

# Desfechos clínicos de 11.436 transplantes renais realizados em centro único – Hospital do Rim

Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center - Hospital do Rim

Autores

José Medina Pestana <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital do Rim, Fundação Oswaldo Ramos, Division of Nephrology, Universidade Federal de São Paulo.

Data de submissão: 11/1/2017.

Data de aprovação: 7/3/2017.

## Correspondência para:

José Medina Pestana.

Hospital do Rim, Fundação Oswaldo Ramos, Division of Nephrology, Universidade Federal de São Paulo.

Rua Borges Lagoa, nº 960, 11º Andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04038-002

E-mail: medina@hrim.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20170043

## RESUMO

**Introdução:** Transplante renal é considerado um tratamento custo-efetivo comparado à diálise e representa uma porcentagem significativa dos recursos de saúde pública. Dessa forma, sistemas eficientes e capazes de realizar um elevado número de procedimentos, são atraentes e sustentáveis. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos clínicos de 11.436 transplantes renais realizados em um centro único de transplante nos últimos 18 anos. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo realizado em centro único e especializado em transplante renal. Todos os pacientes transplantados entre 18/08/1998 e 31/12/2015 foram incluídos nesta análise. **Resultados:** O número anual de transplantes aumentou de 394 em 1999 para 886 em 2015, com redução progressiva na proporção de transplantes realizados com doador vivo resultando em mais de 8869 pacientes em seguimento regular. De 11.707 transplantes renais realizados, 5348 (45,7%) foram de doador vivo, 3614 (30,9%) doador falecido padrão e 1618 (13,8%) de critério expandido, 856 (7,3%) pediátricos e 271 (2,3%) transplantes simultâneo rim-pâncreas. Comparando 1998-2002 e 2011-2014, a sobrevida do enxerto em 5 anos aumentou para os transplantes renais realizados com doador vivo (83,3% vs. 93,1%,  $p < 0,001$ ), doador falecido padrão (60,7% vs. 79,7%,  $p < 0,001$ ), falecido de critério expandido (46,5% vs. 71,5%,  $p < 0,001$ ) e para a população pediátrica (79,8% vs. 80,9%,  $p = 0,684$ ). **Conclusão:** A implementação de um sistema de saúde eficaz e dinâmico associou-se ao aumento progressivo no número de transplantes renais, no número cumulativo de pacientes em acompanhamento e na inversão do número de transplantes realizados com doador vivo para falecido. Houve um aumento progressivo na sobrevida do enxerto e do paciente, reforçando que este modelo pode ser aplicado em outras áreas terapêuticas.

**Palavras-chave:** transplante de rim; avaliação de resultados (cuidados de saúde); gestão da informação em saúde; imunossupressão.

## ABSTRACT

**Introduction:** Kidney transplantation is considered a cost-effective treatment compared to dialysis but accounts for a significant percentage of the public health care resources. Therefore, efficient systems capable of performing high number of procedures are attractive and sustainable. **Objective:** The aim of this study was to evaluate clinical outcomes of 11,436 kidney transplants regularly performed in a single transplant dedicated center over the last 18 years. **Methods:** This was a retrospective study performed in a single specialized transplant center. All consecutive patients who underwent transplantation between 08/18/1998 and 12/31/2015 were included in the analysis. **Results:** The annual number of transplants increased from 394 in 1999 to 886 in 2015, with a progressive reduction in the proportion of living donor kidney transplants (70% vs. 23%) and yielding over 8869 patients in regular follow up. Of 11,707 kidney transplants performed, 5348 (45.7%) were from living, 3614 (30.9%) standard and 1618 (13.8%) expanded criteria deceased donors, 856 (7.3%) pediatric and 271 (2.3%) simultaneous kidney-pancreas transplants. Comparing 1998-2002 and 2011-2014, five-years graft survival increased for kidney transplants performed with living donors (83.3% vs. 93.1%,  $p < 0.001$ ), standard deceased donors (60.7% vs. 79.7%,  $p < 0.001$ ), expanded criteria donors (46.5% vs. 71.5%,  $p < 0.001$ ) and for the pediatric population (79.8% vs. 80.9%,  $p = 0.684$ ). **Conclusion:** The implementation of a dynamic and efficacious health care system was associated with a progressive increase in the number of kidney transplants, in the cumulative number of patients in follow up and a shift from living related to deceased donor kidney transplants, with associated progressive increase in patient and graft survivals.

**Keywords:** kidney transplantation; outcome assessment (health care); health information management; immunosuppression.

## INTRODUÇÃO

O Brasil desenvolveu modelos bem-sucedidos de assistência médica pública de alta complexidade e de alto custo, que está além das expectativas de um país em desenvolvimento. O sistema de saúde brasileiro é composto por um grande sistema público, administrado pelo governo (SUS), que atende a maioria da população, e um setor privado, administrado por fundos de seguro de saúde e empresas privadas.<sup>1</sup>

O programa nacional de transplante é superado apenas pelos Estados Unidos, em números absolutos. Dentro do sistema nacional de transplante, cada um dos 27 estados brasileiros tem um Escritório Central de Notificação, Doação e Buscas (ECNDB), localizado na Secretaria Estadual de Saúde, que coordena uma ou mais organizações de busca de órgãos (OBO), dependendo do tamanho da população do estado.<sup>2</sup> Este programa adequadamente organizado e financiado permitiu o estabelecimento e o crescimento de muitos centros de transplantes em todo o país.

