are respected: donor age, rhabdomyolysis as the cause of AKI, and implantation-favorable biopsy findings. Additional studies with better designs, larger numbers of patients and longer follow-up times are needed.

Keywords: Kidney Transplantation; Tissue Donors; Delayed Graft Function; Acute Kidney Injury.

Data de submissão: 24/12/2018.

Data de aprovação: 17/06/2019.

Correspondência para:

Guilherme Palhares Aversa Santos
E-mail: guipalhares.santos@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0264



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o número de pacientes incidentes e prevalentes em diálise tem aumentado, assim como o número de candidatos ao transplante renal no Brasil,¹ sem um aumento proporcional do número de doadores de órgãos. O uso de doadores renais com critério expandido é uma medida que pode auxiliar na resolução desse problema e vem sendo cada vez mais adotada.² Rins de doadores com lesão renal aguda (LRA) KDIGO III, considerados rins expandidos quanto à função renal, são descartados com frequência;³ mas seu uso pode contribuir para haver maior oferta de órgãos.

O objetivo desta série de casos foi discutir a viabilidade de rins expandidos quanto à função renal com lesão renal aguda severa.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, do tipo série de casos. Foram revisados todos os casos de transplante renal realizados no Hospital das Clínicas da UNESP no período de janeiro de 2010 a junho de 2018. Com o objetivo de avaliar os casos mais graves de doadores em LRA e mais desafiadores para a realização do transplante do ponto de vista clínico, nesse período de oito anos, selecionamos todos os pacientes transplantados com doador falecido com creatinina final maior que 6 mg/dL. Esse ponto de corte de creatinina foi baseado no estudo retrospectivo de Heilman e colaboradores, em que a creatinina final máxima dos doadores em LRA foi de 6.29 mg/dL.⁴

RESULTADOS

Foram encontrados 732 pacientes transplantados com doador falecido no período, dos quais 4 preencheram os critérios de seleção. Os dados clínicos e laboratoriais desses pacientes estão descritos abaixo.

Caso 1. Sexo feminino, 44 anos, doença de base Granulomatose com Poliangeíte, em diálise peritoneal há 2 anos e 11 meses, diurese residual de 600 mL, painel de reatividade de anticorpos (PRA) de 0. Doador: sexo feminino, 37 anos, causa da morte HSA traumática após TCE grave, sem comorbidades, três dias de internação em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), em uso de Clavulin para tratamento de foco infeccioso pulmonar e de noradrenalina 1,8 mcg/kg/min, diurese de 300 mL nas últimas 24 horas,

creatinina inicial de 1,1 mg/dL, creatinina final de 7,4 mg/dL, C.P.K de 8.688 U/L, Kidney Donor Profile Index (KDPI) de 46%. Biópsia renal da captação com sinais de NTA. Tempo de isquemia fria (TIF) de 23 horas e 30 minutos, terapia de indução com metilprednisolona 500 mg e timoglobulina 3 mg/kg e terapia de manutenção com tacrolimo, everolimo e prednisona. O transplante ocorreu sem intercorrências, não havendo complicações urológicas ou vasculares. Evoluiu com retardo de função do enxerto (RFE) no pós-operatório, com melhora progressiva das escórias nitrogenadas e do débito urinário a partir da segunda semana após o transplante. Foi de alta hospitalar no 30º pós-operatório. Atualmente, com dois anos e oito meses de transplante, está com creatinina de 1,0 mg/dL e TFG (pelo CKD-epi) de 67 mL/min/1,73 m².

Caso 2. Sexo masculino, 38 anos, doença de base indeterminada, sem diurese residual, em terapia de substituição renal há 9 anos e 5 meses, no momento em hemodiálise, PRA de 0. Doador é o mesmo que o do paciente Caso 1. TIF de 25 horas e 5 minutos, terapia de indução com metilprednisolona 500 mg e timoglobulina 3 mg/kg e terapia de manutenção com tacrolimo, everolimo e prednisona. O transplante ocorreu sem intercorrências, não havendo complicações urológicas ou vasculares. Evoluiu com RFE, com melhora parcial das escórias e do débito urinário a partir do 14º dia de internação. Por conta de RFE prolongado foi biopsiado no 18º PO, com anatomopatológico compatível com NTA. Houve alta no 28º pós-operatório. Atualmente, com mesmo tempo de transplante que o paciente do caso 1, está com TFG de 58 mL/min/1,73 m².

