



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina – Trabalho Final

BEATRIZ ISABEL QUITÉRIO CORDEIRO

Transplantação Hepática Pediátrica por Dador ABO Incompatível

Artigo Científico

Área científica de Cirurgia Pediátrica

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dra. Sandra Marina Lopes Ferreira

Professora Doutora Maria Francelina de Sousa Cruz Lopes

Maio 2020

Transplante Hepático Pediátrico por Dador ABO Incompatível

Beatriz Isabel Quitério Cordeiro¹

Professora Doutora Maria Francelina de Sousa Cruz Lopes^{1;2}

Dra Sandra Marina Lopes Ferreira³

¹: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²: Serviço de Cirurgia e Queimados, Departamento Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³: Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica, Departamento Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

e-mail: beatrizcordeiro8@hotmail.com

Índice

Abreviaturas	5
Resumo	6
<i>Abstract</i>	7
Introdução.....	8
Materiais e Métodos	10
Resultados.....	13
Discussão	31
Conclusão.....	34
Referências Bibliográficas.....	35

Abreviaturas

ABOc: ABO compatível

ABOi: ABO incompatível

AH: Artéria Hepática

AVBEH: Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas

CMV: Citomegalovírus

EBV: Vírus Epstein-Barr

FHA: Falência Hepática Aguda

IQR: *Interquartile range*

ISS: Imunossupressores

ND: Não determinado

PNF: *Primary non-function*

PTLD: *Post-transplant lymphoproliferative diseases*

ReTRH: Retransplante

TRH: Transplante hepático

VP: Veia porta

Resumo

Introdução: O transplante hepático (TRH) ABO incompatível (ABOi) eletivo tem sido utilizado de forma crescente em alguns centros, particularmente com recurso a dador vivo. Devido a avanços nos regimes imunossuppressores (ISS) do recetor pré-TRH, estão descritos resultados equiparáveis aos do TRH com dador compatível (ABOc). Em Portugal, o TRH ABOi mantém-se reservado para situações emergentes, onde não é possível essa preparação, estando geralmente associado a pior prognóstico.

Materiais e Métodos: Com o objetivo de comparar os resultados do TRH ABOi com os do TRH ABOc, analisámos todos os casos de TRH realizados até Janeiro de 2020 no Hospital Pediátrico de Coimbra. Após a análise de sobrevida do enxerto e do recetor e da incidência de complicações em cada um dos grupos indicados, restringimos a análise aos transplantes em contexto de Falência Hepática Aguda (FHA) e aos retransplantes (ReTRH).

Resultados: Ao comparar os TRH ABOc com os ABOi foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto (9,5 dias no ABOi vs. 1950 dias no ABOc) e do recetor (letalidade 66,7% no ABOi vs. 13,3% no ABOc), com $p < 0,001$. A comparação da incidência de complicações não mostrou diferenças significativas. Nos TRH por FHA, a sobrevida do enxerto (56,5 dias no ABOi vs. 3161,5 dias no ABOc) e do recetor (letalidade 57,1% no ABOi vs. 16,7% no ABOc) não foram estatisticamente diferentes. Na comparação do ReTRH ABOc com o ReTRH ABOi, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto (2 dias no ABOi vs. 835 no ABOc, com $p = 0,008$). Embora a letalidade tenha sido mais elevada no ReTRH ABOi, a diferença não obteve significância estatística (letalidade 100% no ABOi vs. 16,7% no ABOc, com $p = 0,052$). Não houve diferenças significativas na incidência de complicações.

Discussão: Observamos que o TRH ABOi está associado a um pior prognóstico em provável relação com a gravidade clínica pré-transplante, dado que este ocorreu em situações críticas. Este aspeto é reforçado pelo facto de, na comparação num grupo de “gravidade similar” (TRH ABOi vs. ABOc por FHA), embora a sobrevida do enxerto e do recetor sejam maiores no TRH ABOc, esta diferença não obteve significância estatística.

Conclusão: Apesar do pior prognóstico, a viabilidade do TRH ABOi enquanto medida *life-saving*, é suportada por estes resultados. O desenvolvimento de esquemas ISS rapidamente eficazes, no pré-TRH imediato e/ou peri-TRH, poderá melhorar os resultados nos casos emergentes, mimetizando os obtidos no TRH ABOi eletivo.

Palavras-Chave: Incompatibilidade ABO; Transplantação Hepática Pediátrica

Abstract

Introduction: The incidence of elective ABO incompatible hepatic transplant (ABOi) has been increasing in some centres, specially living donor transplantation. Due to a better immunosuppressive preparation of the receptor, some reports have shown results similar to those obtained with ABO compatible transplantation (ABOc). In Portugal, ABOi transplant is an option only for emergent clinical scenarios, where the aforementioned preparation is not possible, thus leading to worse outcomes.

Materials and Methods: In order to compare the results of the ABOi hepatic transplant with those of the ABOc transplantation, we reviewed all the hepatic transplants performed until January 2020 in Coimbra's Paediatric Hospital. After analysing graft and patient survival and the incidence of post-transplant complications, we narrowed our analysis to the transplants conducted because of Acute Hepatic Failure (AHF) and to the retransplants (ReTRH).

Results: Comparing the two groups of transplants (ABOi vs. ABOc), there was a statistically significant difference in graft survival (9.5 days in ABOi vs. 1950 days in ABOc) and in patient survival (lethality 66.7% in ABOi vs. 13.3% in ABOc), with $p < 0.001$. The analysis of post-transplant complications did not show significant differences. In the AHF transplants, there were no statistically significant differences in graft survival (56.5 days in ABOi vs. 3161.5 in ABOc) or patient survival (lethality 57.1% in ABOi vs. 16.7% in ABOc). Comparing the ABOc ReTRH with the ABOi ReTRH showed a difference in graft survival (2 days in ABOi vs. 835 in ABOc, with $p = 0.008$). Although the lethality rate was higher in the ReTRH ABOi group, the comparison with the ReTRH ABOc did not show a statistically important difference (100% in ABOi vs. 16.7% in ABOc, with $p = 0.052$). There were no significant differences in the incidence of complications.

Discussion: In this analysis, we observed that the ABOi hepatic transplant is associated with a worse outcome, probably due to a more severe clinical status before the transplant in these critical scenarios. This aspect is supported by the fact that when comparing transplants with similar clinical status (the AHF comparison), graft and patient survival were not statistically different, despite the fact that they were lower in the ABOi group.

Conclusion: Despite the worse outcome, the viability of the ABOi transplant as a live-saving measure is supported by these results. The development of rapidly efficient pre-transplant immunosuppressive protocols could improve outcomes in emergent scenarios, mimicking those obtained in the elective ABOi transplant.

Keywords: ABO incompatibility; Paediatric Hepatic Transplant

Introdução

Desde o primeiro transplante hepático (TRH) pediátrico em 1963, a transplantação hepática pediátrica evoluiu de procedimento “experimental” a tratamento de eleição em diversas doenças hepáticas. Para isso, contribuíram a melhoria progressiva da técnica cirúrgica e dos cuidados médicos prestados pré, peri e pós-TRH, bem como o desenvolvimento de novos imunossuppressores [1].

A melhoria da sobrevida dos doentes resultou igualmente do aumento do “pool” de dadores, através de técnicas como o fígado reduzido, a bipartição (SPLIT) e a utilização de dadores vivos. Este aspeto é particularmente relevante no contexto pediátrico pois é difícil uma “compatibilidade” na relação de tamanhos enxerto-recetor [2].

Devido às suas características fisiológicas, anatómicas e imunológicas, o fígado é, por natureza, um órgão mais tolerante do que outros [3]. Foi assumido que isto permitiria a realização de transplantes recorrendo a dador com grupo sanguíneo incompatível ao do recetor, aumentando, assim, o número de dadores disponíveis. Contudo, os resultados nas primeiras décadas demonstraram uma baixa sobrevida dos enxertos e dos recetores [4].

No entanto, também a transplantação ABO incompatível (ABOi) evoluiu, sendo hoje um recurso válido, particularmente em países cuja legislação e cultura limitam o uso de dadores cadáveres, como é o caso do Japão e da Coreia [4,5].

O grupo sanguíneo de um indivíduo é definido pelos antígenos presentes em várias células e pelos anticorpos (isohemaglutininas) contra os antígenos que não possui [6]. No fígado os antígenos ABO são expressos maioritariamente no endotélio vascular e nas células do trato biliar. Na transplantação ABOi, a ativação dos anticorpos do recetor por antígenos do enxerto, desencadeia a ativação do sistema do complemento. Este, por sua vez, leva à formação do complexo de ataque à membrana, conduzindo à lesão endotelial e biliar, que pode resultar em rejeição hiperaguda por trombose vascular e necrose hepática. Pode ainda ocorrer uma forma tardia de lesão do enxerto por estenose nas vias biliares intra-hepáticas, cujo mecanismo ainda não é totalmente conhecido [4].