O Hospital do Rim (Hrim) é um desses centros de transplante, inaugurado no final de 1998, com a finalidade de desenvolver um modelo singular de assistência médica, com o objetivo de realizar pelo menos um transplante renal por dia. O progressivo desenvolvimento e o aperfeiçoamento deste modelo resultaram em um crescimento constante no número anual de transplantes ao longo deste período de 18 anos, atingindo mais de 850 transplantes de rim realizados todos os anos desde 2009.<sup>3</sup> Atualmente, pacientes de todas as regiões do país são encaminhados para transplante no Hrim, e mais de 90% dos procedimentos são pagos pelo SUS.<sup>4</sup>

O transplante de rim é uma área terapêutica complexa onde o aumento de volume e aumento progressivo de complicações se acumulam ao longo do tempo, desafiando o manuseio clínico, mesmo em sistemas de cuidados médicos altamente organizados. Aqui, fornecemos dados robustos que mostram que esse modelo único de atenção à saúde, não só permite aumentar o número de transplantes ao longo do tempo, mas também está associado à melhoria progressiva nos desfechos de sobrevida, bem como à qualidade dos cuidados.

## MÉTODOS

### FORMATO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo realizado em um único centro de transplante. Os dados foram

obtidos através de busca em banco de dados eletrônicos fornecidos pelo Estudo Colaborativo de Transplante (Heidelberg, Alemanha).<sup>5</sup> Os dados de acompanhamento foram coletados até julho de 2016. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local da UNIFESP, sob registro CAAE ID: 57254216.0.0000.5505.

### CASUÍSTICA E OBJECTIVOS

Para esta análise, foram incluídos todos os receptores consecutivos de transplante de rim ou rim/pâncreas entre 18/08/1998 e 31/12/2015. Os transplantes simultâneos de pâncreas e rim não foram considerados um grupo individual para análise. Descrevemos características demográficas, imunossupressão, incidência de rejeição aguda, perda do enxerto, óbito e função renal. Além disso, comparamos mudanças ocorridas ao longo do tempo para cada um desses parâmetros, estratificadas por tipo de doador.

### DEFINIÇÕES

A função retardada do enxerto foi definida como a necessidade de diálise já na primeira semana após o transplante. Os doadores de critérios ampliados foram aqueles com mais de 60 anos ou aqueles entre 50 e 59 anos que apresentavam pelo menos dois dos seguintes critérios: hipertensão, morte cerebrovascular e creatinina sérica final acima de 1,5 mg/dL. Todos os episódios de rejeição aguda tratados foram incluídos na análise, incluindo aqueles confirmados ou não por avaliação histopatológica. A perda de enxerto foi definida como a necessidade de retorno permanente à diálise. A perda de seguimento foi definida pela falta de informação por mais de 6 meses consecutivos.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram apresentadas em termos de média e desvio padrão, e as variáveis categóricas em termos de frequência e porcentagem. As diferenças entre os grupos foram identificadas utilizando-se o teste-t de Student ou o teste do Qui quadrado, respectivamente. As diferenças na sobrevida acumulada obtidas pelas curvas Kaplan-Meier foram identificadas pelo teste Log Rank.

Para analisar mudanças nas características demográficas e imunossupressão, comparamos os dados de 1998-2000 com aqueles de 2015. Para analisar as alterações na função renal comparamos dados de 1998-2000 com aqueles de 2013-2014.

Duas coortes de pacientes (1998-2000 e 2013-2014) foram usadas para comparar mudanças dependentes do tempo em desfechos-chave específicos de eficácia.

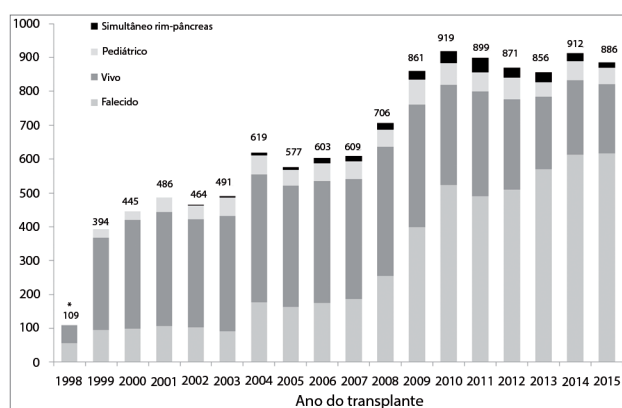
Como o primeiro transplante simultâneo de rim/pâncreas foi realizado em 2002, as duas coortes de pacientes utilizadas para comparar as mudanças dependentes do tempo em desfechos-chave específicos foram de 2002-2005 e 2014. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando-se o software SPSS versão 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e as diferenças foram consideradas significativas para valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### NÚMERO ANUAL DE TRANSPLANTES

De 18 de agosto de 1998 a 31 de dezembro de 2015 foram realizados 11.436 transplantes de rim, 5.348 (45,7%) transplantes de rim de doador vivo, 3.614 (30,9%) transplantes de doadores falecidos critério padrão, 1.618 (13,8%) de doadores de critérios ampliados, 856 (7,3%) transplantes de rins pediátricos e 271 (2,3%) transplantes simultâneos de rim-pâncreas (Figura 1). De 1998 a 2009 houve um aumento progressivo no número de transplantes, principalmente devido ao aumento da doação de falecidos. Como consequência, a proporção de transplantes de rim a partir de doador vivo foi reduzida de 70% em 1998-2000 para 23% em 2015.

