

O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica

Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity

Autores

José O. Medina-Pestana¹

Nelson Zocoler Galante¹

Hélio Tedesco-Silva Jr.¹

Kelly Miyuki Harada¹

Valter Duro Garcia²

Mário Abbud-Filho³

Henry de Holanda Campos⁴

Emil Sabbaga⁵

¹Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

²Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

³Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

⁴Universidade Federal do Ceará – UFC.

⁵Universidade de São Paulo – USP.

Data de submissão: 20/06/2011

Data de aprovação: 03/09/2011

Correspondência para:

José O. Medina-Pestana
Rua Borges Lagoa, 960, 11º andar – Vila Clementino
São Paulo – SP – Brasil
CEP 04038-002
E-mail: medina@hrim.com.br

O referido estudo foi realizado no Hospital do Rim e Hipertensão – Fundação Oswaldo Ramos.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) Brasileiro coordena e regulamenta o, provavelmente, maior programa de transplantes públicos do mundo. Desde o seu estabelecimento, em 1997, o número de transplantes renais aumentou de 920 (5,8 pmp), em 1998, para 4.630 (24,1 pmp), em 2010. Esse crescimento foi primariamente devido ao aumento no número de doadores efetivos (de 1,8 pmp em 1998 para 9,3 pmp em 2010), com aumento correspondente no número de rins transplantados de doadores falecidos (3,8 pmp em 1999 *versus* 9,9 pmp em 2010). O número de rins transplantados com órgãos de doadores vivos não aumentou significativamente, 1.065 (6,7 pmp), em 1998, para 1.641 (8,6 pmp), em 2010, tanto em consequência do melhor desempenho do programa de doadores falecidos, como talvez também devido a mais restrita regulamentação, permitindo apenas doação entre doadores vivos relacionados. De 2000 a 2009, a idade média dos doadores vivos aumentou de 40 para 45 anos, e a dos doadores falecidos, de 33 para 41 anos, com eventos cerebrovasculares sendo responsáveis por 50% dos episódios de óbito atualmente. Existem disparidades geográficas evidentes nos desempenhos entre as 5 regiões nacionais. Enquanto o estado de São Paulo ocupa a primeira posição em doação e captação de órgãos (22,5 pmp), alguns estados da região Norte apresentam pequena ou nenhuma atividade de transplante. Essas disparidades estão diretamente relacionadas à densidade populacional regional, ao produto interno bruto e ao número de médicos com treinamento em transplante. A avaliação inicial de desfechos clínicos robustos não indica diferenças nas sobrevidas do enxerto em comparação com as

ABSTRACT

The Brazilian National Transplantation System coordinates and regulates perhaps the largest public transplantation program worldwide. Since its implementation in 1997, the number of kidney transplantations increased from 920 (5.8 pmp) in 1998, to 4,630 (24.1 pmp) in 2010. This growth was primarily due to the increased number of effective donors (from 1.8 pmp in 1998 to 9.3 pmp in 2010), with a corresponding increased number of kidneys transplanted from deceased donors (3.8 pmp in 1999 *versus* 9.9 pmp in 2010). The number of kidney transplantations from living donors has not increased significantly, from 1,065 (6.7 pmp) in 1998 to 1,641 (8.6 pmp) in 2010, either as a consequence of the observed increase in the deceased donor program or perhaps because of strict government regulations allowing only transplantations from related donors. From 2000 to 2009, the mean age of living donors increased from 40 to 45 years, while it increased from 33 to 41 years for deceased donors, of whom roughly 50% die of stroke. There are clear regional disparities in transplantation performance across the national regions. While the state of São Paulo is ranked first in organ donation and recovery (22.5 pmp), some states of the Northern region have much poorer performances. These disparities are directly related to different regional population densities, gross domestic product distribution, and number of trained transplantation physicians. The initial evaluation of the centers with robust outcomes indicates no clear differences in graft survival in comparison with centers in the USA and Europe. Ethnicity and time on dialysis,

observadas nos EUA e na Europa. A etnia e o tempo em diálise, mas não o tipo de imunossupressão, apresentam influência decisiva nos desfechos medidos. A regulamentação nacional da pesquisa clínica foi implementada a partir de 1996, permitindo a participação de centros brasileiros em numerosos estudos clínicos nacionais e internacionais para o desenvolvimento de regimes imunossupressores. Acompanhando o desafio de atenuar as disparidades regionais no acesso ao transplante, o sistema pode ser aperfeiçoado pela criação de um registro nacional para receptores de transplante e de doadores vivos de rins e também pela promoção de estudos clínicos e experimentais voltados a melhor compreender a resposta imune relacionada ao transplante em nossa população.

Palavras-chave: Transplante de Órgãos. Legislação Sanitária. Epidemiologia dos Serviços de Saúde. Transplante de Rim. Tolerância Imunológica.

but not the type of immunosuppressive regimen, decisively influence the measured outcomes. Since the implementation of national clinical research regulations in 1996, Brazilian centers have participated in a number of national and international collaborative trials for the development of immunosuppressive regimens. Besides the challenge of reducing the regional disparities related to access to transplantation, further improvements can be obtained by the creation of a national registry of the outcomes of transplanted patients and living donors, and also by the promotion of clinical and experimental studies to better understand the transplantation-related immune response of the Brazilian population.

Keywords: Organ Transplantation. Legislation, Health. Health Services. Epidemiology. Kidney Transplantation. Immune Tolerance.

INTRODUÇÃO

O sistema público de saúde brasileiro é caracterizado pela cobertura universal gratuita que inclui o atendimento médico completo, ambulatorial e hospitalar, e o fornecimento de vários medicamentos, incluindo aqueles listados no programa de medicamentos excepcionais, inserido no atendimento ambulatorial de alta complexidade para tratamento de enfermidades raras ou de baixa prevalência (Portaria MS/SAS nº 105 de 29/03/99).¹ Nesse programa, estão duas áreas terapêuticas reconhecidas internacionalmente, o transplante de órgãos e o tratamento de pacientes portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

O programa nacional de transplantes de órgãos é provavelmente o maior programa público de transplantes do mundo, com uma logística de alocação de órgãos justa e sem privilégios sociais ou culturais. O Ministério da Saúde (MS) disponibiliza perto de um bilhão de reais anualmente nesse programa, destinado às despesas relacionadas à organização de procura de órgãos, despesas hospitalares com a realização dos procedimentos cirúrgicos e readmissões hospitalares para tratamento de suas complicações, atendimento ambulatorial e fornecimento de medicamentos imunossupressores. Mais de 95% dos transplantes são realizados dentro do sistema único de saúde (SUS), sendo que o acompanhamento de todos estes pacientes, em geral, é vinculado às equipes de transplantes. Recentemente, uma nova portaria regulamentou o acompanhamento anual dos doadores de órgãos, determinando remuneração equivalente a uma consulta ambulatorial do receptor de transplante.²

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES (SNT)

Desde a sua criação, em 1997, a organização e a legislação brasileira de transplante têm sido aprimoradas e regulamentadas, estabelecendo atualmente uma rede descentralizada de colaboradores dividida em três níveis hierárquicos totalmente integrados: 1 o nível nacional, no MS, em Brasília; 2 o nível regional, em cada secretaria estadual de saúde; 3 e o nível intra-hospitalar (Figura 1). No nível nacional, o programa de transplantes é coordenado pelo SNT, órgão localizado no MS, em Brasília, e regulamentado pela Lei nº 9.434 de 04 de fevereiro de 1997. O SNT credencia equipes e hospitais para a realização de transplantes, define o financiamento e portarias que regulamentam todo o processo, desde a captação de órgãos até o acompanhamento dos pacientes transplantados. O SNT coordena a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNNCDO), também localizada em Brasília, responsável pela alocação de órgãos entre os estados. O SNT também coordena as Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) presente nas secretarias de saúde dos 27 estados da federação.³ No nível regional, as centrais estaduais são responsáveis por coordenar as atividades do transplante no âmbito estadual, realizando as inscrições e as ordenações dos receptores, além de receber as notificações de potenciais doadores e coordenar a logística de todo o processo de doação, desde o diagnóstico de morte encefálica, a abordagem dos familiares e a retirada e alocação dos órgãos. As secretarias estaduais podem criar Organizações de Procura

de Órgãos (OPO), também denominadas Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos (SPOT), regionalizando a captação em estados com população elevada ou com território geográfico extenso. No estado de São Paulo, cuja população chega a 40 milhões de habitantes, existem seis SPOTs, quatro na capital e duas no interior.