Na transplantação por dador vivo, graças a protocolos de imunossupressão que diminuem os anticorpos anti-A/B em circulação, os resultados da transplantação ABOi são sobreponíveis àqueles alcançados com o TRH ABO compatível (ABOc), especialmente em centros com elevada experiência [4,7]. As estratégias para reduzir a lesão endotelial mediada por anticorpos evoluíram desde esplenectomia, administração de imunoglobulina endovenosa, infusão de fármacos (prostaglandina E1, mesilato de gabexato) na veia porta

ou na artéria hepática a procedimentos como a plasmaferese e a administração de rituximab. O rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20, administrado 1 a 4 semanas antes do TRH, levando à diminuição dos linfócitos B, sendo atualmente reconhecido o contributo da sua utilização na melhoria dos resultados no TRH ABOi [4].

Assim, a transplantação ABOi apresenta-se hoje, em casos de transplante eletivo, como uma opção viável, permitindo reduzir o tempo e a mortalidade em lista de espera [4,5,7].

Em Portugal, o TRH pediátrico, iniciado em 1994, é realizado num único centro e ocorre com recurso a dador cadáver na maioria das situações. A transplantação ABOi encontra-se reservada para casos emergentes, onde o período de espera por um enxerto compatível põe em risco a sobrevivência do doente. Assim, trata-se de casos onde a preparação imunossupressora antecipada do doente não é possível [4].

Este artigo pretende comparar os resultados obtidos nos transplantes hepáticos ABOi face aos da transplantação ABOc em idade pediátrica em Portugal.

Uma vez que a maioria dos transplantes ABOi foram realizados em casos de emergência por FHA, pretende-se analisar se neste contexto o transplante ABOc mantém superioridade nos resultados.

Por fim, avalia-se ainda se existem diferenças nos resultados em casos de retransplante (ReTRH) no grupo ABOi vs. ReTRH com ABOc.

Materiais e Métodos

População em estudo

Para a realização deste estudo analisámos retrospectivamente todos os casos de transplante hepático em idade pediátrica (< 18 anos) realizados no Hospital Pediátrico de Coimbra, desde o início do programa de TRH, em Janeiro de 1994, até Janeiro de 2020. A informação foi recolhida através da base de dados institucional e dos processos clínicos dos doentes.

Este estudo inclui-se em projeto de transplante hepático pediátrico, anteriormente aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e seguiu as normas dessa Instituição e da Comissão Europeia e os Princípios Éticos para a Investigação em Seres Humanos dispostos na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, tendo todos os dados sido tratados de forma anónima e confidencial.

Ao todo foram analisados 270 transplantes, realizados em 227 crianças. Esses casos foram agrupados consoante a compatibilidade entre dador e recetor: 14 transplantes ABOi (realizados em 12 crianças) e 256 ABOc, sendo este último grupo constituído por 214 transplantes isogrupais e 42 compatíveis não isogrupais.

Para o cálculo do número de anos de Follow-up foi considerado como limite os 18 anos, visto tratarem-se de doentes pediátricos. Para os doentes que ainda não tinham atingido essa idade foi considerado a data de início do estudo. Nos casos que abandonaram o follow-up, foi considerado como limite a data da última avaliação no Hospital Pediátrico de Coimbra.

Regime de imunossupressão

De acordo com a data de realização do TRH, o esquema de imunossupressão pode ser dividido em 2 períodos: período 1 (1994 a 2000) – corticoide (metilprednisolona intraoperatoriamente e posterior administração diária com desmame progressivo, passando a prednisolona oral a partir da 2ª semana pós – TRH) + ciclosporina + azatioprina; período 2 (2001 a 2020) – corticoide + tacrolimus (uso pontual entre 1995 e 2000 mediante autorização de utilização excecional) +/- micofenolato de mofetil.

Regime ABOi

Desde 2010, foi administrado basiliximab a todos os doentes com transplante ABOi. Nos últimos dois transplantes ABOi, realizados na mesma doente, foi também administrado rituximab no dia do primeiro transplante, correspondendo a 3 dias antes do segundo TRH.

Nenhum dos casos analisados foi submetido a plasmaferese ou administração de imunoglobulina, quer pré ou pós-transplante.

Fatores Analisados

Neste estudo, analisámos: o diagnóstico de base, a idade do recetor, o tipo de enxerto, o *crossmatch* entre dador e recetor, a sobrevida média do enxerto, o aparecimento de complicações pós-transplante, a perda do enxerto e o tempo até à perda do enxerto.

Nas complicações vasculares incluem-se as seguintes patologias: trombose, tromboflebite, estenose, hipertensão portal mantida, ausência de fluxo, laceração, cavernoma, hemorragia, problemas na anastomose, *kinking* e compressão.

A nível das complicações biliares incluem-se: estenose, fuga, necrose, biloma, deiscência da anastomose, fístula, estase e ectasia.

Foi ainda analisada a sobrevida do recetor e a taxa de letalidade. Para esta análise o recetor foi considerado como pertencente ao grupo do seu último transplante.

Quanto ao grupo ABOi foram ainda analisados o género e idade do dador, assim como a combinação de grupos sanguíneos de cada transplante. Neste grupo foi comparado o prognóstico do transplante entre os grupos recetor com idade inferior a 2 anos vs. recetor com idade igual ou superior a 2 anos e os diferentes grupos sanguíneos.

Foram comparados os seguintes grupos: TRH ABOi vs. TRH ABOc; TRH ABOi por FHA vs. TRH ABOc por FHA; ReTRH ABOi vs. ReTRH ABOc.

Análise Estatística

Para a realização da análise estatística foi utilizado o programa SPSS, versão 25.

Foi estudada a normalidade de variáveis quantitativas através do Teste de *Kolmogorov-Smirnov* ou através do Teste *Shapiro-Wilk*, conforme o tamanho da amostra. Variáveis contínuas e não paramétricas foram expressas pela sua mediana e desvio interquartil (IQR). A análise estatística dessas variáveis foi feita com teste de *Mann-Whitney U* ou com o teste de *Kruskal-Wallis*. Variáveis contínuas e paramétricas foram expressas pela sua média e desvio padrão e a sua análise estatística foi feita através do teste *T-student* para amostras independentes. Variáveis qualitativas foram comparadas usando o teste do Qui-quadrado ou o teste de *Fisher*, seguindo as regras de *Cochrane*. Considerou-se estatisticamente significativos valores de p inferiores a 0,05.

A sobrevivência cumulativa dos enxertos foi estimada usando a curva de *Kaplan-Meier* e foi utilizado o teste de *Log-Rank* para compará-las.

A análise estatística deste trabalho foi realizada com o apoio do Laboratório de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra a nível do esclarecimento de dúvidas.

Resultados

ABOi vs. ABOc

Características dos transplantes:

As características dos transplantes encontram-se descritas na Tabela I. Dos 270 transplantes realizados no Hospital Pediátrico no período de tempo estudado, 14 foram transplantes ABOi. A mediana de idades no grupo ABOi (3,01 anos com IQR 1,28 – 5,20) foi ligeiramente inferior à mediana encontrada no grupo ABOc (4,56 anos com IQR 1,31 – 9,45), mas sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,181$). A distribuição por sexos foi equivalente nos dois grupos ($p=0,147$).

As indicações para transplante ABOi foram a Falência Hepática Aguda em 8 casos (8/14; 57,1%) e retransplante nos restantes (6/14; 42,9%). No grupo ABOc o diagnóstico mais frequente foi a Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas (AVBEH) em 33,6% dos transplantes. Neste grupo a FHA representou apenas 18 casos (6,2%) e os retransplantes ocorreram em 37 casos (14,5%), sendo a diferença entre os grupos estatisticamente significativa para ambas as causas de TRH ($p<0,001$, *odds ratio* de 17,630 com intervalo de confiança a 95% de [5,516; 56,344] para a variável FHA e $p=0,013$, *odds ratio* de 4,439 com intervalo de confiança a 95% de [1,457; 13,529] para a variável ReTRH).

Todos os transplantes ABOi foram realizados com enxerto de dador cadáver e no grupo ABOc houve 31 transplantes de dador vivo (12,1%), contudo a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,381$). O tipo de enxerto mais utilizado nos dois grupos em estudo foi o enxerto reduzido (78,6% dos transplantes ABOi e 42,6% dos ABOc), sendo a diferença entre os dois grupos estatisticamente significativa ($p=0,008$, *odds ratio* de 4,945, com intervalo de confiança a 95% de [1,347; 18,152]).