**Figura 1.** Número anual de transplantes de rim feitos no Hrim de 1998 a 2015, segundo a origem do transplante. \* Número de transplantes de agosto a dezembro, 1998.



### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

As características demográficas da população de transplantes estão mostradas na Tabela 1. Foram 5.348 transplantes de rins de doadores vivos. De 1998 a 2000 ( $n = 643$ ) até 2015 ( $n = 205$ ), não houve diferenças na idade do receptor ( $38,1 \pm 11,1$  vs.  $37,8$

$\pm 11,7$  anos,  $p = 0,702$ ) e tempo em diálise ( $23,5 \pm 20,9$  vs.  $21,3 \pm 24,6$  meses,  $p = 0,227$ ), mas a idade do doador aumentou significativamente ( $42,5 \pm 11,8$  e  $45,3 \pm 10,4$  anos,  $p = 0,002$ ).

Dos 5.232 transplantes de rim de doador falecido, 3.614 (69%) eram critério padrão e 1.618 (31%) de doadores de critérios expandidos. De 1998 a 2000 até 2015, o número de transplantes de doadores falecidos aumentou de 253 (224 padrão, 29 expandidos) para 617 (418 padrão, 199 expandidos).

Entre os transplantes de rim de doadores falecidos critério padrão de 1998-2000 a 2015, a idade do doador ( $31,7 \pm 12,8$  vs.  $39,6 \pm 11,4$  anos,  $p < 0,001$ ), bem como a idade do receptor ( $42,3 \pm 10,9$  vs.  $46,7 \pm 12,9$  anos,  $p < 0,001$ ), e o tempo de isquemia a frio ( $20,4 \pm 8,3$  vs.  $23,8 \pm 6,6$  horas,  $p < 0,001$ ), aumentaram, respectivamente, mas a proporção de retransplantes diminuiu ( $16,1\%$  vs.  $10,5\%$ ,  $p = 0,043$ ).

Do mesmo modo, entre os transplantes de rim de doadores falecidos com critérios expandidos de 1998-2000 a 2015, a idade do doador ( $56,6 \pm 3,9$  vs.  $60,3 \pm 6,5$  anos,  $p < 0,001$ ), a idade do receptor ( $41,5 \pm 11,8$  vs.  $50,3 \pm 11,4$  anos,  $p < 0,001$ ), e o tempo de isquemia fria ( $20 \pm 8,5$  contra  $23,5 \pm 6,2$  horas,  $p < 0,039$ ) aumentaram, mas o tempo em diálise ( $84,9 \pm 37,5$  vs.  $49,9 \pm 39,3$  meses,  $p < 0,001$ ) e retransplantes ( $13,8\%$  vs.  $4\%$ ,  $p = 0,028$ ) diminuíram nesse período.

Entre 856 transplantes pediátricos, 238 (28%) eram de doadores vivos e 618 (72%) de doadores falecidos. Não houve diferenças significativas no número anual de transplantes de rim pediátricos, variando de 24 a 74 por ano, mas a proporção de doadores vivos diminuiu entre 1998-2000 e 2015 (71,2% para 8,3%,  $p < 0,001$ ), respectivamente. A idade dos doadores vivos ( $40,9 \pm 9,2$  e  $43,0 \pm 8,2$  anos,  $p = 0,638$ ) não apresentou idade de doador diferente, mas idade de doador falecido ( $18,3 \pm 15,8$  e  $11,3 \pm 6,5$  anos,  $p < 0,001$ ) e tempo em diálise ( $22,4 \pm 19,6$  vs.  $13,5 \pm 11,8$  meses,  $p = 0,013$ ) diminuíram, enquanto o tempo de isquemia fria entre os doadores falecidos ( $9,8 \pm 5,4$  e  $23,9 \pm 6,8$  horas,  $p < 0,039$ ) aumentou comparando as coortes de 1998-2000 e 2015.

Após o primeiro transplante simultâneo de rim/pâncreas em 2002, observou-se um aumento no número anual para até 42 transplantes em 2011, com diminuição subsequente para cerca de 16 transplantes por ano. Embora não tenham sido observadas