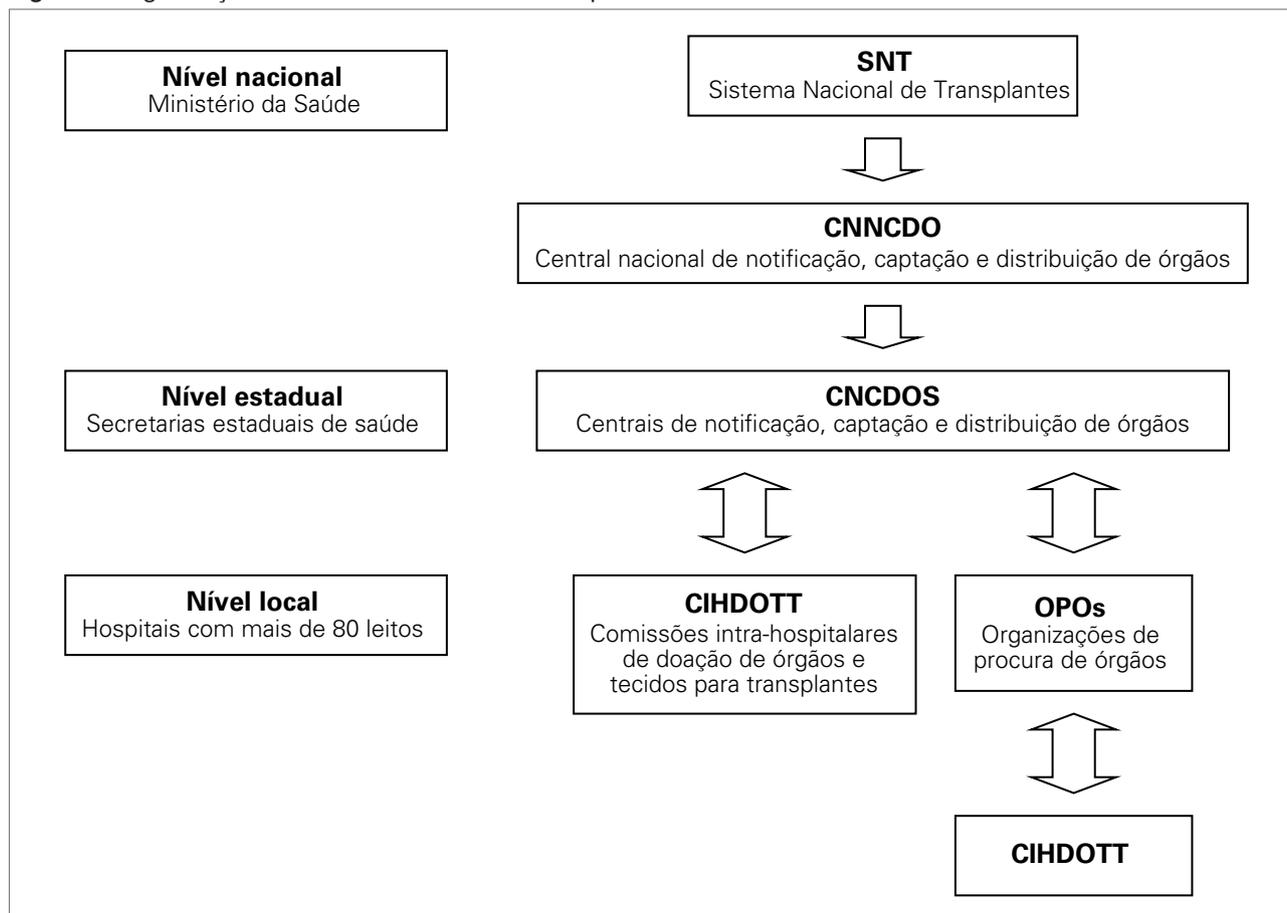
Entre várias medidas implementadas com o intuito de aumentar o número de potenciais doadores de órgãos, entre 1997 e 2001 foi regulamentada a retirada de órgãos de doadores falecidos baseada no consentimento presumido, em que o indivíduo não era considerado potencial doador de órgãos somente se tivesse registrado este seu desejo em vida. Essa forma de obtenção de autorização familiar para a retirada de órgãos não resultou em aumento do número de doadores e trouxe desconforto à população, sendo revogada posteriormente.^{4,5}

Entre 2001 e 2010, restabelecido o consentimento familiar para a doação de órgãos, foi observado um grande aumento no número absoluto e relativo de transplantes com órgãos de doadores falecidos, resultado de uma série de outras medidas e regulamentações governamentais e da incorporação positiva da imagem do programa de transplantes na cultura da sociedade.

Um avanço significativo no processo de captação de órgãos foi determinado pela portaria ministerial nº 1.752 de 23 de setembro de 2005 que estabeleceu que todos os hospitais com mais de 80 leitos devem dispor de Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT) direcionados à detecção proativa de potenciais doadores.⁶ O Brasil tem 6.489 hospitais (154 são hospitais universitários) distribuídos em seu território, sendo cerca de 2.000 com mais de 80 leitos. Destes, 561 já têm definidas as suas comissões intra-hospitalares. A maioria destas CIHDOTTs está concentrada na região Sudeste, sendo 221 no estado de São Paulo.⁷

Um evento ocorrido em Santo André, na região metropolitana de São Paulo (caso Eloá), em outubro de 2008, foi um exemplo da necessidade da conscientização constante da população sobre a importância e seriedade do programa nacional de transplante de órgãos. Esse evento contribuiu para o entendimento dos processos de doação por ter gerado mais de 90 mil notícias em 15 dias, com cobertura permanente da sequência de fatos que levaram à morte e posterior doação dos órgãos de uma jovem de 15 anos. Toda a intervenção médica na tentativa de evitar a morte da paciente após um

Figura 1. Organização do sistema nacional de transplantes.



traumatismo cranioencefálico por ferimento por arma de fogo, os meios utilizados para o diagnóstico de morte encefálica, o processo de abordagem e orientação dos familiares em relação à doação, a decisão dos familiares, a logística da extração e alocação dos órgãos em lista única, a destinação dos órgãos a instituições diversas de acordo com o primeiro receptor compatível na lista de espera, independente de sua origem, foram amplamente veiculados. Coincidentemente ou não, o número de doadores de órgãos após este evento aumentou significativamente no estado de São Paulo.