O *crossmatch* entre dador e recetor foi positivo em 2 dos transplantes ABOi (14,3%) e em 19 dos transplantes ABOc (7,4%), mas a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,274$). O *crossmatch* não foi registado em 35,7% dos ABOi e em 31,6% dos ABOc.

Por fim, o tempo médio de *follow-up* foi de 8 anos (IQR: 5,00 – 14,00) no grupo ABOi e de 7 anos no grupo ABOc (IQR: 3,00-12,00), não sendo a diferença entre os dois grupos estatisticamente significativa. Apenas 7 dos doentes não completaram *follow-up* até aos 18 anos de idade, todos por terem emigrado.

As tabelas II e III apresentam em mais pormenor as características dos transplantes ABOi.

Tabela I. Características dos transplantes (n=270)

	ABOi (n = 14)	ABOc (n = 256)	P
Idade ao transplante em anos (mediana)	3,01 (IQR: 1,28 – 5,20)	4,56 (IQR: 1,31 – 9,45)	0,181
Sexo (N (%))			0,147
Masculino	10 (71,4%)	132 (51,6%)	
Feminino	4 (28,6%)	124 (48,4%)	
Indicação para o transplante hepático (N (%))			0,006
AVBEH	0 (0%)	86 (33,6%)	Odds ratio: 0,924 [0,886; 0,963]
Doença Metabólica	0 (0%)	31 (12,1%)	0,381
Défice de $\alpha - 1$ Antitripsina	0 (0%)	25 (9,8%)	0,376
FHA	8 (57,1%)	18 (7%)	<0,001 Odds ratio: 17,630 [5,516; 56,344]
Colestase Intrahepática			
Familiar	0 (0%)	13 (5,1%)	1,000
Outras	0 (0%)	46 (18%)	0,137
ReTRH (N (%))	6 (42,9%)	37 (14,5%)	0,013 Odds ratio: 4,439 [1,457; 13,529]
Dador (N (%))			0,381
Vivo	0 (0%)	31 (12,1%)	
Cadáver	14 (100%)	225 (87,9%)	
Enxerto (N (%))			
Vivo	0 (0%)	31 (12,1%)	0,381
Inteiro	3 (21,4%)	72 (28,1%)	0,764
Reduzido	11 (78,6%)	109 (42,6%)	0,008 Odds ratio: 4,945 [1,347; 18,152]
SPLIT	0 (0%)	44 (17,2%)	0,136
Crossmatch (N (%))			0,274
Negativo	7 (50%)	156 (60,9%)	
Positivo	2 (14,3%)	19 (7,4%)	
Não registado	5 (35,7%)	81 (31,6%)	
Tempo de <i>follow-up</i> em anos (mediana)	8,00 (IQR: 5,00 – 14,00)	7,00 (IQR: 3,00 – 12,00)	0,589

Legenda: AVBEH: Atrésia das Vias Biliares Extra Hepáticas; FHA: Falência Hepática Aguda; IQR: Desvio interquartil.

Outras causas incluem Síndrome de Allagille, Tumores Hepáticos, Hepatite autoimune, Doença de Wilson, Colangite Esclerosante Neonatal e outras patologias menos prevalentes.

Tabela II. Características dos recetores ABOi (n=14)

TRH ABOi	Género	Indicação para TRH	Diagnóstico de base	Data do TRH	Tempo em lista (dias)	Idade ao TRH (meses)
1	Masculino	FHA	FHA de causa indeterminada	1/11/94	2	72,86
2	Masculino	ReTRH	Colangite esclerosante neonatal	7/4/95	5	53
3	Masculino	ReTRH	AVBEH	21/11/97	2	16,16
4	Masculino	ReTRH	AVBEH	8/12/97	18	16,73
5	Masculino	FHA	Hepatite B	5/6/98	1	38,57
6	Feminino	FHA	FHA de causa indeterminada	23/8/00	3	13,96
7	Masculino	ReTRH	AVBEH	6/11/02	2	9,66
8	Masculino	FHA	Hepatite A	11/4/05	3	30,5
9	Masculino	FHA	Doença de Wilson	6/9/07	12	156,27
10	Feminino	FHA	Hepatite autoimune	21/2/11	3	91,6
11	Masculino	ReTRH	Síndrome de Allagille	6/12/13	1	60,13
12	Masculino	FHA	Doença veno-oclusiva	30/6/14	3	2,33
13	Feminino	FHA	FHA de causa indeterminada	24/8/19	5	36
14	Feminino	ReTRH	FHA de causa indeterminada	27/8/19	3	36

Tabela III. Características do dador e do TRH ABOi (n=14)

TRH ABOi	Género do dador	Idade do dador (anos)	Tipo de enxerto	Grupo ABO Recetor	Grupo ABO Dador	Crossmatch	ISS pré-TRH
1	Masculino	18	Reduzido	0+	A+	Negativo	Não
2	Masculino	25	Reduzido	A+	B-	ND	Não
3	Masculino	48	Reduzido	0+	AB+	ND	Não
4	Masculino	24	Reduzido	0+	B+	ND	Não
5	Feminino	10	Reduzido	0+	A+	Positivo	Não
6	Feminino	57	Reduzido	0+	AB+	Negativo	Não
7	Feminino	3	Reduzido	0+	A+	Negativo	Não
8	Masculino	54	Reduzido	A+	B+	Negativo	Não
9	Masculino	17	Inteiro	0+	A	Negativo	Não
10	Feminino	49	Reduzido	0-	A+	Negativo	Não
11	Masculino	48	Reduzido	0+	A+	Negativo	Não
12	Masculino	5	Reduzido	0+	A+	Negativo	Não
13	Masculino	5	Auxiliar	0+	A+	Negativo	Rituximab (no dia do TRH)
14	Masculino	7	Inteiro	0+	A+	Positivo	Rituximab (3 dias antes do TRH)

Legenda: ND – não determinado.

Resultados pós-cirúrgicos e sobrevivência do enxerto:

Quando analisados os dois grupos em estudo, não houve diferenças significativas na incidência de complicações vasculares a nível da veia cava ($p=0,069$), a nível da artéria hepática ($p=0,700$) nem a nível das veias hepáticas ($p=1,000$). Também não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quanto à incidência de complicações biliares ($p=0,733$), ascite refratária ($p=0,607$), rejeição ($p=1,000$), colangites ($p=0,137$), PTLD (*Post-transplant lymphoproliferative diseases*)/Tumores ($p=0,418$), complicações infecciosas ($p=1,000$) ou outro tipo de complicações ($p=0,749$). No grupo ABOi verificou-se que ocorreu a perda do enxerto (por ReTRH ou óbito) em 78,5% dos casos, enquanto no grupo ABOc a percentagem de perda foi de apenas 26,2%, sendo a diferença

estatisticamente significativa ($p < 0,001$, *odds ratio* de 0,097, com intervalo de confiança a 95% de [0,026; 0,357]). Finalmente, a mediana de tempo até à perda do enxerto no grupo ABOi foi de 3,00 dias (IQR: 1,00 – 16,00) e no grupo ABOc foi de 20,00 dias (IQR: 3,00 – 381,00), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p = 0,035$) (Tabela IV). Os resultados do TRH ABOi encontram-se representados na Tabela V.

