

Dezesseis anos de transplante renal: uma coorte aberta no Sistema Único de Saúde do Brasil

Sixteen years of kidney transplant: an open cohort in Brazil's Unified Health System

Rosângela Maria Gomes¹, Wallace Breno Barbosa², Francisco de Assis Acurcio³, Augusto Afonso Guerra Júnior⁴

¹ Farmacêutica, Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-5256-0577> (Guerra Junior AA)

² Farmacêutico, Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-2702-1533> Barbosa WB);

³ Médico, Doutor, Professor Titular em Farmacoepidemiologia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-5880-5261> (Acurcio FA);

⁴ Farmacêutico, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-8299-4835> (Gomes RM);

Autor correspondente: rosangelamgomes@gmail.com

Como citar esse artigo:

Gomes RM, Barbosa WB, Acurcio FA, Guerra Junior AA. Dezesseis anos de transplante renal: uma coorte aberta no Sistema Único de Saúde do Brasil. JAFF[Internet];9(1).2024. doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.1. p.5-17

Recebido em 29/09/2023.

Aceito para publicação em 10/11/2023.

Resumo:

Objetivo: Analisar a sobrevida do enxerto dos pacientes transplantados renais no Brasil entre 2000 e 2015. **Métodos:** Coorte histórica aberta, de pacientes transplantados renais pelo SUS, construída por meio de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados administrativos do SUS. A probabilidade acumulada de sobrevivência foi estimada por Kaplan-Meier e a diferença entre as curvas comparada pelo Teste de Log-Rank. Potenciais fatores associados à perda do enxerto foram avaliados por análises uni e multivariada. O modelo de Cox foi utilizado para calcular o Hazard-Ratio, considerando o intervalo de confiança 95%. **Resultados:** Foram incluídos 44.795 pacientes. A maioria do sexo masculino (60,1%) com idade mediana de 42 anos. A análise demonstrou taxas de sobrevivência do enxerto renal de 91,2%, 77,0%, 57,5% e 42,1% para um, cinco, dez e 15 anos, respectivamente. A análise multivariada demonstrou um risco maior de perda do enxerto associado ao transplante com órgãos de doador falecido, aos anos adicionais de idade, aos pacientes que se declararam de cor preta, à maior período mediano de diálise anterior ao transplante (>38 meses), ao diagnóstico primário de diabetes mellitus e hipertensão arterial e ao regime imunossupressor contendo micofenolato. **Conclusão:** Esta análise retrospectiva de âmbito nacional apresenta dados epidemiológicos de relevância para a saúde pública acerca da taxa de sobrevivência e dos fatores de risco associados à perda do enxerto de pacientes transplantados renais no SUS. Os resultados possibilitam um panorama do transplante de rim no país, demonstrando efetividade e melhorias progressivas potencialmente úteis para os gestores na reavaliação de diretrizes clínicas.

Palavras-chave: transplante renal, SUS, sobrevivência, sobrevida, imunossuppressores, coorte.

Abstract:

Objective: To analyze the graft survival of kidney transplant patients in Brazil between 2000 and 2015. **Methods:** Open historical cohort of kidney transplant patients through the SUS, constructed through deterministic-probabilistic matching of administrative databases. The cumulative probability of survival was estimated using Kaplan-Meier and the difference between the curves compared using the Log-Rank Test. Potential factors associated with graft loss were evaluated by univariate and multivariate analyses. The Cox model was used to calculate the Hazard-Ratio considering the 95% confidence interval. **Results:** 44,795 patients were included. The majority were male (60.1%) with a median age of 42 years. The analysis demonstrated renal graft survival rates of 91.2%, 77.0%, 57.5% and 42.1% for one, five, ten and 15 years respectively. Multivariate analysis demonstrated that a higher risk of graft loss was associated with transplantation with deceased donor organs, additional years of age, patients who declared themselves black, longer median period of dialysis prior to transplantation (>38 months), diagnosis primary treatment of diabetes mellitus and arterial hypertension and immunosuppressive regimen containing mycophenolate. **Conclusion:** This nationwide retrospective analysis presents epidemiological data of relevance to public health regarding the survival rate and risk factors associated with graft loss in kidney transplant patients in the SUS. The results provide of the scenery of kidney transplantation in the country, demonstrating efficiency and progressive improvements that are potentially useful for managers in re-evaluating clinical guidelines.