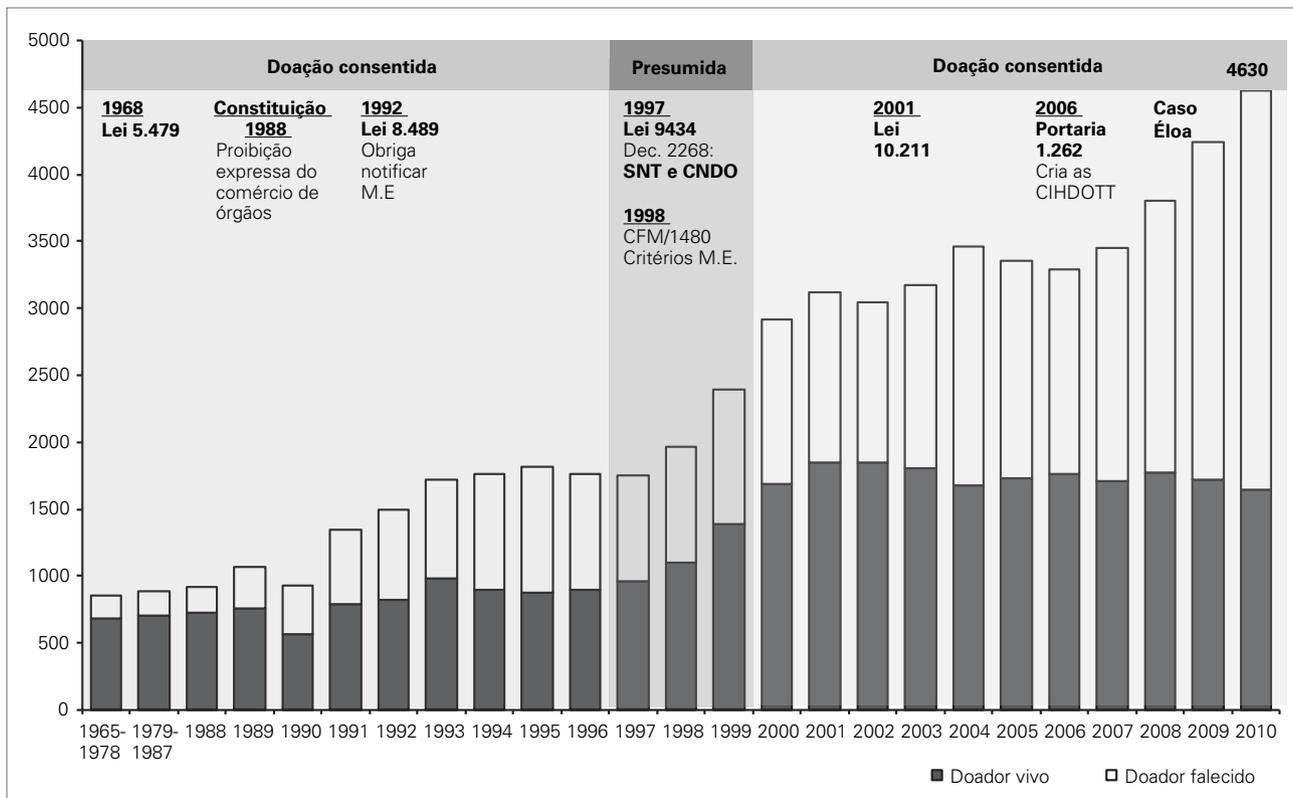
O resultado dos investimentos e do aperfeiçoamento da legislação para transplantes é demonstrado claramente pela evolução do desempenho nacional observado nos últimos anos. O número de transplantes cresceu de 920, no ano de 1988, para 1.722, no ano de 1993, 2.394, no ano de 1999, 3.466, no ano de 2004, e 4.630, no ano de 2010.⁸ A relação entre o número de transplantes com órgãos de doadores vivos e falecidos se manteve próximo de 50% entre 1994 e 2007. Nos últimos 3 anos, a proporção de transplantes com órgãos de doador falecido cresceu substancialmente, sendo que, em 2010, mais de 70% dos transplantes renais foram realizados com órgãos de doadores falecidos (Figura 2).

A NECESSIDADE DE TRANSPLANTES

A necessidade estimada de transplantes de órgãos por milhão de habitantes, bem como o número de transplantes realizados no ano de 2010 é mostrada graficamente na Figura 3. Cerca de 34.640 pessoas aguardam transplante de rim, 4.304 de fígado, 576 de pâncreas-rim, 305 de coração e 161 de pulmão. Em vários estados brasileiros, como no estado de São Paulo, já não existe lista de espera para transplante de córnea, o que deve ocorrer também nos demais estados, considerando que não existe limite de idade para doação de córneas e sua retirada pode ser realizada em quase todos os doadores em até 6 horas após a morte. O grande e crescente número de pacientes em lista de espera para o transplante renal decorre da progressiva melhora na qualidade e na expectativa de vida proporcionada pela diálise, podendo esta opção terapêutica ser até mesmo melhor para certos grupos de pacientes.⁹ Os transplantes de coração, fígado e pulmão estão indicados para pacientes cuja expectativa de vida relacionada ao órgão insuficiente seja menor do que 30 meses, o que mantém a lista pequena quando comparado ao transplante renal, em que os candidatos podem ser mantidos por décadas em diálise.

O perfil da demografia de candidatos a transplante renal com rim de doador falecido no estado de São

Figura 2. Número de transplantes renais e cronograma legislativo brasileiro no período de 1965 a 2010.



M.E: morte encefálica; SNT: sistema nacional de transplantes; CNCDO: centrais de notificação, captação e distribuição de órgãos; CFM: Conselho Federal de Medicina; CIHDOTT: comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplantes.

Paulo pode ser representativo da média nacional. Analisando 7.123 pacientes em lista de espera para transplante renal, observou-se que 76% dos candidatos têm idade entre 21 e 60 anos, e apenas 51 têm idade inferior a 18 anos, correspondendo a menos de 1,5 candidatos em faixa etária pediátrica em lista de espera por milhão de habitantes.¹⁰

ALOCAÇÃO DE ÓRGÃOS

A alocação de órgãos de doador vivo ou falecido é regulamentada pelo SNT. Não existem irregularidades comprovadas relativas à alocação de órgãos, sejam eles provenientes de doador falecido ou vivo, sendo que denúncias existentes são prontamente investigadas pelo Ministério Público.

A alocação dos órgãos de doador falecido é controlada pelas centrais estaduais, sendo o rim distribuído de acordo com a melhor compatibilidade *human leucocyte antigen* (HLA). O coração, o pâncreas e o pulmão são alocados de acordo com o tempo em lista de espera. O fígado é destinado ao paciente de maior gravidade na lista de espera, baseado no escore *Model*

Figura 3. Necessidade anual de transplantes estimada em números absolutos e por milhão de população (pmp) e número de procedimentos realizados durante o ano de 2010.

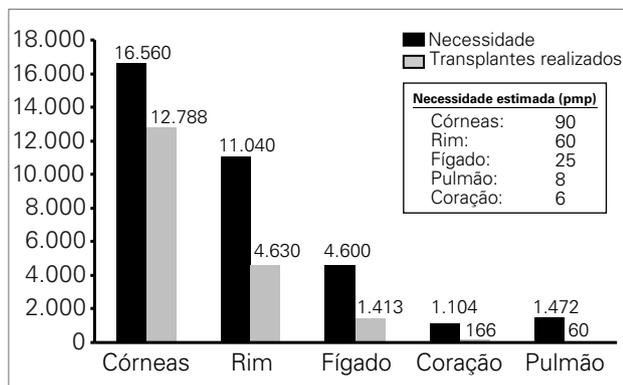
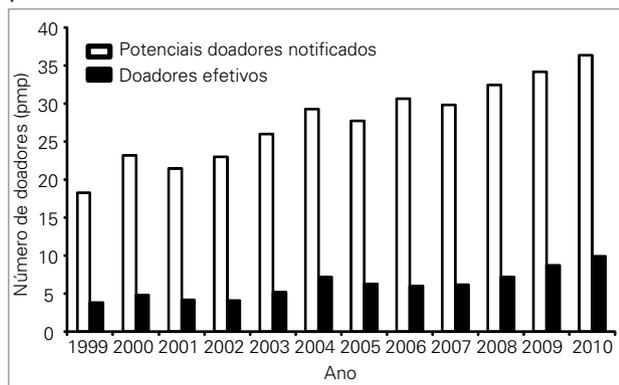