Tabela IV. Resultados pós-TRH (n = 270)

	ABOi (n = 14)	ABOc (n = 256)	p
Tempo sobrevida do enxerto em dias (mediana)	9,50 (IQR: 1,75 – 540,00)	1950,00 (IQR: 422,75 – 3908,50)	<0,001
Complicações vasculares (N (%))			
Veia Porta	2 (14,3%)	41 (16,0%)	0,669
Artéria Hepática	1 (7,1%)	52 (20,3%)	0,700
Veias hepáticas/Veia Cava	0 (0%)	13 (5,1%)	1,000
Ascite refratária (N (%))	0 (0%)	25 (9,8%)	0,607
Complicações Biliares (N (%))	2 (14,3%)	73 (28,5%)	0,733
Rejeição (N (%))	3 (21,4%)	79 (30,9%)	1,000
PTLD/Tumores (N (%))	1 (7,1%)	9 (3,5%)	0,418
Colangites (N (%))	0 (0%)	46 (18,0%)	0,137
Complicações infecciosas (N (%))	4 (28,6%)	86 (33,6%)	1,000
Outras complicações (N (%))	6 (42,9%)	128 (50,0%)	0,749
Perda do enxerto (N (%))	11 (78,5%)	67 (26,2%)	<0,001 Odds ratio: 0,097 [0,026; 0,357]
Tempo até perda do enxerto em dias (mediana)	3,00 (IQR: 1,00 – 16,00)	20,00 (IQR: 3,00 – 381,00)	0,035

Legenda: IQR: Desvio Interquartil; PTLD: Doenças linfoproliferativas pós-transplante

Tabela IV. Resultados pós-TRH ABOi (n=14)

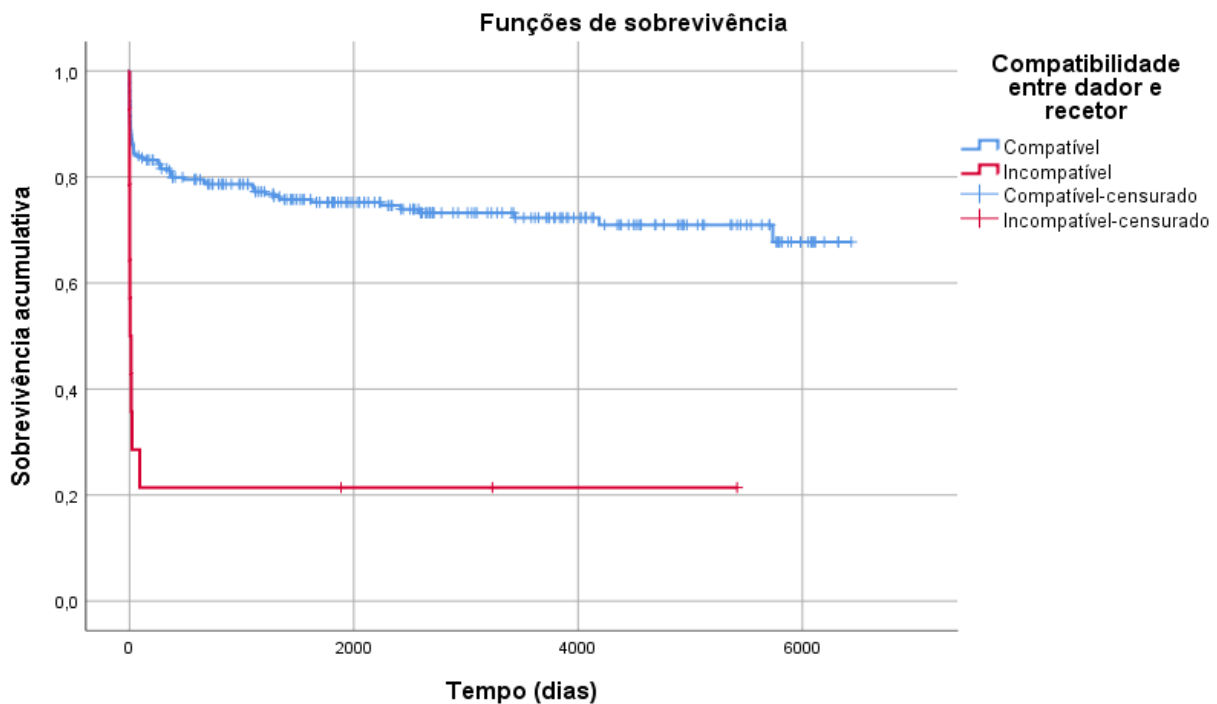
TRH ABOi	Rejeição	C. Biliares	C. Vasculares	PTLD	Infeção CMV	Perda do enxerto
1	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim, 91º dia pós-TRH, c. biliares.
2	Não	Não	Não	Não	Não	Sim, 5º dia pós-TRH, PNF.
3	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim, 18º dia pós-TRH, rejeição hiperaguda.
4	Não	Não	Não	Não	Não	Não
5	Não	Não	Não	Linfoma EBV+	Não	Não
6	Não	Não	Não	Não	Não	Não
7	Não	Não	Não	Não	Não	Sim, 1º dia pós-TRH, PNF.
8	Não	Não	Não	Não	Não	Não
9	Sim*	Não	Não	Não	Sim*	Não
10	Sim *	Não	Não	Não	Sim*	Não
11	Não	Não	Não	Não	Não	Não
12	Não	Sim	Trombose da AH e da VP	Não	Não	Não
13	Não	Não	Trombose da VP	Não	Não	Sim, 3 dias após o TRH por trombose da VP e PNF
14	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Legenda: AH – Artéria Hepática; CMV – Citomegalovírus; EBV – Vírus Epstein-Barr; PNF – *Primary non-function*; VP – Veia Porta

*1 ano pós-TRH

Quanto à sobrevivência do enxerto, observámos uma sobrevida mediana de 9,50 dias (IQR: 1,75 – 540,00) no grupo ABOi e uma sobrevida mediana de 1950 dias (IQR: 422,75 – 3908,50) no grupo ABOc, tendo a diferença entre os dois grupos sido significativa ($p < 0,001$).

A sobrevivência cumulativa entre os dois grupos encontra-se representada na Figura 1, tendo sido significativamente mais baixa no grupo ABOi ($p < 0,001$ no teste de *Log-Rank*).



Legenda: Os casos censurados são os casos onde o enxerto ainda se encontra em funcionamento.

Figura 1. Sobrevivência cumulativa do enxerto ABOi vs. ABOc (n = 270)

No grupo ABOi foi estudado se um recetor com menos de 2 anos teria melhores resultados no transplante, contudo a análise não demonstrou a presença de diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,640$ a nível da sobrevida do enxerto e $p < 0,05$ a nível das complicações).

Também no grupo ABOi foi estudado se alguma combinação de grupos sanguíneos estaria associada a pior prognóstico, contudo não houve diferenças a nível da sobrevida ($p = 0,749$). Não foi possível estudar as diferenças a nível das complicações por esta análise não cumprir as regras de Cochrane.

Sobrevida do recetor ABOi vs. ABOc

A sobrevida do recetor e a taxa de letalidade nos dois grupos encontram-se representadas na Tabela VI. A Figura 2 mostra as curvas de sobrevivência nos dois grupos estudados.

A sobrevida mediana do recetor ABOi foi de 22 dias (IQR: 3,50 – 2552,00), enquanto no grupo ABOc esta foi de 2094,50 dias (IQR: 795,00 – 3805,00), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,013$).

A taxa de letalidade foi de 66,7% nos doentes ABOi e de 13,3% nos ABOc, estando o TRH ABOi associado a uma maior letalidade ($p=0,001$, com *odds ratio* de 13,034, com intervalo de confiança a 95% de [3,088; 55,013]).

Tabela VI. Sobrevida do recetor (n=227) ABOc vs. ABOi

	ABOi (n = 9)	ABOc (n = 218)	p
Sobrevida do recetor em dias (mediana)	22 (IQR: 3,50 – 2552,00)	2094,50 (IQR: 795,00 – 3805,00)	0,013
Taxa de letalidade	66,7%	13,3%	0,001 Odds Ratio: 13,034 [3,088; 55,013]

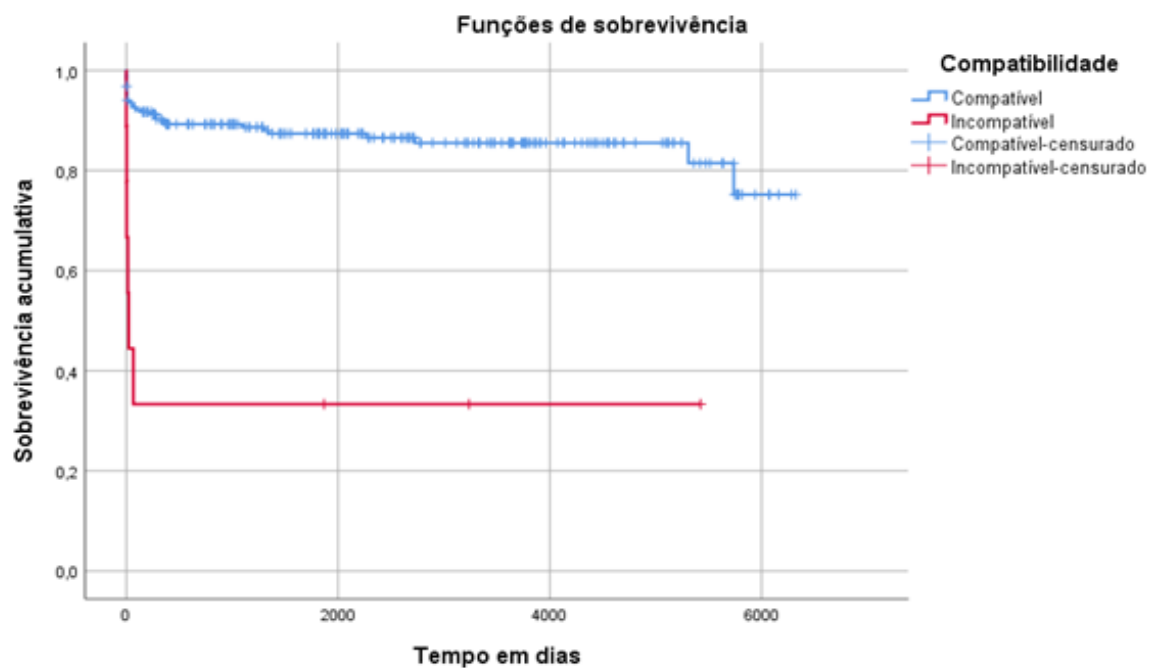


Figura 2. Sobrevida do recetor (n=227) ABOc vs. ABOi

A análise das curvas representadas na Figura 2 obteve valores de $p<0,001$ no teste de *Log-Rank*.