Keywords: kidney transplant, SUS, survival, immunosuppressants, cohort.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) tem uma alta prevalência global¹ e é caracterizada pela perda lenta, progressiva e irreversível da função renal. A sobrevivência dos pacientes com insuficiência renal em fase avançada depende do uso de terapia renal substitutiva (TRS)^{2,3,4}. O transplante renal é considerado a melhor escolha para a maioria destes pacientes, uma vez que possibilita melhor qualidade de vida e, em alguns casos, aumenta a expectativa de vida, além de ser mais custo-efetivo do que as diálises^{5,6,7}. Com esses benefícios evidentes, a sua importância no cenário mundial é crescente⁸.

Os resultados obtidos após o transplante renal melhoraram sensivelmente nos últimos anos com o desempenho aprimorado do procedimento e os avanços nos tratamentos imunossupressores^{8,9}. Isso resultou em demanda por melhor financiamento e disponibilidade desse transplante, havendo incentivos e investimentos nessa área¹⁰.

Estudos realizados no Brasil sugerem que a sobrevivência do enxerto em um ano é de 97,6%, em cinco anos é de 85,3% e em 10 anos é de 69,5%¹¹, sendo maior em algumas unidades de saúde¹². Esses resultados são relevantes, considerando o recente crescimento anual do número de transplantes de rim no país, passando de 1.811 transplantes em 1995 para 6.302 em 2019^{12,13}. O Brasil é o quarto maior país do mundo em número absoluto de transplantes de rim realizados anualmente. No entanto, ocupa a 32ª posição em número de transplantes ajustado pelo tamanho da população¹³. Além disso, o número de pacientes em lista de espera supera 50% do total de transplantes renais realizados no país^{13,14}, havendo preocupações de que o número anual de transplantes de rim tenha se estabilizado nos últimos anos devido a não disponibilidade de rins provenientes de doadores falecidos¹⁵. Consequentemente, existe uma possibilidade de crescimento no número anual de transplantes de rim, especialmente porque o programa nacional de transplante de órgãos é considerado o maior programa público de transplantes do mundo, apresentando taxas de sobrevivência do enxerto semelhantes às aquelas observadas em países desenvolvidos^{10,11,15}.

Os regimes imunossupressores na manutenção do transplante renal utilizam, geralmente, uma combinação de dois ou três agentes de classes terapêuticas diferentes para evitar a rejeição e manter o enxerto funcional^{2,16}. No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde segue a conduta mundial e recomenda um regime triplo como imunossupressão de manutenção, contendo um corticosteroide, um inibidor da calcineurina (CNI), ciclosporina ou tacrolimus, e um agente antiproliferativo, azatioprina ou micofenolato. Alternativamente, qualquer uma das últimas duas classes pode ser substituída por sirolimus ou everolimus [*mammalian target of rapamycin* (mTOR)], dependendo das características clínicas do paciente^{11,17}.

Neste contexto, uma avaliação da evolução dos resultados obtidos, em longo prazo, dos pacientes que realizaram transplante de rim é de suma importância, especialmente devido à heterogeneidade da população brasileira, ao reconhecimento cada vez maior da rejeição crônica como uma importante causa de perda do enxerto e à escassez de órgãos para o transplante renal. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a sobrevivência do enxerto renal e os fatores associados à sua perda, por meio de uma coorte de 16 anos de acompanhamento de pacientes que realizaram transplante renal no SUS em todo o território nacional.