Caso 3. Sexo feminino, 52 anos, doença de base indeterminada, em hemodiálise há 4 anos e 11 meses, diurese residual de 500 mL, PRA de 34%. Doador do sexo masculino, 43 anos, tabagista, teve hematoma subdural agudo após TCE traumático como causa da morte, dois dias de UTI, em uso de noradrenalina 0,8 mcg/kg/minuto, vasopressina 6 UI/hora, diurese nas últimas 24 horas de 120 mL, creatinina inicial de 1,1 mg/dL e creatinina final de 12,2 mg/dL, C.P.K de 58.124 U/L, KDPI de 54%. A biópsia renal da captação apresentava NTA. TIF de 22 horas e 46 minutos, terapia de indução com metilprednisolona 500 mg e timoglobulina 4,5 mg/kg (divididos em 1,5 mg/kg iniciado na indução anestésica, e posteriormente 1 mg/

kg por mais 3 dias) e terapia de manutenção com tacrolimo, micofenolato e prednisona. A cirurgia ocorreu sem intercorrências, não havendo complicações vasculares ou urológicas. Paciente evoluiu com RFE, sendo biopsiada no 13° pós-operatório em virtude de RFE prolongado, com anatomopatológico compatível com NTA. Houve aumento de débito urinário e queda progressiva de escórias a partir do 21° dia de internação. Apresentou várias intercorrências infecciosas (ITU, monilíase esofágica, infecção por citomegalovírus), foi de alta hospitalar no 46° pós-operatório. Atualmente, com 5 meses e 13 dias de transplante, está com creatinina de 0,8 mg/dL e TFG de 98 mL/min/1,73 m².

Caso 4. Sexo masculino, 35 anos, doença de base indeterminada, em hemodiálise há 1 ano e 5 meses, diurese residual de 1000 mL, PRA de 0. Doador do sexo masculino, 35 anos, HSA traumática como causa da morte, etilista crônico, tabagista, 6 dias de UTI, diurese de 350 mL nas últimas 24 horas em uso de noradrenalina 0,16 mcg/kg/min, creatinina inicial de 1,1 mg/dL e final de 6,5 mg/dL, C.P.K de 11.922 UI/L, KDPI de 33%. Biópsia renal de captação compatível com NTA. TIF de 20h33 minutos. Terapia de indução realizada com 500 mg de metilprednisolona e timoglobulina 4,5 mg/kg, e manutenção com tacrolimo, micofenolato e prednisona. A cirurgia ocorreu sem intercorrências, não havendo complicações urológicas ou vasculares. Evoluiu com RFE, realizou biópsia no 15° pós-operatório com achados de NTA. A partir do 21° pós-operatório apresentou melhora de função renal, recebeu alta no 29° PO. Atualmente com 6 meses e 12 dias de transplante, apresenta creatinina de 1,8 mg/dL e TFG de 48 mL/min/1,73 m².

Os dados clínicos e laboratoriais de doadores e receptores podem ser verificados na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Nessa série retrospectiva de quatro casos, avaliamos a experiência de um serviço terciário com transplantes renais de doadores em LRA KDIGO III e com creatinina final maior que 6 mg/dL.

Todos os doadores dessa série são considerados de categoria padrão de acordo com o critério clássicos de doadores expandidos da United Network for Organ Sharing (UNOS),⁵ porém podemos considerá-los limítrofes quanto à função renal. Os doadores dessa série eram jovens, estavam em vigência de LRA KDIGO III e apresentaram biópsia renal da captação com NTA (sem alterações histológicas significativas em compartimentos glomerular, túbulo-intersticial e vascular). Os insultos renais mais prováveis eram isquêmico e nefrotóxico pela rabdomiólise, portanto com boas perspectivas de recuperação.

Em relação aos doadores renais com creatinina alterada, Kayler e colaboradores, em estudo retrospectivo utilizando o sistema de registro de transplantes americano, evidenciaram que, para os doadores de critério padrão, o aumento de creatinina sérica na doação não se associou à diminuição de sobrevida do enxerto, apesar de maior percentagem de RFE. Além disso, para doador padrão, a presença de creatinina terminal maior do que 2 mg/dL aumentou o risco de descarte do órgão em 7 vezes,³ mostrando uma subutilização desses órgãos.