ABOi vs. ABOc em contexto de FHA

Características dos transplantes:

De modo a avaliar situações de gravidade clínica semelhante, analisamos os casos de Falência Hepática Aguda de ambos os grupos (ABOi e ABOc).

No grupo ABOc, houve 18 transplantes por FHA e no grupo ABOi houve 8.

Foram analisadas estas duas amostras, quanto às suas características principais. Essa análise encontra-se na Tabela VII. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos estudados.

Tabela VII. Características dos transplantes por FHA (n=26) ABOi vs. ABOc

	FHA ABOi (n = 8)	FHA ABOc (n = 18)	p
Idade do doente em anos (média)	4,55 ± 1,46	5,34 ± 0,84	0,621
Sexo (N (%))			0,683
Masculino	5 (62,5%)	9 (50%)	
Feminino	3 (37,5%)	9 (50%)	
Dador (N (%))			1,000
Vivo	0 (0%)	1 (5,6%)	
Cadáver	8 (100%)	17 (94,4%)	
Tipo de enxerto (N (%))			
Vivo		1 (5,6%)	1,000
Reduzido	6 (75%)	13 (72,2%)	1,000
Inteiro	2 (25%)	1 (5,6%)	0,215
SPLIT		3 (16,7%)	0,529
Crossmatch (N (%))			1,000
Positivo	1 (5,6%)	1 (5,6%)	
Negativo	6 (75%)	10 (55,6%)	
Não registado	1 (12,5%)	7 (38,9%)	
Tempo de <i>follow-up</i> em anos (média)	9,00 ± 2,646	10,38 ± 1,029	0,583

Resultados pós transplante e sobrevivência do enxerto:

Os resultados pós transplante em contexto de FHA, nos dois grupos estudados, encontram-se representados na Tabela VIII.

Quanto ao aparecimento de complicações no período pós-transplante, apenas foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas complicações infecciosas ($p=0,038$; *odds ratio* de 10,000, com intervalo de confiança a 95% de [1,222; 81,811]), sendo estas mais prevalentes no grupo ABOc. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para todas as outras complicações em estudo.

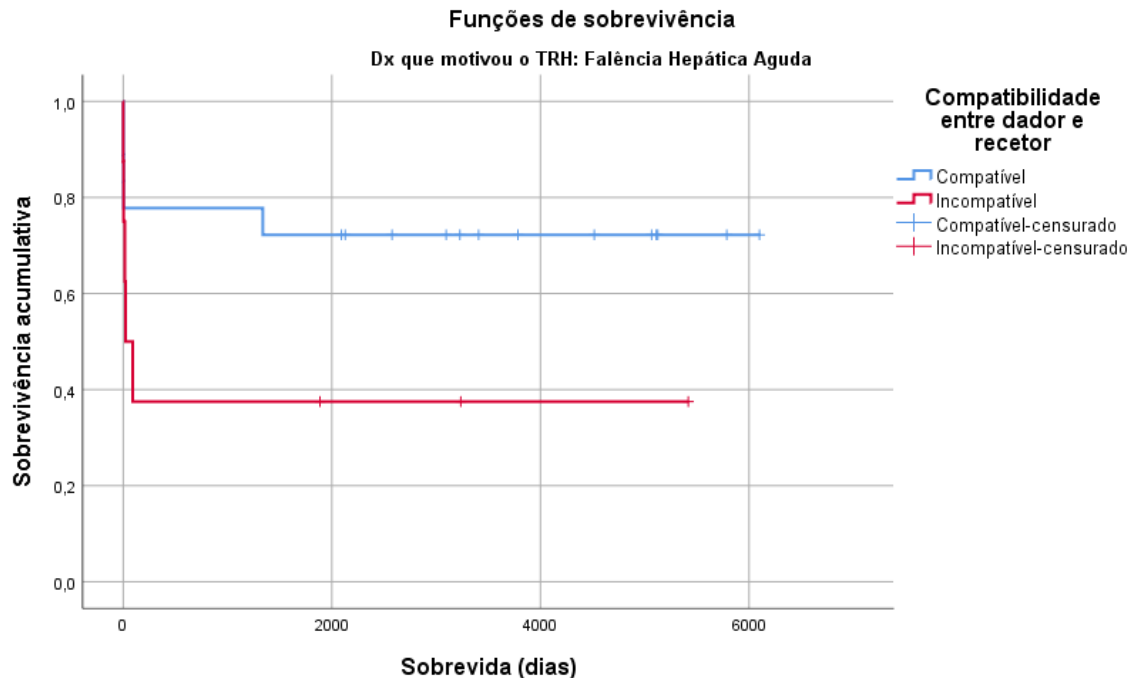
Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à perda de enxerto nem quanto ao período de tempo até esse acontecimento, não sendo o tempo de sobrevida do enxerto significativamente diferente em termos estatísticos ($p=0,141$).

As curvas de sobrevivência cumulativa dos dois grupos estudados estão representadas na Figura 3. Após análise dessas curvas pelo teste de *Log-Rank*, concluiu-se que não havia diferença estatisticamente significativa entre elas ($p=0,101$).

Tabela VIII. Resultados pós transplante por FHA (n = 26) ABOi vs. ABOc

	FHA ABOi (n = 8)	FHA ABOc (n = 18)	p
Tempo sobrevida do enxerto em dias (mediana)	56,50 (IQR: 6,25 – 2898,75)	3161,50 (IQR: 1005,25 – 5077,25)	0,143
Complicações vasculares (N (%))			
Veia Porta	2 (25%)	1 (5,6%)	1,000
Artéria Hepática	1 (12,5%)	3 (16,7%)	1,000
Veias hepáticas/Veia Cava	0 (0%)	2 (11,1%)	1,000
Ascite refratária (N (%))	0 (0%)	2 (11,1%)	1,000
Complicações Biliares (N (%))	2 (25%)	4 (22,2%)	0,618
Rejeição (N (%))	2 (25%)	5 (27,8%)	1,000
PTLD/Tumores (N (%))	1 (12,5%)	1 (5,6%)	0,529
Colangites (N (%))	0 (0%)	5 (27,8%)	0,281
Complicações infecciosas (N (%))	4 (50%)	3 (16,7%)	0,038 Odds ratio: 10,000 [1,222; 81,811]
Outras complicações (N (%))	4 (50%)	12 (66,7%)	1,000
Perda do enxerto (N (%))	5 (62,5%)	5 (27,8%)	0,189
Tempo até perda de enxerto em dias (mediana)	16,00 (IQR: 2,00 – 56,50)	3,00 (IQR: 2,00 – 671,50)	0,674

Legenda: IQR: Desvio interquartil; PTLD: *Post-transplant lymphoproliferative diseases*.



Legenda: Os casos censurados são os casos em que o enxerto ainda se encontra em funcionamento.

Figura 3. Sobrevivência cumulativa FHA ABOi vs. FHA ABOc (n=26)

Sobrevida do recetor por FHA ABOi vs. FHA ABOc:

A sobrevida do recetor e a taxa de letalidade nos dois grupos encontram-se representadas na Tabela IX.

A Figura 4 apresenta as curvas de sobrevivência dos recetores entre os dois grupos. A análise das curvas demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre as 2 amostras ($p=0,026$ no teste de *Log-Rank*).