Métodos

Esta coorte histórica, aberta, incluiu pacientes que realizaram transplante renal nos centros transplantadores do Brasil. A coorte foi desenvolvida por meio de pareamento determinístico-probabilístico dos bancos de dados administrativos do SUS: Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS), Sistema de Procedimentos de Alta Complexidade (SIA/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)¹⁸⁻²¹.

Foram incluídos todos os pacientes adultos, com 18 anos ou mais de idade, que realizaram transplante de rim (doadores vivos ou falecidos) pelo SUS.

O evento avaliado foi a perda de enxerto, definido como: morte, necessidade de diálise por mais de três meses sem o uso concomitante de medicamen-

to imunossupressor ou re-transplante. A ocorrência do evento foi definida como a data de registro do óbito, do re-transplante ou do retorno para diálise, o que ocorresse primeiro. A censura informativa foi caracterizada como a data do último registro referente à imunossupressão e, para censura à direita, a data de término de acompanhamento do estudo (31/12/2015). Assim, cada paciente foi acompanhado durante pelo menos um ano.

Análises estatísticas descritivas foram realizadas para todas as variáveis utilizadas no estudo, isto é, distribuição de frequência para variáveis categóricas e medidas de tendência central para variáveis contínuas. As variáveis explicativas analisadas foram: (a) região onde o transplante foi realizado, (b) ano calendário de transplante categorizado como eras: 2000 a 2004, 2005 a 2009 e 2010 a 2014, (c) sexo, (d) idade no momento do transplante, (e) cor da pele declarada pelo paciente, (f) diagnóstico primário de doença renal, (g) esquema terapêutico de imunossupressão, (h) tipo de transplante recebido (doador vivo ou falecido) e (i) período de diálise antes do transplante renal. Para a variável esquema terapêutico, foi considerada a intenção de tratar [*Intention to treat* (ITT)] e que todos os esquemas continham corticosteroíde. O Teste-t de Student foi utilizado para avaliar a diferença das médias entre os grupos e o teste do qui-quadrado para avaliar as diferenças de frequências.

O estimador de Kaplan-Meier foi utilizado para determinar a probabilidade acumulada de sobrevivência do enxerto. A diferença entre as curvas foi comparada por meio do Teste de Log-Rank. Potenciais associações entre as variáveis explicativas e o evento foram avaliadas por análises uni e multivariada e o valor de $p < 0,20$ foi considerado para inclusão no modelo multivariado. O modelo semiparamétrico de riscos proporcionais, o modelo de Cox, foi utilizado para calcular o *Hazard-Ratio* (HR), considerando o intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) e a análise de resíduos de Schoenfeld.

Adicionalmente, foi realizada análise estratificada por tipo de doador, uma vez que o transplante renal com doadores vivos tem apresentado melhores resultados²³⁻²⁵, podendo afetar, por exemplo, na escolha do regime imunossupressor.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* “R”, versão 3.6.0, da R Foundation for Statistical Computing e considerou um nível de significância de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer N°. CAAE - 44121315.2.0000.5149).

Resultados

Um total de 44.795 pacientes transplantados renais, adultos, foram identificados entre os anos 2000 e 2014, sendo 26.689 (59,6%) transplantes realizados com órgão proveniente de doador falecido e 18.106 (40,4%) doador vivo. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60,1%) com idade mediana de 42 anos (Tabela 1).

A maioria dos transplantes ocorreu na Região Sudeste (56,7%), seguido pela Região Sul (22,1%). A principal etiologia da insuficiência renal crônica foi hipertensão/doenças cardiovasculares (29,1%). A segunda e a terceira causas foram nefrites/pielonefrites (6,3%) e diabetes mellitus (2,7%), respectivamente. Muitos pacientes apresentavam diagnóstico indeterminado (59,8%), dificultando a identificação etiológica (Tabela 1).