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO TRANSPLANTADA SEGUNDO A ORIGEM DO TRANSPLANTE

Variável	Doadores vivos (N = 5348)	Falecidos critério padrão (N = 3614)	Falecidos crit. expandidos (N = 1618)	Transplantes Pediátricos (N = 856)
Idade do receptor, anos (média ± DP)	38,8 ± 11,5	46,2 ± 12,8	49,6 ± 11,8	12,2 ± 4,1
Gênero do receptor, masculino, N (%)	3358 (63%)	2120 (59%)	993 (61%)	482 (56%)
Etnia do receptor, N (%)				
Branco	3457 (64,6%)	1906 (52,7%)	808 (49,9%)	519 (60,6%)
Negro	1086 (20,3%)	840 (23,3%)	353 (21,8%)	154 (18%)
Miscigenado	640 (12%)	614 (17%)	315 (19,5%)	153 (17,9%)
Outro	165 (3,1%)	254 (7%)	142 (8,8%)	30 (3,5%)
Causa da doença renal crônica, N (%)				
Glomerulonefrite	1387 (25,9%)	657 (18,2%)	274 (16,9%)	245 (28,6%)
Hipertensão	82 (1,5%)	146 (4,0%)	60 (3,7%)	0 (0,0)
Nefrosclerose	289 (5,4%)	369 (10,2%)	171 (10,6%)	4 (0,5%)
Diabetes Mellitus	355 (6,6%)	494 (13,7%)	266 (16,4%)	1 (0,1%)
Doença Renal Policística	354 (6,6%)	292 (8,1%)	154 (9,5%)	28 (3,3%)
Indeterminado	2207 (41,3%)	1216 (33,6%)	543 (33,6%)	267 (31,2%)
Outro	674 (12,6%)	440 (12,2%)	150 (9,3%)	311 (36,3%)
Tempo em diálise, meses (média ± DP)	23,7 ± 26,9	59,8 ± 47,2	55,5 ± 43,5	21,3 ± 21,2
Tipo e tratamento, N (%)				
Hemodiálise	4362 (81,6%)	3254 (90,1%)	1458 (90,2%)	508 (59,3%)
Diálise peritoneal	289 (5,4%)	167 (4,6%)	89 (5,5%)	212 (24,8%)
Conservador	629 (11,8%)	28 (0,8%)	13 (0,8%)	75 (8,8%)
Hemodiálise e peritoneal	66 (1,2%)	163 (4,5%)	57 (3,5%)	61 (7,1%)
Painel de anticorpos reativos, (%)				
Classe I (média ± DP)	4,5 ± 15,4	10,6 ± 23,5	7,3 ± 18,9	4,9 ± 15,7
Classe II (média ± DP)	3,7 ± 14,5	6,3 ± 18,9	5,3 ± 17,5	2,1 ± 11,1
Estado do diabetes, N (%)	247 (8,1)	438 (15,5)	251 (17,6)	5 (0,9)
Estado sorológico da IgG CMV, N (%)				
Doador (+) /Receptor (+)	2795 (72,7)	1132 (43)	600 (44,3)	235 (39,3)
Doador (+) /Receptor (-)	245 (6,4)	122 (4,6)	59 (4,4)	66 (11,0)
Doador (-) /Receptor (+)	124 (3,2)	276 (10,5)	178 (13,1)	65 (10,9)
Doador (unk) /Receptor (+)	573 (14,9)	1000 (38,0)	464 (34,2)	195 (32,6)
Doador (-) /Receptor (-)	56 (1,5)	22 (0,8)	14 (1,0)	9 (1,5)
Doador (unk) /Receptor (-)	49 (1,3)	80 (3,1)	41 (3,0)	28 (4,7)
Idade do doador, anos (média ± DP)	44,3±10,7	37,8±11,9	59,3 ± 6,5	20,6 ± 14,9
Gênero do doador, masculino, N (%)	2191 (41%)	2219 (61,4%)	825 (51%)	490 (57,2%)
Etnia do doador, N (%)				
Branco	3123 (66,4%)	1830 (60,2%)	849 (60,3%)	473 (67%)
Negro	843 (17,9%)	476 (15,7%)	204 (14,5%)	96 (13,6%)
Miscigenado	654 (13,9%)	677 (22,3%)	323 (22,9%)	130 (18,4%)
Outros	83 (1,8%)	55 (1,8%)	32 (2,3%)	7 (1,0%)
Tempo de isquemia fria, horas (média ± DP)	Não aplicável	23,1 ± 6,6	23,9 ± 6,2	22,1 ± 6,1

**TABELA 2** IMUNOSSUPRESSÃO INICIAL DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE SEGUNDO A ORIGEM DO TRANSPLANTE

	Doadores vivos (N = 5348)	Falecidos critério padrão (N = 3614)	Falecidos expandidos (N = 1618)	Transplantes pediátricos (N = 856)
Terapia de indução, n (%)				
rATG	293 (5,5%)	1244 (34,4%)	1055 (65,2%)	40 (4,7%)
Anti IL2R	460 (8,6%)	684 (18,9%)	281 (17,4%)	612 (71,5%)
Nenhuma	4596 (85,9%)	1686 (46,7%)	282 (17,4%)	204 (23,8%)
Imunossupressão inicial, n (%)				
TAC+Pred+AZA	1982 (37,1%)	1603 (44,4%)	231 (14,3%)	590 (68,9%)
TAC+Pred+MPA	681 (12,7%)	1295 (35,8%)	1096 (67,7%)	88 (10,3%)
CsA+Pred+AZA	1550 (29,0%)	203 (5,6%)	26 (1,6%)	133 (15,5%)
CsA+Pred+MPA	298 (5,6%)	147 (4,1%)	36 (2,2%)	31 (3,6%)
TAC+Pred+EVR	112 (2,1%)	162 (4,5%)	92 (5,7%)	0 (0,0)
CsA+Pred+EVR	120 (2,3%)	8 (0,2%)	0 (0,0)	0 (0,0)
TAC+Pred+SRL	121 (2,3%)	20 (0,5%)	5 (0,3%)	1 (0,1%)
CsA+Pred+SRL	224 (4,2%)	15 (0,4%)	1 (0,1%)	4 (0,5%)
Outros	260 (4,9%)	161 (4,5%)	131 (8,1%)	9 (1,1%)