Tabela IX. Sobrevida do recetor por FHA (n= 25) ABOi vs. ABOc

	ABOi (n=7)	ABOc (n=18)	p
Sobrevida do recetor em dias (mediana)	22,00 (IQR: 3,00 – 3236,00)	2187,00 (IQR: 1227,25 – 3902,75)	0,138
Taxa de letalidade	57,1%	16,7%	0,066

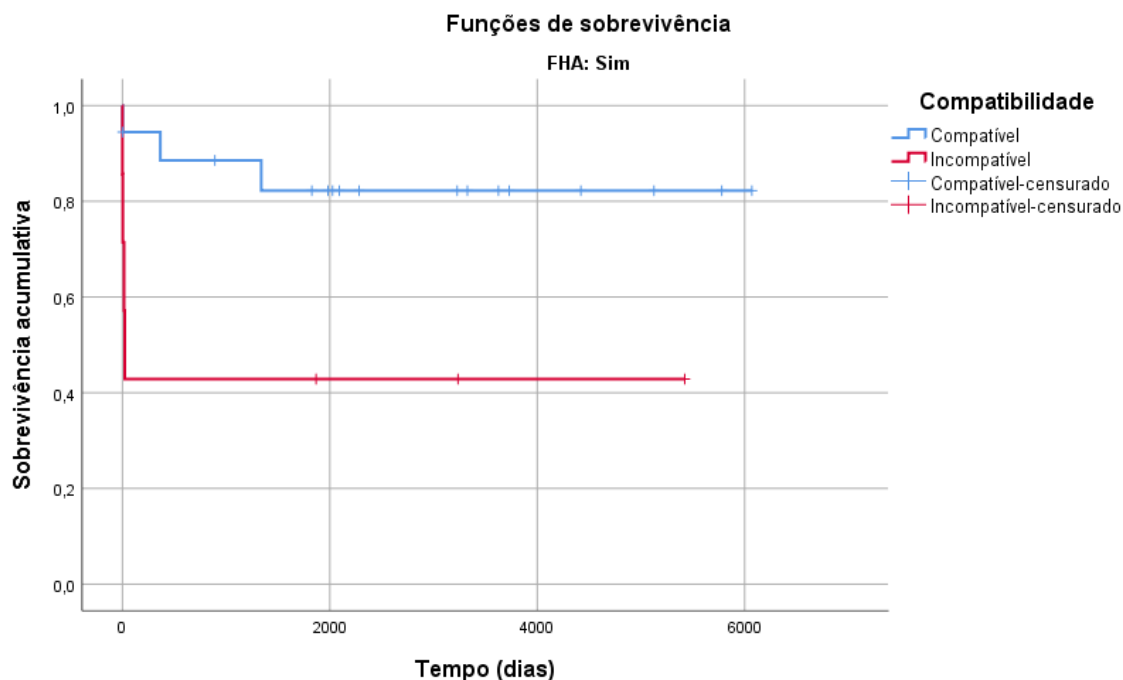


Figura 4. Sobrevida do recetor FHA ABOi vs. FHA ABOc (n = 25)

ReTRH ABOc vs. ReTRH ABOi

Características dos transplantes:

Dos 14 transplantes ABOi, 6 eram ReTRH e dos 256 transplantes ABOc, 37 eram ReTRH. As características de cada um desses grupos encontram-se representadas na tabela X, sendo apenas a média de idades significativamente diferente entre os 2 grupos ($p=0,001$). Não foram encontradas outras diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Quanto ao tempo de *follow-up* é realçar que todos os ReTRH ABOi culminaram com a morte do doente antes do fim do período de seguimento.

Nos ReTRH ABOi, 5 (83,3%) tiveram como causa a disfunção primária do enxerto, sendo que em 2 destes foi também detetada a ausência de fluxo na veia porta. Apenas 1 (16,7%) dos ReTRH ABOi foi devido a Rejeição Hiperaguda.

Tabela X. Características dos ReTRH (n=43) ABOi vs. ABOc

	ABOi (n = 6)	ABOc (n = 37)	p
Idade do doente em anos (média)	2,64 ± 0,71	6,67 ± 0,75	0,001
Sexo (N (%))			0,375
Masculino	6 (85,7%)	20 (54,1%)	
Feminino	1 (14,3%)	17 (45,9%)	
Diagnóstico primário (N (%))			
AVBEH	3 (50%)	19 (51,4%)	1,000
Doença Metabólica	0 (%)	2 (5,4%)	1,000
Défice de α1-antitripsina	0 (%)	3 (8,1%)	1,000
FHA	1 (16,7%)	4 (10,8%)	0,547
Colestase	0 (0%)	2 (5,4%)	1,000
Intrahepática Familiar			
Síndrome de Allagille	1 (16,7%)	2 (5,4%)	0,370
Outras	1 (16,7%)	5 (13,5%)	1,000
Dador (N (%))			
Vivo	0 (0%)	1 (2,7%)	1,000
Cadáver	7 (100%)	36 (97,3%)	
Tipo de enxerto (N (%))			
Reduzido	5 (83,3%)	16 (43,2%)	0,095
Inteiro	1 (16,7%)	13 (35,1%)	0,645
SPLIT	0 (0%)	7 (18,9%)	0,567
Vivo	0 (0%)	1 (2,7%)	1,000
Crossmatch (N (%))			1,000
Positivo	1 (16,7%)	7 (18,4%)	
Negativo	1 (16,7%)	14 (37,8%)	
Não registado	4 (66,7%)	16 (43,2%)	
Tempo de <i>Follow-up</i> em anos (média)	0	6,90 ± 1,126	-----
Tempo até retransplante em dias (mediana)	10,00 (IQR: 2,75 – 21,00)	97,00 (IQR: 4,50 – 1163,50)	0,096

Legenda: AVBEH: Atrésia das Vias Biliares Extra Hepáticas; FHA: Falência Hepática Aguda. Outras causas incluem: Tumores Hepáticos, Hepatite autoimune, Doença de Wilson, Colangite Esclerosante Neonatal e outras patologias menos prevalentes.

Resultados pós transplante e sobrevivência do enxerto:

Não se detetaram diferenças estatisticamente significativas na incidência de todos os tipos de complicações estudadas entre o grupo que foi submetido a ReTRH ABOc e o grupo que foi submetido a um ReTRH ABOi (Tabela XI).

No grupo ABOi houve uma perda de 100% dos enxertos, enquanto no grupo ABOc a percentagem foi de 45,9%, sendo a diferença entre os dois grupos estatisticamente significativa ($p=0,023$, *odds ratio* de 0,739, com intervalo de confiança a 95% de [0,580 – 0,942]). Não houve diferenças estatisticamente importantes no tempo até à perda do enxerto nos dois grupos.

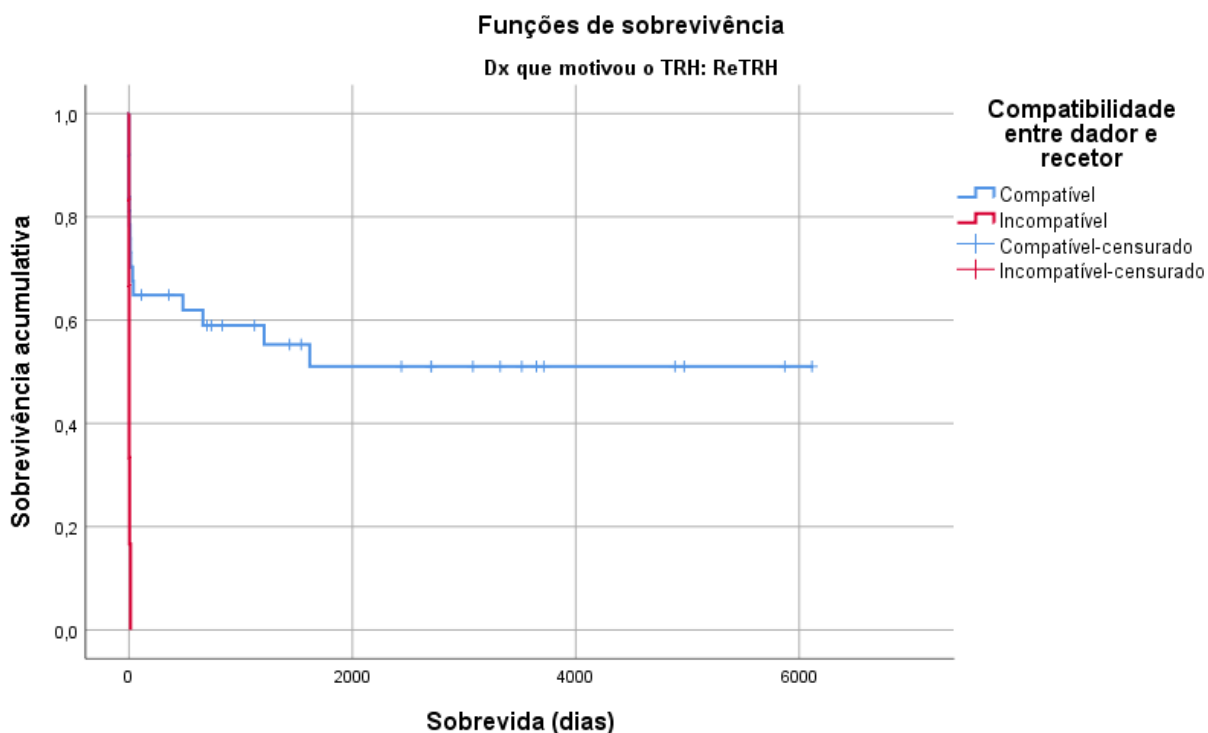
Foram detetadas diferenças significativas na sobrevivência mediana dos enxertos entre os dois grupos ($p = 0,008$).