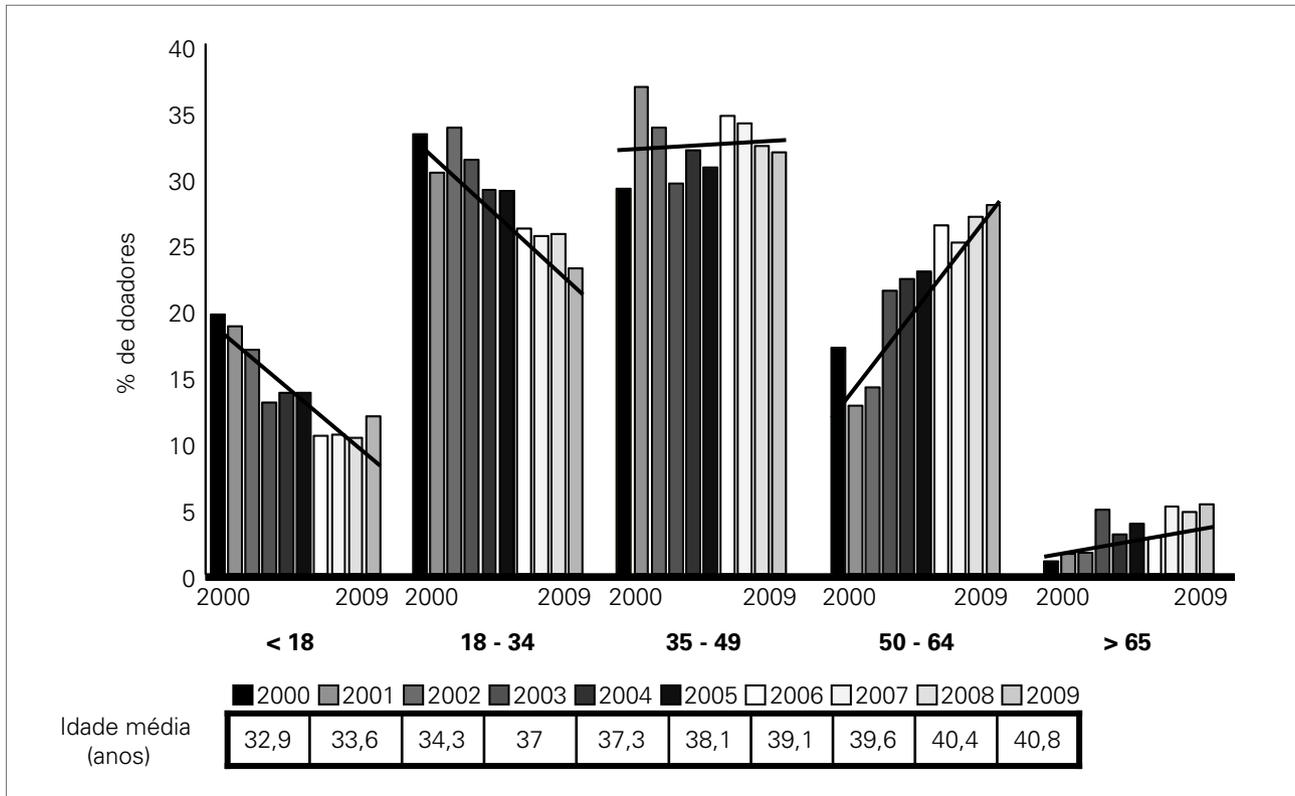
Figura 4. Evolução da captação de órgãos no Brasil no período de 1999 a 2010.



for *End-stage Liver Disease* (MELD).¹¹ Para todos os órgãos existem critérios circunstanciais rigorosos para estabelecer prioridades na lista de espera em situações extremas. Paciente com hepatite fulminante, choque cardiogênico, sem acesso vascular ou peritoneal para a realização de hemodiálise ou perfuração de córnea são priorizados para receberem transplantes de fígado, coração, rim e córnea, respectivamente. Crianças menores de 18 anos têm prioridade e concorrem com os adultos em todas as situações e têm preferência absoluta quando o doador for desta faixa etária.¹²

Entre 1999 e 2010, o número de potenciais doadores falecidos aumentou 99%, de 18,3 pmp para 36,4 pmp. O número de doadores falecidos aumentou 160%, de 3,8 pmp para 9,9 pmp¹³ (Figura 4). Vale salientar a mudança progressiva do perfil dos doadores falecidos, muito semelhante ao observado em centros internacionais. Os dados obtidos da Secretaria Estadual de São Paulo, no período entre 2000 a 2009, demonstram um aumento da idade média dos doadores, de 33 anos em 2000 para 41 em 2009 (Figura 5). Observa-se uma progressiva diminuição no número de doadores com idade inferior a 34 anos, cuja principal causa de óbito é por morte violenta,¹⁴ e um crescimento proporcional do número de doadores com idade superior a 50 anos, cuja principal causa de óbito é o acidente vascular cerebral (AVC). Para exemplificar essa mudança, a proporção de transplantes de rim de doador com critério expandido, definido segundo os critérios da *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN),¹⁵ aumentou de 4% em 2000 para 31% no ano de 2010 no Hospital do Rim e Hipertensão. Das 158 notificações de potenciais doadores recebidas no primeiro semestre de 2010 pela SPOT UNIFESP, 49% dos diagnósticos de morte encefálica foram de AVC, 27% de traumatismo cranioencefálico, 18% de anóxia e 5% de outras causas. O índice de efetivação da doação foi de 40%, sendo que 22% não foram concretizados devido à negativa familiar e 38% dos potenciais doadores foram desconsiderados por motivos relacionados à notificação tardia, resultando em parada cardíaca antes que o processo de doação se completasse.¹⁰ Mesmo assim, no ano de 2010 apenas 211 rins (12,8%) foram descartados por terem sido considerados inadequados para transplante, seja por alteração da função ou da histologia renal. Esse percentual de descarte é inferior àquele que ocorre nos Estados Unidos e Espanha, onde o descarte é superior a 20%.^{16,17} A notificação mais rápida de potenciais doadores deve não só aumentar a proporção de efetivações de doações como também aperfeiçoar a manutenção do doador, aumentando a viabilidade e a qualidade funcional dos órgãos retirados e, possivelmente, reduzindo ainda mais a taxa de descarte.

Figura 5. Distribuição dos doadores por faixa etária no período de 2000 a 2009 no estado de São Paulo.

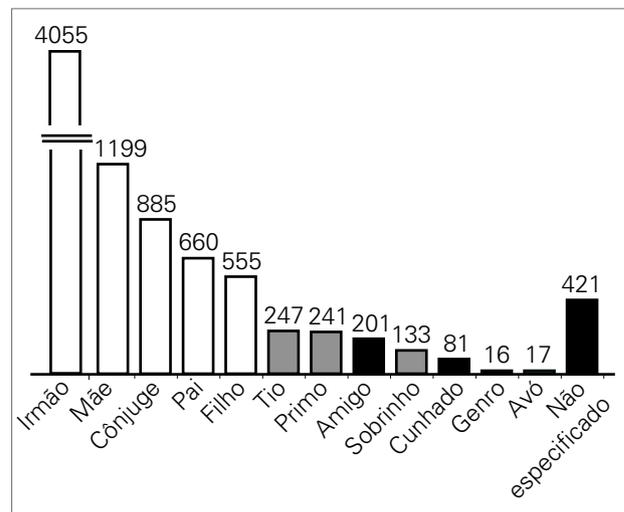


A alocação de órgãos de doador vivo permite o transplante com órgãos de parentes até o quarto grau (grau I – pais e filhos; grau II – avós e irmãos; grau III – tios e sobrinhos; grau IV – primos e filhos de tios consanguíneos) e também de cônjuges. O transplante com órgãos de doadores vivos não relacionados ou amigos só é permitido depois de extenso trâmite, que envolve justificativa médica, autorização ética e judicial para o procedimento. O resultado dessa regulamentação é evidenciado na Figura 6, que mostra o parentesco dos doadores em 8.711 transplantes realizados entre 2005 e 2009 no Brasil. Enquanto a maioria destes transplantes ocorreu entre irmãos, pais e cônjuges, apenas 201 (2,3%) transplantes renais foram realizados com rins provenientes de amigos.