Anti IL2R: receptor anti-interleucina-2; AZA: Azatioprina; CsA: Ciclosporina; EVR: Everolimus; MPA: Ácido micofenólico; Pred: Prednisona; rATG: globulina antitimócitos de coelho; SRL: Sirolimus; TAC: Tacrolimus.

alterações na idade do doador ( $25,8 \pm 10,2$  vs.  $23,1 \pm 5,3$  anos), a idade do receptor ( $38,5 \pm 7,8$  versus  $37,1 \pm 7,6$  anos) e a função retardada do enxerto renal ( $14,3\%$  versus  $25\%$ ), pacientes transplantados em 2015 tiveram mais tempo em diálise ( $34,7 \pm 45,3$  vs.  $59,8 \pm 20,4$  meses,  $p = 0,047$ ) em comparação com 2002-2005. Além disso, observou-se uma diminuição significativa nos tempos de isquemia fria no rim ( $18 \pm 15$  vs.  $10 \pm 3$ , horas,  $p = 0,045$ ) e pâncreas ( $14,8 \pm 4,8$  vs.  $9,5 \pm 3,1$  horas,  $p = 0,045$ ).

#### IMUNOSSUPRESSÃO

Em geral, a terapia de indução foi utilizada em 14,1% dos receptores de rins de doadores vivos, em 53,3% dos receptores de doadores falecidos critério padrão, 82,6% nos receptores de doadores falecidos de critério expandido e 76,2% nos receptores pediátricos. O uso da terapia de indução aumentou de 1998-2000 a 2015 em todos os tipos de transplantes (doador vivo: 2% a 83% [79% r-ATG, 4% anti-IL2R], falecido padrão: 4% a 99% [96% R-ATG, 3% anti-IL2R], falecido expandido: 7% a 100% [100% r-ATG] e receptores pediátricos: 11,5% a 96% [8% r-ATG, 88% anti-IL2R]) (Tabela 2).

Ao longo do tempo, houve uma substituição gradual da ciclosporina por tacrolimus e azatioprina por micofenolato. Embora o uso de ciclosporina, combinado com azatioprina e prednisona tenha

predominado em 1998-2000 (72% dos vivos e 86% do transplantados de doadores falecidos critério padrão), o uso de tacrolimus aumentou ao longo do tempo atingindo 65% dos vivos e 92% dos doadores falecidos critério padrão em 2015, sempre associados a azatioprina (56%) ou micofenolato (36%).

Enquanto 93,1% dos receptores de rins de doadores falecidos com critérios expandidos estavam recebendo ciclosporina, prednisona, azatioprina em 1998-2000, 84% estavam recebendo tacrolimus, prednisona, ácido micofenolato em 2015. De forma semelhante, 88,5% dos receptores pediátricos de transplante renal receberam ciclosporina, azatioprina e prednisona em 1998-2000, enquanto 83,3% receberam tacrolimus, azatioprina e prednisona em 2015. Finalmente, mais de 92% dos receptores de transplante de rim-pâncreas receberam tacrolimus, micofenolato e prednisona de 2002 a 2015.

#### EFICÁCIA

Entre os receptores de transplantes de rim de doadores vivos, a incidência geral de primeira rejeição aguda, morte e perda de enxerto durante o primeiro ano foi de 23,8%, 2,1% e 2%, respectivamente. Comparando 1998-2000 a 2013-2014, observou-se uma diminuição da incidência de morte e perda de enxerto durante o primeiro ano após o transplante (Tabela 3).



**TABELA 3** PRINCIPAIS FATORES DE EFICÁCIA E FUNÇÃO RENAL 1 ANO APÓS O TRANSPLANTE, SEGUNDO A ORIGEM DO TRANSPLANTE

	Doadores vivos		Doadores de critérios critério padrão		Doadores de critérios expandidos		Transplantes pediátricos	
	1998 - 2000 (N = 643)	2013 - 2014 (N = 434)	1998 - 2000 (N = 224)	2013 - 2014 (N = 734)	1998 - 2000 (N = 29)	2013 - 2014 (N = 450)	1998 - 2000 (N = 52)	2013 - 2014 (N = 99)
Primeira rejeição aguda tratada, n (%)	168 (29,1%)	117 (30,1%)	82	163 (24,6%)	13 (54,2%)	85 (20,8%)	21 (42%)	27 (29%)
(42,3%)	163 (24,6%)	13 (54,2%)	85	29 (4,0%)	3 (10,3%)	21 (4,7%)	0 (0%)	2 (2,0%)
(20,8%)	21	5 (1,2%)	31 (13,8%)	29 (4,0%)	6 (20,7%)	21 (4,7%)	9 (17,3%)	4 (4,0%)
(42%)	27	17 (3,9%)	1 (0,4%)	20 (2,7%)	0 (0%)	10 (2,2%)	0 (0%)	2 (2,0%)
(29%)	(N = 576)	(N = 390)	(N = 168)	(N = 637)	(N = 20)	(N = 396)	(N = 43)	(N = 91)
Óbito, n (%)	19 (3,0%)	2 (0,5%)	24 (10,7%)	29 (4,0%)	3 (10,3%)	21 (4,7%)	0 (0%)	2 (2,0%)
Perda do enxerto, n (%)	22 (3,4%)	5 (1,2%)	31 (13,8%)	29 (4,0%)	6 (20,7%)	21 (4,7%)	9 (17,3%)	4 (4,0%)
Perda do seguimento, n (%)	26 (4,0%)	17 (3,9%)	1 (0,4%)	20 (2,7%)	0 (0%)	10 (2,2%)	0 (0%)	2 (2,0%)
Creatinina mg/dl, 1 ano, n (%)	(N = 576)	(N = 390)	(N = 168)	(N = 637)	(N = 20)	(N = 396)	(N = 43)	(N = 91)
< 1,5 mg/dl	281 (48,8)	245 (62,8)	91 (54,2)	375 (58,9)	7 (35,0)	115 (29,0)	28 (65,1)	76 (83,5)
> 1,5 < 3,0 mg/dl	278 (48,3)	141 (36,1)	68 (40,5)	246 (38,6)	12 (60,0)	241 (60,9)	14 (32,6)	14 (15,4)
> 3,0 < 4,5 mg/dl	15 (2,6)	3 (0,8)	7 (4,2)	12 (1,9)	1 (5,0)	34 (8,6)	1 (2,3)	1 (1,1)
> 4,5	2 (0,3)	1 (0,3)	2 (1,1)	4 (0,6)	0 (0,0)	6 (1,5)	0 (0,0)	0(0,0)