A sobrevivência cumulativa dos dois tipos de enxertos encontra-se representada na Figura 5. A análise das duas curvas de *Kaplan Meier* pelo teste de *Log Rank* revelou uma diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,001$).

Tabela XI. Resultados pós ReTRH (n= 43) ABOi vs. ABOc

	ABOi (n = 7)	ABOc (n = 36)	p
Tempo sobrevida do enxerto em dias (mediana)	2,00 (IQR: 0,75 – 7,25)	835,00 (IQR: 11,50 – 2894,00)	0,008
Complicações vasculares (N (%))			
Veia Porta	0 (0%)	8 (21,6%)	0,566
Artéria Hepática	0 (0%)	7 (18,9%)	0,567
Veias hepáticas/Veia Cava	0 (0%)	0 (0%)	---
Ascite refratária (N (%))	0 (0%)	3 (8,1%)	1,000
Complicações Biliares (N (%))	0 (0%)	9 (24,3%)	0,568
Rejeição (N (%))	1 (16,7%)	13 (35,1%)	0,645
PTLD/Tumores (N (%))	0 (0%)	3 (8,1%)	1,000
Colangites (N (%))	0 (0%)	5 (13,5%)	1,000
Complicações infecciosas (N (%))	0 (14,3%)	12 (32,4%)	0,298
Outras complicações (N (%))	2 (33,3%)	20 (54,1%)	1,000
Perda do enxerto (N (%))	6 (100%)	17 (45,9%)	0,023 Odds ratio: 0,739 [0,580; 0,942]
Tempo até perda do enxerto em dias (mediana)	2,00 (0,75 – 7,25)	11,00 (IQR: 1,00 – 261,50)	0,275

Legenda: IQR: Interquartile range; PTLD: Post-transplant lymphoproliferative diseases.



Legenda: Os casos censurados são os casos onde o enxerto ainda está em funcionamento.

Figura 5. Sobrevivência cumulativa ReTRH (n = 43) ABOi vs. ABOc

Sobrevida do receptor ReTRH ABOi vs. ReTRH ABOc:

A sobrevida do receptor e a taxa de letalidade nos dois grupos estudados encontram-se representados na Tabela XII, havendo uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida do receptor entre os dois grupos ($p=0,031$).

A Figura 6 apresenta as curvas de sobrevida dos dois grupos. A análise destas pelo teste de Log-Rank revelou uma diferença estatisticamente importante ($p<0,001$).

Tabela XII. Sobrevida do receptor ReTRH ABOi vs. ReTRH ABOc (n=33)

	ABOi (n=3)	ABOc (n=30)	p
Sobrevida do receptor em dias (mediana)	4,00 (IQR: 3,00 – 67,00)	2432,50 (IQR: 82,50 – 3593,50)	0,031
Taxa de letalidade	100%	16,7%	0,052

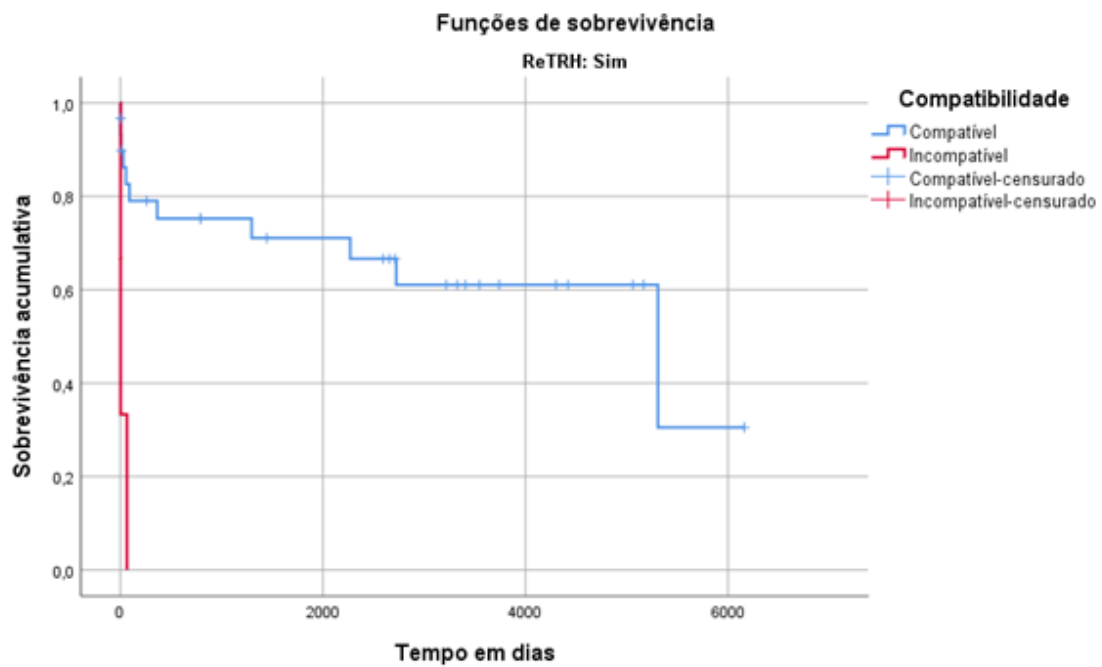


Figura 6. Sobrevida do recetor (n=33) ReTRH ABOi vs. ReTRH ABOc

Discussão

O Hospital Pediátrico de Coimbra é desde 1994 o centro de referência nacional para a realização de transplantes hepáticos pediátricos. A partir dos dados recolhidos ao longo de anos, foi possível comparar os resultados do transplante com dador compatível com a evolução dos transplantes com dador incompatível. Dos 270 transplantes realizados até ao final do estudo, apenas 14 foram feitos com recurso a dador incompatível.

Atualmente, em Portugal, a transplantação hepática ABOi é apenas utilizada em situações emergentes, contrariamente ao que acontece noutros países, onde é realizada em contexto eletivo e a partir de dador vivo. O TRH ABOi no contexto de dador vivo é efetivamente utilizado como opção viável, aceite em vários centros experientes [4]. Em centros como o Japão e a Coreia do Sul, em parte por questões culturais, a transplantação é feita maioritariamente com recurso a dadores vivos (> 95% no Japão e cerca de 77% na Coreia). Destes TRH, os enxertos incompatíveis representam > 10% no Japão e > 18% na Coreia [5]. Devido à política nacional de alocação de órgãos, com critérios que permitem uma oferta favorável de dadores cadáveres para a idade pediátrica, o recurso a dador vivo representa menos de um quinto do total de TRH, sendo excepcional em contexto de FHA.

A maior parte dos doentes foi transplantada com ABOi em situações de apelo (urgente ou superurgente), o que significa que todos eram doentes críticos. Nestes casos, a necessidade de um transplante urgente leva frequentemente ao uso de enxertos marginais, por ausência de dador compatível disponível em “tempo útil”. A utilização de dadores ABOi ocorre neste contexto com o objetivo de reduzir o tempo em lista de espera [4, 5, 7].

No entanto, apesar desta opção terapêutica, e em parte pela gravidade da condição clínica pré-TRH nestes casos, verificámos uma taxa de mortalidade e de perda do enxerto significativamente superiores neste grupo de doentes comparativamente aos que receberam um enxerto compatível. Esta diferença foi ainda mais marcada no grupo dos ReTRH. Nenhum dos doentes retransplantados com enxerto ABOi sobreviveu. As condições particulares destes doentes, que associam a situação crítica do recetor à emergência do TRH e a uma maior dificuldade técnica cirúrgica, contribuíram para um pior prognóstico, também descrito em outras séries [9].

Comparamos os resultados do transplante ABOi por FHA com os TRH ABOc pela mesma causa de modo a tentar excluir a “diferente gravidade” do doente como um possível confundidor nos resultados.