A definição e abordagem criteriosas na seleção do doador vivo são fundamentais para a segurança do doador. Além das avaliações clínicas e laboratoriais estabelecidas, pode-se considerar também o seu peso ao nascer, visto que o baixo peso está relacionado a posterior déficit de função renal,¹⁸ e a presença de microalbuminúria, mais prevalente em portadores de rim único, constitui fator de risco isolado para desenvolvimento de doença cardiovascular.¹⁹

Apesar da crescente desproporção entre o número de doadores e o número de potenciais receptores em lista de espera para receber um transplante, acredita-se

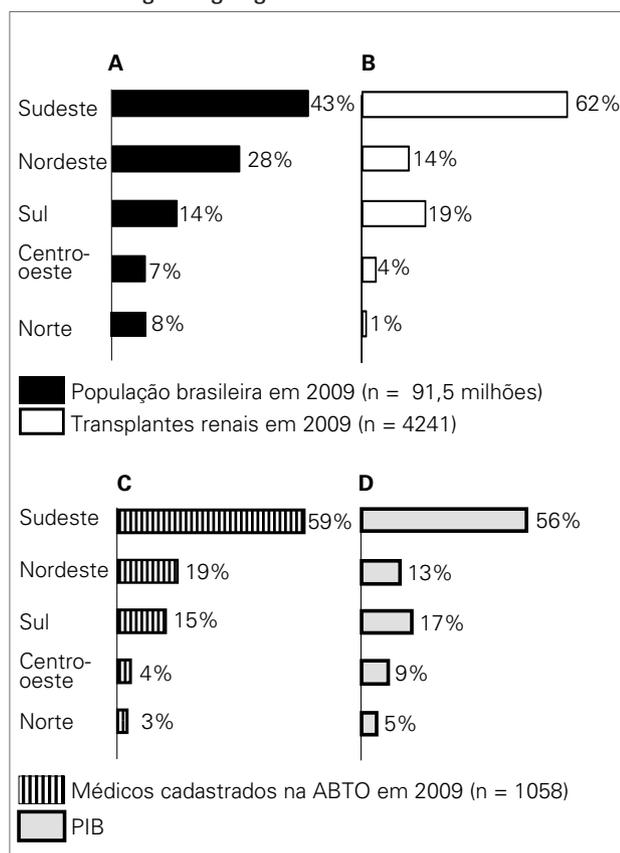
Figura 6. Parentesco entre doadores e receptores de 8.711 transplantes renais realizados entre os anos de 2005 e 2009 no Brasil.



que a doação de órgãos de filhos para pais, cerca de 100 doadores por ano na análise realizada (Figura 6), deve ser questionada e intensivamente debatida. A idade jovem por ocasião da doação, o crescente aumento na expectativa de vida da população e o caráter hereditário de muitas doenças renais são fatores de risco que podem estar associados ao desenvolvimento e à progressão mais rápida de doenças renais em doadores com rim único. Esse mesmo conceito deve ser

PIB. Das 561 CIHDOTTs já instaladas no país, 221 estão no estado de São Paulo. Além disso, várias iniciativas para promover a identificação e a efetivação da doação de órgãos foram implementadas desde 2007 (Tabela 1). O resultado já pode ser observado nos últimos três anos, onde o número de doadores efetivos cresceu de 10 para 21,2 por milhão de habitantes, resultando em 1.439 transplantes renais realizados em 2010. Esse desempenho é superior

Figura 8. Distribuição percentual da população brasileira (A), dos transplantes renais (B), de médicos cadastrados na Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (C) e do Produto Interno Bruto (D), de acordo com as 5 regiões geográficas brasileiras.



ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos; PIB: Produto Interno Bruto.

à média nacional e é próximo da média de países com os melhores desempenhos atuais, como os Estados Unidos, Portugal e Espanha²⁰ (Figura 9). O número de transplantes de rim de doadores vivos é equivalente ao dos Estados Unidos, e o número total de transplantes de rim, provenientes de doadores falecidos e vivos, é de 52 transplantes por milhão de habitantes, próximo da necessidade estimada de 60 por milhão de habitantes por ano. O resultado das intervenções aplicadas neste estado demonstra o potencial de crescimento do programa de transplantes em todo o Brasil e a possibilidade de se alcançar o número anual necessário de transplantes por milhão de habitantes em todo o país.

SOBREVIDA DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Após a consolidação do programa nacional de transplantes, a implementação de medidas para aumentar a sua eficiência e o número de doadores falecidos, estabelecendo um registro anual de todas as atividades relacionadas à transplante de órgãos e tecidos, a ABTO agora inicia uma nova etapa para avaliar criticamente o desempenho dos transplantes no Brasil. Dados globais do Brasil e de centros de transplante renal demonstram um aumento nas sobrevidas do paciente e do enxerto, resultado do crescente amadurecimento do sistema (Figura 10).²¹⁻²⁴ A alocação de rins de doadores falecidos baseada na compatibilidade HLA aumentou a sobrevida do enxerto em longo prazo. No estado de São Paulo, a sobrevida do enxerto obtido de doadores falecidos sem incompatibilidades HLA-A, HLA-B e HLA-DR com o receptor foi de 77,3% ao final do 5º ano de acompanhamento, enquanto a de enxertos com os seis haplótipos incompatíveis com o receptor foi de 70,9%.¹⁰

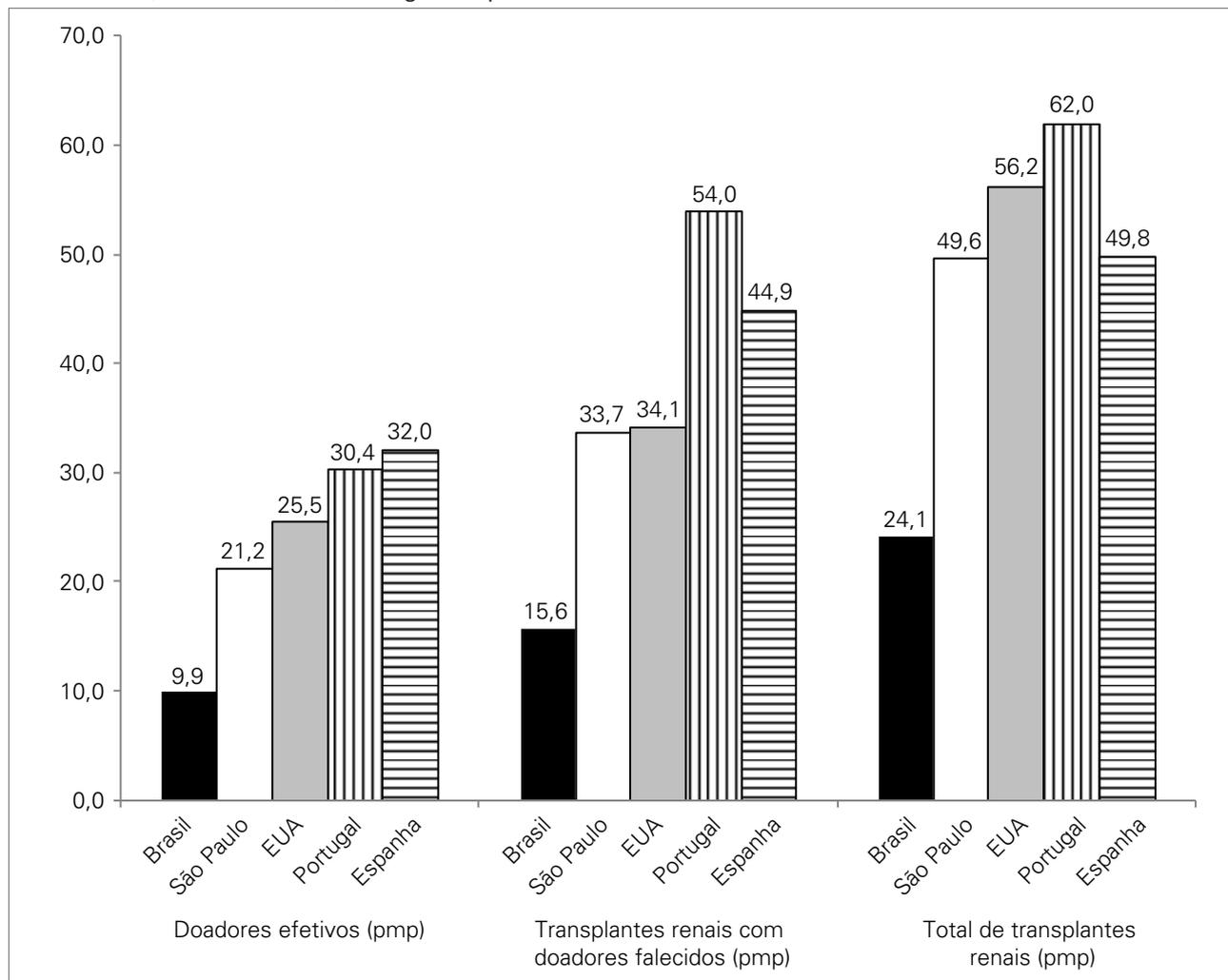
Empenho adicional deve ser direcionado ao desenvolvimento e à aplicação de diretrizes para o acompanhamento de grupos específicos, como os receptores de etnia negra que apresentam evolução menos satisfatória após o transplante renal (Figura 11), além da busca constante por combinações de agentes imunossupressores mais