Entre os receptores de transplantes de rim de doadores falecidos critério padrão, as incidências globais de rejeição aguda, morte e perda de enxerto foram 26,5%, 6,8% e 6%, respectivamente. Os números correspondentes para os transplantes de rim de doador falecido de critério expandido foram de 23,2%, 8,2% e 8,5%, respectivamente. Comparando 1998-2000 a 2013-2014, observou-se uma diminuição da incidência de rejeição tratada, óbito e perda de enxerto durante o primeiro ano após o transplante para receptores de transplantes de rim de doador falecido com critério expandido. Na população pediátrica, a incidência geral de rejeição aguda, óbito e perda de enxerto foram 22%, 1,9% e 7,2%, respectivamente, com diminuição da incidência de rejeição aguda tratada e perda de enxerto de 1998-2000 a 2013 - 2014 (Tabela 3).

#### FUNÇÃO RENAL

A incidência de FTE foi de 63,3% para o doador falecido critério padrão, 72,1% para os transplantes de rim de doador falecido com critério expandido e 32,7% para os transplantes pediátricos de falecidos.

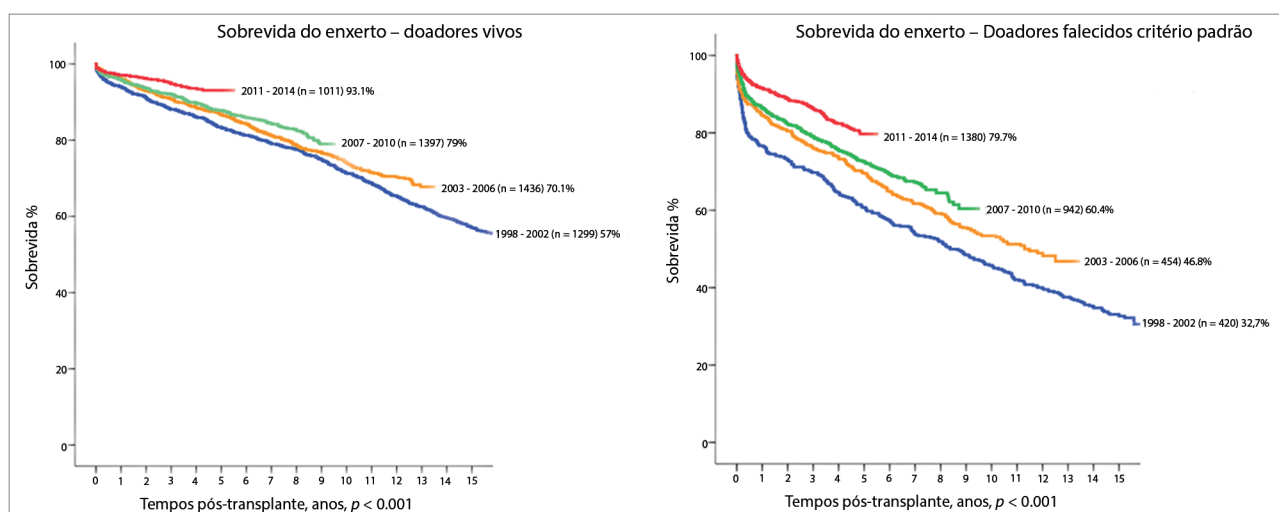
A proporção de pacientes com excelente função renal (creatinina <1,5 mg/dl) aos 12 meses foi de 65,4% para rins de doadores vivos, 64,5% de doadores falecidos, 38% para falecidos com critério expandido e 87,9% para receptores de transplante de rim pediátrico. A proporção de pacientes com excelente função renal aumentou ou permaneceu inalterada comparando 1998-2000 e 2013-2014 (Tabela 3). A proporção de receptores de transplante de rim/pâncreas com creatinina <1,5 mg/dl ao ano foi semelhante (89% vs. 87%) comparando 2002-2005 e 2014.

#### RESULTADOS DA SOBREVIVÊNCIA

Observou-se um aumento progressivo nas sobrevidas em cinco anos de pacientes, enxerto e enxerto censurado comparando 1998-2002, 2003-2006, 2007-2010 e 2011-2014 em receptores de doadores vivos, falecidos padrão, falecidos expandidos e pediátricos (Tabela 4). As sobrevidas de enxerto projetadas de 15 anos para os receptores de doadores vivos (Figura 2A) e os doadores falecidos padrão (Figura 2B) confirmam as tendências observadas nos primeiros 5 anos após o transplante.