Boffa e colaboradores, em estudo retrospectivo, analisaram o sistema de registro de transplantes do Reino Unido entre 2003 e 2013. A presença de LRA no doador aumentou a chance de descarte renal, e, quanto maior o estágio da LRA, maior o risco de não utilização do órgão. Em rins de doadores com LRA AKIN III, o risco de descarte do órgão aumentou de 3 a 20 vezes.⁶ Houve pequena diferença na sobrevida do enxerto em um ano quando comparados receptores de rins de doadores em vigência de LRA com receptores

TABELA 1. DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE DOADORES E RECEPTORES

	Cr (1)	Cr (2)	Cr (3)	Cr (4)	Cr (7)	Biópsia captação	Idade do doador	C.P.K. (UI/mL)	PRA (%)	DU (mL)
Caso 1	6.3	6.4	4.4	2	1.1	ATN	37	8688	0	300
Caso 2	8.6	13.7	9.1	5.1	1.6	ATN	37	8688	0	300
Caso 3	8.3	3.5	6.1	1.8	0.8	ATN	43	58124	34	120
Caso 4	9.8	15.6	7.7	4.4	2.2	ATN	35	11922	0	350

Nota: C.P.K: creatina fosfoquinase. Cr(1): cr na 1° semana, Cr(2): cr na 2° semana, Cr(3): cr na 3° semana, Cr(4): cr na 4° semana, Cr(7): cr na 7° semana. DU: débito urinário nas últimas 24 h do doador. PRA: painel de reatividade de anticorpos.

de rins de doadores sem LRA (91% vs. 89%, $p = 0.02$). Entretanto, quando comparado com a sobrevida dos pacientes em fila para transplante ou em diálise, essa pequena diferença não assume relevância clínica. Neste estudo, houve associação entre doadores com maior estágio de LRA (AKIN III) e com maior taxa de órgãos considerados não funcionantes primários; porém, percentualmente, o número de doadores com LRA AKIN III foi pequeno na amostra estudada.

Zheng e colaboradores, em revisão sistemática e metanálise de 2018 com 14 estudos de coorte, no total de 15.345 doadores, não encontraram diferença significativa em relação à sobrevida do enxerto e em relação a órgãos não funcionantes primários, quando comparados receptores de rins de doadores em vigência de LRA com receptores de rins de doadores sem LRA.⁷ A sobrevida do enxerto foi avaliada no período de um a dez anos após o transplante. Além disso, a TFG e os episódios de rejeição aguda foram semelhantes entre os grupos. Nos pacientes com LRA, houve maior tempo de internação hospitalar e maior incidência de RFE.

Heilman e colaboradores avaliaram retrospectivamente os desfechos de 162 receptores de doadores em LRA durante um período de cerca de 9 anos. Desses receptores, 139 receberam rins considerados padrão segundo a UNOS. É de se destacar que, dentre esses doadores de rim padrão, 50% estavam oligoanúricos, 71% com LRA estágio AKIN III e 21% necessitaram de terapia de substituição renal. A creatinina final máxima nesse grupo de doadores padrão em LRA foi de 6.29 mg/dL. No entanto, exceto o RFE, que foi maior no grupo dos pacientes com doadores em LRA, não houve diferença na incidência de rejeição aguda e na sobrevida do enxerto em um ano, quando comparado aos pacientes que transplantaram no mesmo período e receberam rins ofertados de doadores que não estavam em LRA.⁴

A idade do doador, um dos critérios para se considerar um rim ofertado como limítrofe, é bem estabelecida como condição que requer avaliação histológica do rim a ser implantado.^{5,8} Essa característica também é importante de ser considerada nos casos de doação renal cujo doador está em LRA, já que a idade do doador, e não a creatinina final, tem maior associação com desfecho e com pior função renal em 6 meses.⁹

A avaliação histológica dos rins ofertados que estão em LRA é fundamental, uma vez que mostra

a viabilidade deles antes da implantação. A ausência ou discretas lesões histológicas se correlacionam à boa sobrevida do enxerto em um ano, favorecendo a utilização do órgão ofertado; enquanto que a presença de lesões moderadas a graves se correlaciona à pobre sobrevida do enxerto, tornando desaconselhável o transplante.^{10,11} Kyler e colaboradores revisaram 597 biópsias de doadores renais efetuadas entre os anos de 1987 e 2006; arteriosclerose ou arteriolosclerose moderadas, definidas como diminuição do lúmen vascular igual ou maior a 25%, foram independentemente associadas à pior sobrevida do enxerto em um, três e cinco anos, tanto para doadores critério padrão quanto para doadores marginais.¹⁰

Quanto ao curso clínico da LRA, esses três doadores vinham em fase franca de instalação com oligúria, podendo se considerar a possibilidade de suporte renal agudo, não fosse a condição de morte encefálica. Tal evolução clínica poderia ter levado ao descarte do órgão em muitos centros transplantadores.