Tabela 1 LISTA DE APRIMORAMENTOS À CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS PROMOVIDOS PELA SECRETARIA ESTADUAL DE SÃO PAULO A PARTIR DE 2007

1. Disponibilização e remuneração de 7 equipes médicas para a realização de Doppler e EEG;
2. Transporte terrestre de material e da equipe para a captação fora do município;
3. Contratação de laboratório de retaguarda para a realização de sorologias;
4. Capacitação e remuneração de coordenadores intra-hospitalares;
5. Disponibilização de serviço de patologia para a avaliação de doadores com critério expandido;
6. Organização das CNCDOs com equipes treinadas para suporte logístico e publicação das informações na internet;
7. Suporte técnico operacional visando a otimizar o desempenho dos Serviços de Procura de Órgãos e Tecidos;
8. Registro de evolução e sobrevida com fornecimento de dados vinculados à inscrição de novos pacientes em fila de espera.

EEG: Eletroencefalograma; CNCDOs: Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos.

Figura 9. Comparação da captação de órgãos e número de transplantes renais realizados (pmp) no Brasil, estado de São Paulo, Estados Unidos, Portugal e Espanha.



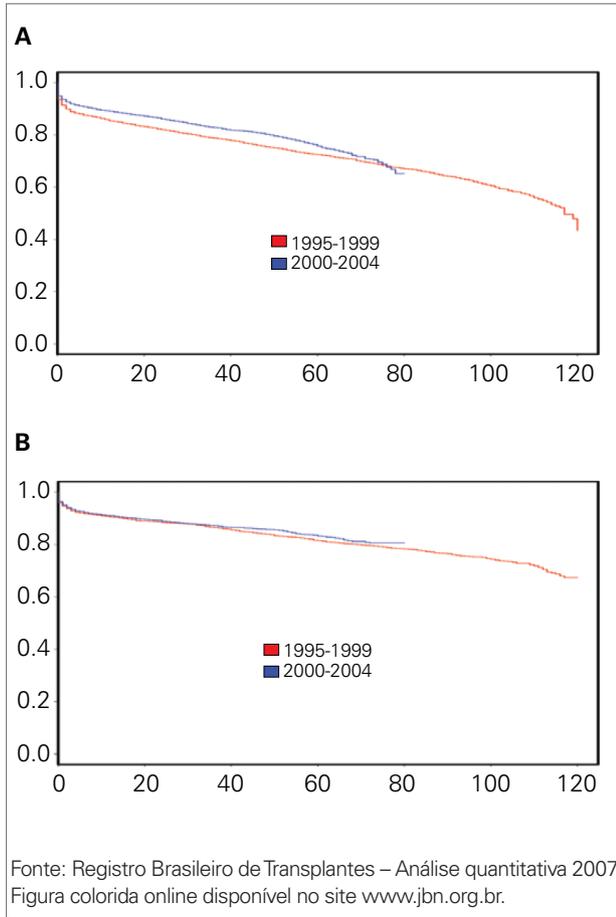
apropriados para a população brasileira. Levando-se em consideração a característica socioeconômica e nutricional da população em lista de espera para transplante renal e a presença de inúmeras doenças infecto-contagiosas de caráter endêmico em nosso país, a decisão em relação ao regime imunossupressor não deve ser restrita à sua eficácia na prevenção da rejeição aguda, mas deve também analisar a sua segurança em longo prazo. Isso se torna ainda mais importante quando estudos recentes sugerem que não há diferenças nas sobrevidas do paciente e do enxerto em receptores de transplante renal recebendo azatioprina ou micofenolato em combinação com tacrólimo e esteroides, indicando que azatioprina deve ser considerada uma opção terapêutica para um grupo selecionado de pacientes (Figura 12).²⁵

PESQUISA EM TRANSPLANTE NO BRASIL

O desempenho da atividade da pesquisa aplicada na área de transplantes tem acompanhado o crescente

aprimoramento do sistema. A aprovação de diretrizes e normas reguladoras para o desenvolvimento de pesquisa envolvendo seres humanos pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), no ano de 1996, deu início ao processo de regulamentação da pesquisa clínica no Brasil. O estabelecimento da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) para definir diretrizes, normas e padrões éticos de pesquisa e de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), órgãos de abrangência institucional local com responsabilidade de monitorar diretamente o desenvolvimento dos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, ampliaram as oportunidades de colaboração dos centros de pesquisa brasileiros, tanto no âmbito nacional quanto internacional. Em 1987, o primeiro estudo multicêntrico nacional de fase IV foi finalizado no Brasil e o ano de 1999 marcou a conclusão do primeiro estudo multicêntrico nacional de fase III, envolvendo dois centros brasileiros. Atualmente, cerca de 3.000

Figura 10. Sobrevida do enxerto (A) e do paciente (B) entre receptores de transplantes renais no Brasil realizados de acordo com a época de realização do transplante.



receptores de transplante renal estão incluídos em estudos clínicos nacionais e ou multicêntricos internacionais, situando os centros brasileiros em posição de destaque no cenário internacional dos estudos clínicos. Centros brasileiros participam em estudos clínicos envolvendo everolimo,²⁶⁻²⁸ FTY720,²⁹⁻³³ sirolimo,³⁴⁻³⁶ micofenolato mofetil,³⁷⁻⁴¹ micofenolato sódico,⁴²⁻⁴⁴ tacrolimo,^{45,46} tacrólimo de liberação modificada,^{47,48} valganciclovir,⁴⁹ belatacept,⁵⁰ so-trastaurina (clinicaltrials.gov NCT00504543 e NCT01064791) e inibidor de JAK3 CP690,550 (clinicaltrials.gov NCT00483756).

O Brasil tem avançado também no desenvolvimento de projetos de pesquisa experimental envolvendo imunologia de transplantes. As principais linhas de investigação incluem métodos de diagnóstico precoce da rejeição aguda do enxerto,⁵¹⁻⁵³ monitoramento não invasivo da resposta imune,⁵⁴ avanços na compreensão dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na lesão de isquemia e reperfusão⁵⁵⁻⁵⁷ e na tolerância operacional em humanos.⁵⁸

Figura 11. Sobrevida do enxerto entre receptores de transplante renal com doadores vivos e falecidos realizados no Hospital do Rim e Hipertensão entre os anos de 1999 a 2008, de acordo com a etnia do receptor.

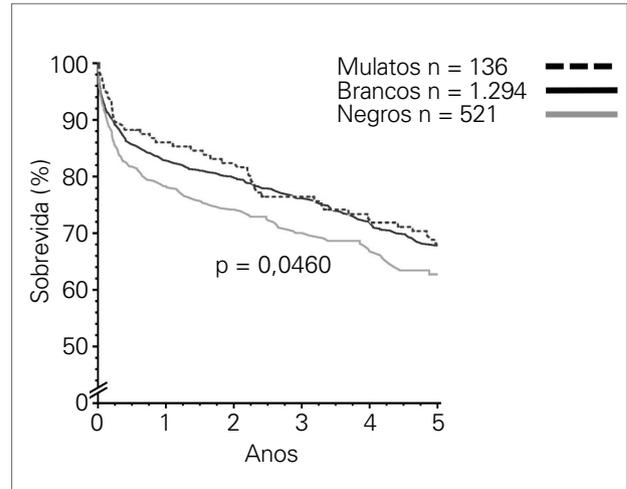


Figura 12. Sobrevida do enxerto entre receptores de transplante renal com doadores vivos (A) e falecidos (B), realizados no Hospital do Rim e Hipertensão, de acordo com a imunossupressão utilizada.