**TABELA 4** SOBREVIDA ACUMULADA EM 5 ANOS DE PACIENTES, ENXERTOS E ENXERTO DESCONTADOS OS ÓBITOS ENTRE 1998 E 2014

	Sobrevida do paciente (%)	Sobrevida do enxerto (%)	Sobrevida censurada do enxerto (%)
<b>Ano do transplante</b>			
<i>Doadores vivos</i>			
2011 - 2014 (N = 1011)	97,3	93,1	95,6
2007 - 2010 (N = 1397)	94,0	87,8	93,7
2003 - 2006 (N = 1436)	92,9	86,8	92,6
1998 - 2002 (N = 1299)	92,3	83,3	89,6
<i>Doadores falecidos critério padrão</i>			
2011 - 2014 (N = 1380)	89,2	79,7	90,3
2007 - 2010 (N = 942)	83,7	72,6	87,2
2003 - 2006 (N = 454)	80,5	69,5	87,5
1998 - 2002 (N = 420)	79,7	60,7	77,3
<i>Doadores com critérios expandidos</i>			
2011 - 2014 (N = 803)	85,2	71,5	86,0
2007 - 2010 (N = 421)	80,0	59,5	78,6
2003 - 2006 (N = 152)	72,7	58,6	82,0
1998 - 2002 (N = 43)	79,1	46,5	62,8
<i>Transplantes pediátricos</i>			
2011 - 2014 (N = 220)	97,2	80,9	83,7
2007 - 2010 (N = 240)	96,6	81,2	83,8
2003 - 2006 (N = 213)	93,3	82,8	88,5
1998 - 2002 (N = 135)	99,3	79,8	80,5

**Figura 2.** A: Sobrevida acumulada projetada do enxerto em 15 anos para receptores de aloenxerto de rim de doador vivo segundo 4 períodos de transplante. B: Sobrevida acumulada projetada do enxerto em 15 anos para receptores de aloenxerto de rim de doador falecido segundo 4 períodos de transplantes.

## DISCUSSÃO

Esta grande análise retrospectiva de dados confirmou as premissas do modelo de atenção à saúde implementado e aperfeiçoado nos últimos 18 anos. Em última análise, esse modelo permitiu o aumento

do número de transplantes e a mudança de vida, relacionada aos transplantes renais de doadores falecidos devido a uma política nacional e local para aprimorar a aquisição de órgãos e promover a doação de órgãos entre as famílias.<sup>6</sup> Importante, observamos

uma redução progressiva nas incidências de rejeição, perda de enxerto e óbito de 1998 a 2015, apesar das mudanças desfavoráveis nas características demográficas da população, incluindo o aumento da idade dos doadores e dos receptores, e no número de doadores falecidos de critérios expandidos.<sup>7</sup>

O crescimento no número de doadores falecidos, bem como o importante progresso na assistência em diálise, nos permitiram aplicar critérios mais rigorosos para os transplantes de rim de doadores vivos.<sup>1,3</sup> Essas restrições são baseadas no risco cirúrgico (taxa de mortalidade após a doação de rim em 3 por 10.000) e incerteza sobre os riscos de desenvolver doença renal crônica no longo prazo, considerando o aumento progressivo da expectativa de vida da população em geral.<sup>8</sup>

Esta análise de coorte inclui 11.436 transplantes de rim, produzindo atualmente mais de 8.869 pacientes em seguimento regular. O aumento no número de transplantes ocorreu devido ao aumento do número de transplantes de doadores falecidos nos últimos 8 anos, como consequência de um sistema de transplante nacional público competente e sistemático, financiado pelo governo.<sup>2</sup>

Usando mais rins recuperados de doadores falecidos com critérios expandidos, que também estão aumentando em todo o mundo, também enfrentamos conflitos pessoais devido à falta de critérios universais e estabelecidos para aceitar ou descartar esses rins, apesar dos resultados bem conhecidos de longo prazo e análise histológica regular antes do transplante ser feito.<sup>7</sup>

Em geral, 38,5% dos receptores de transplante renal receberam tacrolimus, azatioprina e prednisona, contrastando com apenas 0,8% entre os centros dos Estados Unidos.<sup>9</sup> Tacrolimus, micofenolato e prednisona são utilizados principalmente em pacientes com alto risco imunológico, incluindo retransplantes e em receptores de rins de doadores falecidos com critérios expandidos. O uso progressivo da terapia de indução e o aumento do uso de tacrolimus e micofenolato podem estar associados à redução observada na incidência de rejeição aguda tratada.<sup>10</sup>

Embora os regimes imunossuppressores com maior eficácia para a prevenção da rejeição aguda também possam contribuir para melhorar a sobrevida do paciente e do enxerto, devemos considerar os “incrementos” adicionais que ocorreram nos últimos vinte anos, incluindo o uso de regimes que

poupam esteroides, o monitoramento de drogas imunossupressoras, detecção precoce de episódios de rejeição, profilaxia para uma ampla gama de infecções e uso de técnicas de laboratório eficientes para o diagnóstico de infecções.<sup>11,12</sup>

A função renal ao final do primeiro ano após o transplante tornou-se um marcador de substituição biológica para a sobrevida do aloenxerto a longo prazo.<sup>13</sup> Apesar do aumento no uso de rins recuperados de doadores falecidos de critérios expandidos, observamos uma pequena redução na incidência de FTE ao longo do tempo.<sup>14</sup> Importante, o tempo de isquemia a frio ainda é inaceitavelmente alto, e várias medidas foram discutidas para abordar esta importante questão. A redução do tempo de isquemia fria e a incidência de FTE, combinada com o monitoramento de medicamentos imunossuppressores terapêuticos, tem sido associada à melhores função renal e sobrevida do enxerto.<sup>15</sup> É uma das principais áreas para melhorias.