Nessa análise, foi possível observar que, embora a sobrevivência cumulativa do enxerto seja maior nos transplantes ABOc, a diferença entre a sobrevivência dos dois tipos de enxertos não obteve significância estatística. Isto vem reforçar a viabilidade da transplantação ABOi nestes contextos, como medida *life-saving*.

A análise global dos dados permitiu-nos ainda concluir que não existem diferenças significativas na incidência de complicações pós-transplante, sendo a incidência de complicações infecciosas no contexto de FHA a única exceção. Neste último grupo, as infeções ocorreram transversalmente ao longo do tempo, independentemente do uso de basiliximab.

Deve ser feita a ressalva que o TRH ABOi tem um tempo de sobrevida mais reduzido do que o transplante ABOc e, por isso, menor tempo para o desenvolvimento de complicações, principalmente as tardias. Assim, estes resultados devem ser interpretados com cautela.

O maior risco associado à perda de enxerto incompatível é a rejeição hiperaguda, resultante da ligação de isoaglutininas pré-formadas do recetor à vascularização do enxerto (que expressa antígenos ABO), resultando em ativação com complemento, exsudação neutrofílica, trombose difusa e consequente fibrinólise com necrose hemorrágica do enxerto. Alguns estudos sugerem que esta complicação é menos frequente em recetores mais jovens, particularmente durante os 2 primeiros anos de vida. Uma explicação possível estará relacionada com uma resposta imunológica diferente nesta faixa etária na qual existe um número menor de isoaglutininas anti-A e anti-B. Por este motivo, existem centros que restringem o uso eletivo de transplantes incompatíveis ao primeiro ano de vida [2, 10, 11]. Nesta série, a perda do enxerto foi associada a rejeição hiperaguda apenas num doente, curiosamente um dos mais novos (com 16 meses).

Neste estudo, contrariamente ao encontrado na literatura, não verificámos evolução pós transplante significativamente melhor (ao nível da sobrevida do enxerto ou da presença de complicações), nos recetores com menos de 2 anos. Também não foram encontradas as diferenças descritas em outras séries na sobrevida de enxertos consoante a combinação de grupos sanguíneos entre dador e recetor [4].

É de ressaltar algumas limitações neste estudo. Sendo retrospectivo e ao longo de 26 anos, com consulta de alguns processos antigos, existem algumas informações das quais não dispusemos para a totalidade dos doentes, como os crossmatch e os títulos de isoaglutininas. As opiniões relativamente a títulos “seguros” anti-A e/ou anti-B antes ou após um TRH ABOi divergem entre os vários autores. A correlação destes títulos com a lesão do

enxerto não é linear [4]. Contudo, não pudemos, pelas limitações apresentadas, analisar este parâmetro.

Por outro lado, esta série refere-se apenas à experiência do único centro de transplantação hepática pediátrica em Portugal, com um número de transplantes ABOi bastante reduzido face ao número de transplantes ABOc.

Para além disso, o carácter emergente e o uso exclusivo de dador cadáver nos transplantes ABOi neste centro, torna difícil a comparação dos nossos resultados com muitos estudos atuais, feitos em centros de TRH que recorrem a dador vivo, nos quais é possível realizar regimes de imunossupressão indutores, iniciados 1 a 4 semanas antes do transplante e que permitem aumentar a sobrevida dos enxertos [7]. A dificuldade de estabelecer protocolos standard no contexto da TRH com dador cadáver prende-se logicamente com a impossibilidade de prever o *timing* do procedimento. Este aspeto influencia negativamente a sobrevida do enxerto [4].

Shen et al. apresentaram um estudo, em 2014, relatando a sua experiência com um novo protocolo de imunossupressão em transplantes ABOi emergentes. Neste incluí-se a administração de imunoglobulina endovenosa e uma dose de 375 mg/m² de rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20), no início da cirurgia e a continuação da terapêutica com imunoglobulina durante os 10 dias seguintes e posterior imunossupressão quadrúpula. Os autores relataram um prolongamento da sobrevida do enxerto 3 anos após o transplante, podendo este protocolo ser uma nova possibilidade para o aumento da sobrevida neste contexto [12]. De facto, o efeito do rituximab nas células B parece ser muito rápido o que, segundo vários estudos, pode sustentar a sua eficácia mesmo quando administrado 24h antes do TRH ou até perioperatoriamente [4].

Assim, para que no futuro o transplante ABOi emergente se torne uma opção viável será necessário adotar protocolos de imunossupressão que demonstraram bons resultados no transplante ABOi eletivo [4]. Para que isto seja possível, serão necessários estudos mais abrangentes, multicêntricos, a fim de otimizar os regimes terapêuticos, de modo a que se obtenham melhores resultados, sem aumentar significativamente o tempo de preparação e os riscos da intensificação da terapêutica imunossupressora. Este último ponto é particularmente relevante no contexto da transplantação em idade pediátrica, que supõe um período de tempo mais longo sobre o efeito destes fármacos e, idealmente, um enxerto que dure a vida toda do doente [4, 13].

Conclusão

O recurso a ABOi pode ser life-saving devendo ser equacionado em todos os doentes críticos emergentes, quando um dador compatível não surge, podendo estes TRH salvar o doente ainda que com eventual custo de um retransplante (como “ponte” para este) [4].

Os resultados deste estudo permitem-nos concluir que, na globalidade, o transplante ABOi tem piores resultados ao nível da sobrevivência do enxerto e do recetor do que os casos ABOc. Contudo, se analisarmos apenas transplantes com gravidade clínica semelhante, a diferença entre estes dois tipos de transplantação tende a atenuar-se.

No futuro, com recurso a novos regimes imunossuppressores, é possível que estas diferenças sejam cada vez menores, permitindo aumentar a viabilidade do transplante ABOi para situações emergentes, mimetizando os bons resultados obtidos até agora na transplantação ABOi eletiva [4,7].

Referências Bibliográficas

1. Ferreira R, Júnior M, Salvalaggio P, Rezende MB De, Evangelista AS, Guardia B Della, et al., Liver transplantation: history , outcomes and perspectives, São Paulo, Brasil, einstein, 2015;13(11):149–52.
2. Gelas T, Pj M, Da K, Da M, Df M, Sharif K, et al., ABO-incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients : Birmingham's experience, Pediatric Transplantation, 2011;706–11.
3. Feng S., Spontaneous and induced tolerance for liver transplant recipients, Current Opinion in Organ Transplantation, 2016;53–8.
4. Dahlgren US, Bennet W., ABO-Incompatible Liver Transplantation – A Review of the Historical Background and Results, International Reviews of Immunology, 2019;0(0):1–11.
5. Goss MB, Rana A., ABO-incompatible liver transplantation: Is it a viable option with modern innovation?, Clinical Liver Disease, 2017;10(5):124–9.
6. Dean L. ABO Blood Group, Medical Genetics Summaries, National Center for Biotechnology Information (US), 2012 [Updated 2015];(Md):1–3.
7. Honda M, Sugawara Y, Kadohisa M, Shimata K., Long-term Outcomes of ABO-incompatible Pediatric Living Donor Liver Transplantation, Transplantation, 2018;102(10).
8. Thorsen T, Dahlgren US, Aandahl EM, Grzyb K, Karlsen TH, Boberg KM, et al. Liver transplantation with deceased ABO-incompatible donors is life-saving but associated with increased risk of rejection and post-transplant complications, Transplant International 2015;28:800–12.
9. Mendes M, Ferreira AC, Ferreira A, Remédio F, Aires I, Cordeiro A, et al., ABO-Incompatible Liver Transplantation in Acute Liver Failure: A Single Portuguese Center Study, Transplantation Proceedings, 2013, 45:1110-1115.
10. Rana A, Kueht ML, Nicholas SK, Jindra PT, Himes RW, Moreshwar SD et al., Pediatric Liver Transplantation Across the ABO Blood Group Barrier: Is it an Obstacle in the Modern Era?, Journal of the American College of Surgeons, 2016; 222:681-689.
11. Mysore KR, Himes RW, Rana A, Teruya J, Desai MS, Srivaths PR et al., ABO-incompatible deceased donor pediatric liver transplantation: Novel titer-based

management protocol and outcomes, *Pediatric Transplant*, 2018, 22(7):1-17.

12. Shen T, Lin B, Jia J, Wang Z, Wang L., A modified protocol with rituximab and intravenous immunoglobulin in emergent ABO-incompatible liver transplantation for acute liver failure, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014;13(4):395–401.
13. Al MET, Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, et al. Immunosuppression in Pediatric Liver Transplant Recipients : Unique Aspects, *Liver Transplantation*, 2017, 244–56.