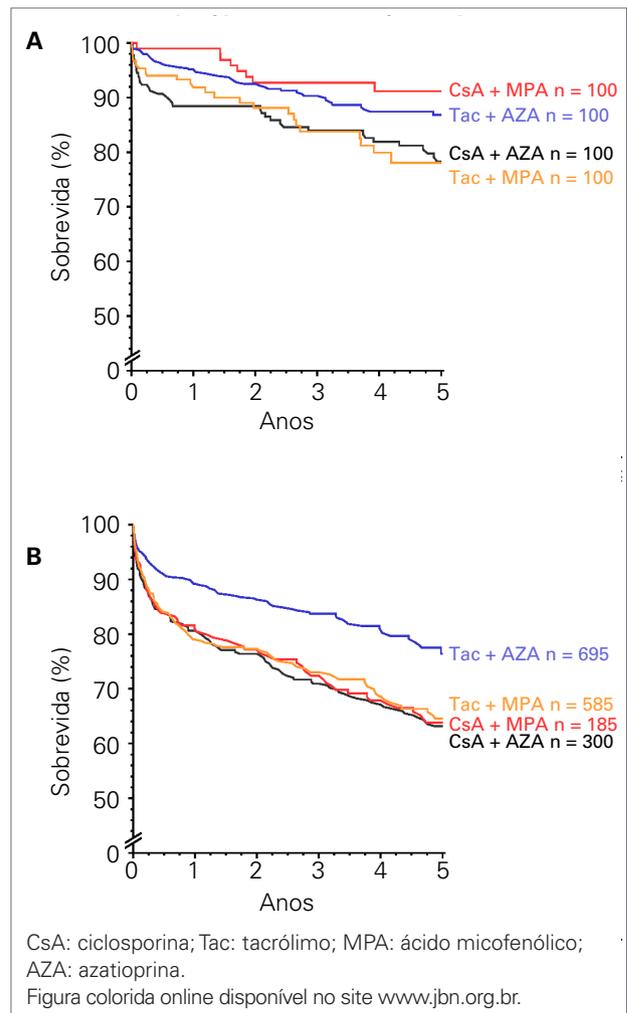
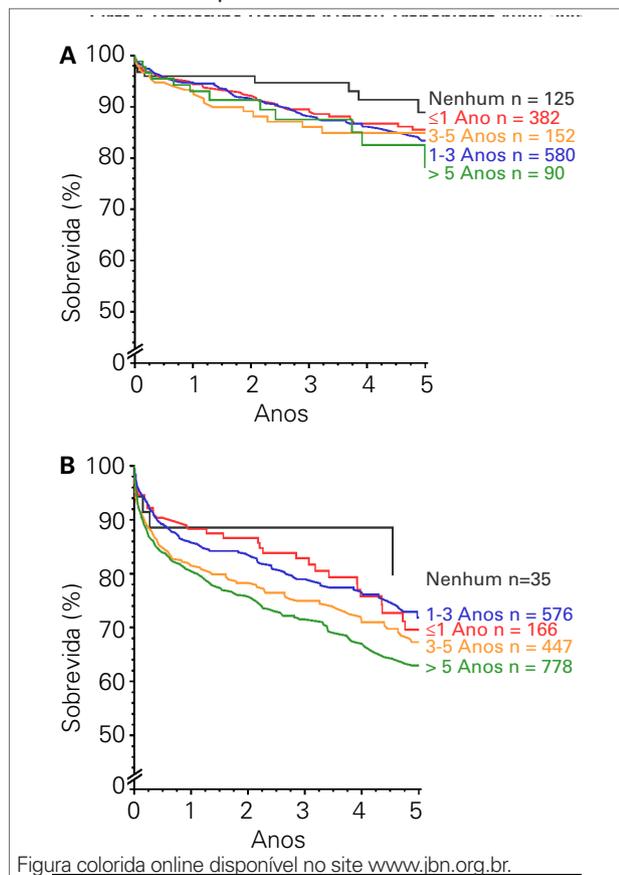


Figura 13. Sobrevida do enxerto entre receptores de transplante renal com doadores vivos (A) e falecidos (B) realizados no Hospital do Rim e Hipertensão, de acordo com o tempo em diálise.



PERSPECTIVAS

O Brasil vem apresentando um aprimoramento de sua organização social, o qual pode ser evidenciado pelo crescimento da expectativa de vida ao nascer, que, atualmente, é de 76 anos para mulheres e 69 anos para homens,⁵⁹ pelo índice de natalidade que diminuiu de 5,6 para 2,1 nos últimos 30 anos,⁶⁰ pela redução da mortalidade infantil e pela diminuição da violência urbana e do número de mortes violentas, que no estado de São Paulo decresceu de 13.257 em 1999 para 4.436 em 2007.⁶¹ Nesse contexto, o programa brasileiro de transplantes é um sistema avançado e organizado, justo e igualitário no seu propósito, que deve ser preservado como uma conquista da sociedade na atuação médica de alta complexidade, sendo considerado como uma referência internacional da saúde pública brasileira.

A análise apresentada demonstra a existência de grande disparidade geográfica nas variáveis métricas do transplante, que pode ser interpretada como consequência intrínseca das diferenças regionais ao acesso à saúde e à qualidade de assistência médica observada nas deferentes regiões do país. Entretanto, esse cenário pode ser mudado com o compromisso do governo dos estados e

com a motivação coletiva da sociedade e das equipes de transplante. A prova do resultado da efetividade dessas estratégias vem do estado da Paraíba, onde ocorreu aumento acentuado do número de transplantes em um período curto de apenas 3 anos, graças a atuação alinhada entre o poder público e as equipes de transplante.

O amadurecimento e o aprimoramento do programa nacional de transplantes, apesar das disparidades geográficas, estão prosseguindo. Além dos esforços contínuos no aumento do número de doadores, vários outros pontos devem ser abordados no processo de alocação dos órgãos com vistas a melhorar os desfechos em longo prazo. Entre eles destacamos a necessidade de: a) fomento ao transplante preemptivo, considerando os resultados nitidamente superiores observados nessa população. Enquanto a implementação dessa estratégia pode ser mais simples para receptores de órgãos de doador vivo, maior discussão será necessária para implementar essa estratégia nos candidatos de órgãos de doador falecido. No momento, inscrição em lista de espera é restrita por legislação a pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 10 mL/min; b) identificação e seleção mais aprimorada dos pacientes que obterão real benefício após o transplante renal quando comparado à diálise; (Figura 13) c) promoção de estudos clínicos e experimentais na população brasileira que ampliem o entendimento da resposta imune e que avaliem a influência das doenças infecciosas endêmicas. Essas abordagens podem melhorar também os resultados em grupos específicos, como os dos pacientes de etnia negra, cuja modulação da resposta imune requer maior monitoração.

REFERÊNCIAS

1. Casa Civil da Presidência da República Federativa do Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília: Subchefia para assuntos jurídicos da Casa Civil da Presidência da República; 1988; Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
2. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 257, de 28 de julho de 2009. Anexo PT/SAS/MS nº 257, de 28 de julho de 2009, compt. agosto, procedimento 0506010031. 2009; Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0257_28_07_2009.html
3. Casa Civil da Presidência da República Federativa do Brasil. Decreto nº 2.268 de 30 de junho de 1997. Subchefia para assuntos jurídicos da Casa Civil da Presidência da República; 1997; Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1997/D2268.htm
4. Casa Civil da Presidência da República Federativa do Brasil. Lei nº 9.434 de 4 de fevereiro de 1997. Subchefia para assuntos jurídicos da Casa Civil da Presidência da República Federativa do Brasil; [cited 2011 May 10]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9434.htm