A implementação de um programa de saúde local dinâmico e eficaz foi associada a um aumento progressivo do número de transplantes de rim, no número acumulado de pacientes em seguimento e à mudança de vida relacionada aos transplantes de rim de doadores falecidos, com aumento progressivo nas sobrevidas de pacientes e enxertos.

O aumento progressivo na sobrevida de pacientes e enxertos foi observado em muitos outros centros e análises de prontuários.<sup>16</sup> No entanto, é interessante notar que essa melhora, comparável com aquelas reportados em países desenvolvidos, tem sido observada em uma população de alto risco, considerando a alta incidência e duração da FTE e o baixo status socioeconômico da maioria dos receptores de transplante, uma nova variável-chave que tem sido implicada nos resultados a longo prazo após o transplante.

Todas as limitações relacionadas à análise de dados de prontuários também se aplicam ao nosso estudo, incluindo a extrapolação de dados para outras populações, mesmo dentro do nosso país. Esta análise foi concentrada nos principais resultados após o transplante renal, impedindo análises estatísticas rigorosas e determinação de associações ou causalidades.

Em resumo, esta análise retrospectiva de prontuários de um único centro, incluindo dados de 11.436 transplantes de rim consecutivos, mostrou



que este modelo singular de atenção à saúde em larga escala fornece condições ambientais e administrativas para realizar e acompanhar uma grande quantidade de transplantes de rim com alta eficiência e resultados de melhorias progressivas. As vantagens deste modelo devem ser testadas em outras áreas médicas terapêuticas complexas.

## AGRADECIMENTOS

Na execução deste prestigiado programa, mais de mil profissionais participaram, das áreas administrativa, de assistência, acadêmica, de pesquisa e de extensão. Esta publicação é compartilhada com eles e com todos os que os precederam no desenvolvimento deste projeto.

## ABREVIATURAS

Anti IL2R: receptor anti-interleucina-2;  
 AZA: Azatioprina;  
 CsA: Ciclosporina;  
 FTE: função tardia do enxerto  
 EVR: Everolimus;  
 Hrim: Hospital do Rim  
 MPA: ácido micofenólico;  
 OBO: organizações de busca de órgãos  
 Pred: Prednisona;  
 RATG: globulina de antitímocitos de coelho;  
 SRL: Sirolimus;  
 SUS: Sistema Único de Saúde  
 TAC: Tacrolimus

## REFERÊNCIAS

1. Medina-Pestana JO. Organization of a high-volume kidney transplant program--the "assembly line" approach. *Transplantation* 2006;81:1510-20. PMID: 16770238 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000214934.48677.e2>
2. Silva HT Jr, Felipe CR, Abbud-Filho M, Garcia V, Medina-Pestana JO. The emerging role of Brazil in clinical trial conduct for transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:1368-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03564.x>
3. Medina-Pestana JO. More than 1,000 kidney transplants in a single year by the "Hospital do Rim" Group in Sao Paulo - Brazil. *Clin Transpl* 2010;107-26.

4. Pestana JM. A pioneering healthcare model applying large-scale production concepts: Principles and performance after more than 11,000 transplants at Hospital do Rim. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2016;62:664-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.07.664>
5. Opelz G, Döhler B, Ruhstroth A, Cinca S, Unterrainer C, Stricker L, et al. The collaborative transplant study registry. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:43-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2013.01.004>
6. Schold JD, Opelz G. Transplantation: The vexing challenges of deceased donor organ allocation. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:448-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.71>
7. Messina M, Diena D, Dellepiane S, Guzzo G, Lo Sardo L, Fop F, et al. Long-Term Outcomes and Discard Rate of Kidneys by Decade of Extended Criteria Donor Age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:323-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06550616>
8. Matas AJ, Hays RE, Ibrahim HN. Long-Term Non-End-Stage Renal Disease Risks After Living Kidney Donation. *Am J Transplant* 2017;17:893-900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14011>
9. Annual Data Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). Introduction. *Am J Transplant* 2013;13:8-10.
10. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants. *Trials* 2015;16:365. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-0891-y>
11. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12. PMID: 10699159 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003023420901>
12. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant* 2015;15:2655-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13327>
13. Hariharan S, Stablein DE. Improvements in long-term renal transplant graft survival. *Am J Transplant* 2005;5:630-1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00746.x>
14. Rege A, Irish B, Castleberry A, Vikraman D, Sanoff S, Ravindra K, et al. Trends in Usage and Outcomes for Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation in the United States Characterized by Kidney Donor Profile Index. *Cureus* 2016;8:e887. DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.887>
15. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011;11:2279-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x>
16. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013;95:267-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3182708ea8>