Tomita e colaboradores relataram sua experiência com oito doadores com parada cardíaca que apresentaram LRA KDIGO III, com creatinina maior do que 10 mg/dL, anteriormente à captação renal. Porém, diferentemente da presente série de casos, no momento da captação, os pacientes já apresentavam débito urinário adequado e recuperação de função renal. A maior parte desses pacientes apresentou boa função renal após o primeiro mês de transplante, como ocorreu com nossos pacientes, e sobrevida adequada do enxerto em longo prazo.¹²

É possível argumentar que os três doadores deste estudo apresentaram LRA por rabdomiólise. Em estudo observacional retrospectivo conduzido por Chen e colaboradores, na análise de 30 pacientes que receberam rins com LRA KDIGO III na vigência de rabdomiólise, comparados a outros 90 pacientes que receberam rins padrões, foi verificado que não houve diferença estatística em relação à creatinina e TFG nos meses 2, 6, 12 e 24; também não houve diferença na incidência de rejeição,¹³ mostrando boa função do enxerto em longo prazo.

Todos os pacientes relatados nesta série apresentaram RFE, conforme esperado, uma vez que a porcentagem de retardo de enxerto em doadores renais em vigência de LRA é elevada.^{6,7,8,9} O principal fator de risco e provável etiológico para a RFE é a vigência de LRA KDIGO III anteriormente à doação. Outros fatores de risco incluem o longo tempo de diálise previamente ao transplante, no primeiro caso, e o TIF de 25 horas, no terceiro caso.

Os resultados e desfechos dessa série de casos devem ser considerados de acordo com a natureza desse estudo, isto é, com poder de associação e generalização limitados. Estudos com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento são necessários.

CONCLUSÃO

Esta série de casos mostra a possibilidade do uso de rins de doadores em LRA KDIGO III com creatinina terminal elevada; respeitando as condições de idade do doador, biopsia renal sem lesões histológicas ou lesões discretas, e LRA isquêmica na vigência de rhabdomiólise. Estudos adicionais, com melhor desenho e maior número de pacientes, são necessários para avaliação desse grupo de doadores.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Guilherme Palhares Aversa Santos, Luis Gustavo Modelli de Andrade, Mariana Farina Valiatti, Mariana Moraes Conti, Hong Si Nga, Henrique Mochida Takase contribuíram substancialmente na concepção ou desenho do trabalho; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação do trabalho ou na sua revisão crítica; aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2017. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2018 [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://sbn.org.br/o-censo-2017-foi-publicado-confira/>
2. Querard AH, Le Borgne F, Dion A, Giral M, Mourad G, Garrigue V, et al. Propensity score-based comparison of the graft failure risk between kidney transplant recipients of standard and expanded criteria donor grafts: Toward increasing the pool of marginal donors. *Am J Transplant* 2018;18:1151-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.14651>

3. Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, Fujita S, Kim RD, Hemming AW, et al. Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. *Am J Transplant* 2009;9:367-73. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02505.x>
4. Heilman RL, Smith ML, Kurian SM, Huskey J, Batra RK, Chakkeria HA, et al. Transplanting Kidneys from Deceased Donors With Severe Acute Kidney Injury. *Am J Transplant* 2015;15:2143-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13260>
5. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:114-25. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x>
6. Boffa C, van de Leemkolk F, Curnow E, Homan van der Heide J, Gilbert J, Sharples E, et al. Transplantation of Kidneys From Donors With Acute Kidney Injury: Friend or Foe? *Am J Transplant* 2017;17:411-9. PMID: 27428556 DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13966>
7. Zheng YT, Chen CB, Yuan XP, Wang CX. Impact of acute kidney injury in donor renal graft survival: a systematic review and Meta-Analysis. *Ren Fail* 2018;40:649-56. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1535982>
8. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al.; Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343-52. PMID: 16436766 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052891>
9. Si Nga H, Takase HM, Bravin AM, Garcia PD, Conti MM, Kojima CA, et al. Good Outcomes in Kidney Transplantation With Deceased Donor With Acute Kidney Injury: Donor's Age and Not Acute Kidney Injury Predicts Graft Function. *Transplant Proc* 2016;48:2262-6. PMID: 27742275 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.004>
10. Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transpl Int* 2008;21:892-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00681.x>
11. Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, Burdick JF, Ratner L, Haas M, et al. Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation* 2005;80:794-800. PMID: 16210967 DOI: <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000173801.33878.BF>
12. Tomita Y, Iwadoh K, Ogawa Y, Miki K, Kai K, Sannomiya A, et al. Single Graft Utilization From Donors With Severe Acute Kidney Injury After Circulatory Death. *Transplant Direct* 2018;4:e355. DOI: <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000768>
13. Chen CB, Zheng YT, Zhou J, Han M, Wang XP, Yuan XP, et al. Kidney transplantation from donors with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Clin Transplant* 2017;31. DOI: <https://doi.org/10.1111/ctr.13021>