5. Casa Civil da Presidência da República Federativa do Brasil. Lei nº 10.211 de 23 de março de 2001. Subchefia para assuntos jurídicos da Casa Civil da Presidência da República Federativa do Brasil; 2001 [cited 2011 May 10]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/LEIS_2001/L10211.htm
6. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria GM/MS nº 1752, de 23 de setembro de 2005. 2005; Available from: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/transplantes-implantes/Portaria_1752.pdf
7. Ministério da Saúde (Brasil). Coordenação geral do sistema nacional de transplantes. 2011 [cited 2011 Mar 17]. Available from: http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/index_gestor.htm
8. ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2011; Available from: <http://www.abto.org.br/>
9. Kjellstrand CM, Buoncristiani U, Ting G, Traeger J, Piccoli GB, Sibai-Galland R, *et al.* Short daily haemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3283-9.
10. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Central de Transplantes. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo; 2011 [cited 2011 May 10]. Available from: <http://ctxses.saude.sp.gov.br/>
11. Kamath PS, Kim WR, Advanced liver disease study group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. 2009; Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
13. ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2011; Available from: <http://www.abto.org.br/abtov02/english/arquivos/RBTAnual12009FINALING.pdf>
14. Pestana JO, Vaz ML, Delmonte CA, Piveta VM, Ramos OL, Ajzen H. Organ donation in Brazil. *Lancet*. 1993;341:118.
15. US. Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network Policy Management 3.5. [cited 2010 Sep 11]. Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_7.pdf
16. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ, *et al.* Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*. 2008;8:783-92.
17. Organización Nacional de Trasplante. Dossier renal. Trasplante Renal España 2010. [cited 2011 Jun 09]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
18. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:898-910.
19. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarød K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older versus younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007;167:2490-6.
20. Institute for Lifelong Learning Universitat de Barcelona. Transplant Procurement Management. Barcelona 2010 [cited 07 Sep 2010].
21. ABTO. Associação Brasileira de transplante de órgãos. Registro brasileiro de transplantes 2010:1-46.
22. Medina-Pestana J. More than 1,000 kidney transplants in a single year by the Hospital do Rim group in São Paulo, Brazil. *Clinical Transplants* 2010. Los Angeles: Terasaki Foundation Laboratory; 2010:107-26.
23. Medina-Pestana J. Organization of a high-volume kidney transplant program-the "assembly line" approach. *Transplantation* 2006;81:1510-20.
24. ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro brasileiro de transplantes. Análise qualitativa; 2007:1-99.
25. Schold JD, Kaplan B. AZA/tacrolimus is associated with similar outcomes as MMF/tacrolimus among renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2067-74.
26. Tedesco Silva H Jr., Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, *et al.* Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:1401-13.
27. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, *et al.* Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005;80:244-52.
28. Tedesco-Silva H Jr., Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, *et al.* 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20:27-36.
29. Mulgaonkar S, Tedesco H, Oppenheimer F, Walker R, Kunzendorf U, Russ G, *et al.* FTY720/cyclosporine regimens in de novo renal transplantation: a 1-year dose-finding study. *Am J Transplant* 2006;6:1848-57.
30. Tedesco-Silva H, Mourad G, Kahan BD, Boira JG, Weimar W, Mulgaonkar S, *et al.* FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation* 2004;77:1826-33.
31. Tedesco-Silva H, Lorber MI, Foster CE, Sollinger HW, Mendez R, Carvalho DB, *et al.* FTY720 and everolimus in de novo renal transplant patients at risk for delayed graft function: results of an exploratory one-yr multicenter study. *Clin Transplant* 2009;23:589-99.
32. Tedesco-Silva H, Pescovitz MD, Cibrik D, Rees MA, Mulgaonkar S, Kahan BD, *et al.* Randomized controlled trial of FTY720 versus MMF in de novo renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:1689-97.
33. Tedesco-Silva H, Szakaly P, Shoker A, Sommerer C, Yoshimura N, Schena FP, *et al.* FTY720 versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplantation: six-month results of a double-blind study. *Transplantation* 2007;84:885-92.
34. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, *et al.* Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233-42.
35. Pescovitz MD, Nezakatgoo N, Lorber MI, Nashan B, Tedesco-Silva H Jr., Kasiske BL, *et al.* Prospective observational study of sirolimus as primary immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:1010-8.
36. Tedesco-Silva H, Garcia VD, Contieri FL, De Boni Monteiro de Carvalho D, Noronha IL, Gonçalves

- RT, *et al.* Comparison of the safety and efficacy of cyclosporine minimization versus cyclosporine elimination in de novo renal allograft patients receiving sirolimus. *Transplant Proc* 2010;42:1659-66.
37. Sadek S, Medina J, Arias M, Sennesael J, Squifflet JP, Vogt B. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients: A prospective, multicenter, randomized study. *Transplantation* 2002;74:511-7.
 38. Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, *et al.* Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation* 2005;79:466-75.
 39. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, *et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
 40. Gelder van T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, *et al.* Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation* 2008;86:1043-51.
 41. Hocker B, Gelder van T, Martin-Govantes J, Machado P, Tedesco H, Rubik J, *et al.* Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric versus adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1073-9.
 42. Tedesco-Silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, *et al.* Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2005;37:852-5.
 43. Tedesco-Silva H, Felipe CR, Park SI, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Slade A, *et al.* Randomized crossover study to assess the inter-subject and intra-subject variability of morning mycophenolic acid concentrations from enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2010;24:E116-23.
 44. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:307-16.
 45. Campos HH, Abbud Filho M. One-year follow-up of a Brazilian randomized multicenter study comparing tacrolimus versus cyclosporine in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1656-8.
 46. Garcia VD, Carvalho DB, Gonçalves RT, Cavalcanti RL, Campos HH, Abbud-Filho M, *et al.* Randomized trial of early corticosteroid reduction vs. regular-dose corticosteroid maintenance in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil in living donor kidney transplant recipients: the Brazilian CORRETA trial. *Clin Transplant* 2010;24:E109-15.
 47. Silva HT Jr., Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, *et al.* One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:595-608.
 48. Kramer BK, Charpentier B, Backman L, Silva Jr. HT, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguiet E, *et al.* Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am J Transplant* 2010;10:2632-43.
 49. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, *et al.* Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2106-13.
 50. Larsen CP, Grinyo J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B, *et al.* Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT Studies. *Transplantation* 2010;90:1528-35.
 51. Renesto PG, Ponciano VC, Cenedeze MA, Saraiva Câmara NO, Pacheco-Silva A. High expression of Tim-3 mRNA in urinary cells from kidney transplant recipients with acute rejection. *Am J Transplant* 2007;7:1661-5.
 52. Manfro RC, Aquino-Dias EC, Joelsons G, Nogare AL, Carpio VN, Gonçalves LF. Noninvasive Tim-3 messenger RNA evaluation in renal transplant recipients with graft dysfunction. *Transplantation* 2008;86:1869-74.
 53. Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva DM, Berdichevski RH, Berdichewski RH, Ribeiro AR, *et al.* Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. *Kidney Int* 2008;73:877-84.
 54. Galante N, Câmara N, Kallas E, Salomão R, Pacheco-Silva A, Medina-Pestana J. Noninvasive immune monitoring assessed by flow cytometry and real time RT-PCR in urine of renal transplantation recipients. *Transl Immunol* 2006;16:73-80.
 55. Gonçalves GM, Cenedeze MA, Feitoza CQ, Wang PM, Bertocchi AP, Damião MJ, *et al.* The role of heme oxygenase 1 in rapamycin-induced renal dysfunction after ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int* 2006;70:1742-9.
 56. Pinheiro HS, Camara NO, Noronha IL, Maugeri IL, Franco MF, Medina JO, *et al.* Contribution of CD4+ T cells to the early mechanisms of ischemia- reperfusion injury in a mouse model of acute renal failure. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:557-68.
 57. Semedo P, Wang PM, Andreucci TH, Cenedeze MA, Teixeira VP, Reis MA, *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate tissue damages triggered by renal ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc* 2007;39:421-3.
 58. Moraes-Vieira PM, Silva HM, Takenaka MC, Monteiro SM, Lemos F, Saitovitch D, *et al.* Differential monocyte STAT6 activation and CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells in kidney operational tolerance transplanted individuals. *Hum Immunol* 2010;71:442-50.
 59. Central Intelligence Agency. The world factbook. South America: Brazil. 2010; Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/br.html>
 60. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2009:1-152.
 61. Mendes J. Redução dos homicídios no estado de São Paulo. *Boletim Epidemiológico Paulista* 2010;7(78):1-10.