A maioria dos pacientes foi identificada utilizando diálise antes da realização do transplante e o tempo mediano desta diálise foi 38 meses. Durante o acompanhamento, ocorreram 10.807 (24,1%) perdas de enxerto, sendo óbito 15,6%, diálise por mais de três meses 6,9% e re-transplante 1,6%. Observou-se que 9.921 (22,0%) indivíduos da coorte não utilizaram medicamentos pelos SUS. É esperado que dentre os indivíduos sem registro de medicamentos estejam, além das pessoas que adquirem os imunossupressores por meio do sistema de saúde suplementar ou por recursos próprios, aquelas que vieram a óbito durante ou poucos dias após a realização do transplante. Observou-se também que, dentre os 9.921 indivíduos, 20,1% foram a óbito nos três primeiros meses após o transplante renal. As demais características da população do estudo são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da população de transplantados renais, por tipo de doador. Brasil: 2000-2015 (N=44.795)

Característica	Coorte Total					
	Total		Doador vivo		Doador falecido	
	44.795	100	18.106	40,4	26.689	59,6
	N	%	N	%	N	%
Região de realização do transplante						
Sudeste	25.396	56,7	11.025	60,9	14.371	53,8
Sul	9.914	22,1	3.598	19,9	6.316	23,7
Nordeste	6.572	14,7	2.138	11,8	4.434	16,6
Centro-Oeste	2.227	5,0	1.036	5,7	1.191	4,5
Ano do transplante (era)						
2000 - 2003	8.902	19,9	5.129	28,3	3.773	14,1
2004 - 2007	8.626	19,3	4.444	24,5	4.182	15,7
2008 - 2011	14.164	31,6	5.251	29,0	8.913	33,4
2012 - 2014	13.103	29,3	3.282	18,1	9.821	36,8
Sexo do paciente						
Masculino	27.054	60,4	11.022	60,9	16.032	60,1
Feminino	17.741	39,6	7.084	39,1	10.657	39,9
Cor da pele^a						
Amarela	695	5,5	204	4,6	491	6,0
Branca	6.773	53,5	2.477	56,1	4.296	52,1
Indígena	5	0,04	1	0,02	4	0,05
Parda	4.053	32,0	1.426	32,3	2.627	31,9
Preta	1.134	9,0	307	7,0	827	10,0
Faixa etária (anos)						
18 - 25	4.333	9,7	2.691	14,9	1.642	5,1
26 - 35	9.480	21,2	5.063	28,0	4.417	16,5
36 - 45	10.956	24,5	4.865	26,9	6.091	22,8
46 - 55	11.297	25,2	3.662	20,2	7.635	28,6
56 - 65	7.165	16,0	1.614	8,9	5.551	20,8
= 65	1.564	3,5	211	1,2	1.353	5,1
Causa primária de DRC						
Nefrites ^b	2.804	6,3	1.229	6,8	1.575	5,9
Hipertensão/Doenças Cardiovasculares	13.042	29,1	5.205	28,7	7.837	28,5
Diabetes Mellitus	1.190	2,7	411	2,3	779	2,9
Neoplastias/Tumores	730	1,6	224	1,2	506	1,9
Uropatias	237	0,5	90	0,5	147	0,6
Indeterminada/Outras causas	26.792					
Tempo de diálise anterior ao transplante^a (meses)						
= 38	19.349	49,5	9.917	63,0	13.903	59,6
> 38	19.720	50,5	5.817	37,0	9.432	40,4
Eventos						
Censura*	33.938	75,9	14.324	79,1	19.664	73,7
Perda de enxerto	10.807	24,1	3.782	20,9	7.025	26,3
Óbito	6.973	15,6	2.331	12,9	4.642	17,4
Diálise (>3 meses)	3.112	6,9	1.092	6,0	2.020	7,6
Re-transplante	772	1,6	359	2,0	363	1,4
Pacientes identificados sem uso de medicamentos imunossupressores no SUS	9.921	22,0	3.125	17,3	6.796	25,4

^a Porcentagem referente ao total de indivíduos com dados válidos.

^b Glomerulonefrites/Nefrite Intersticial/Pielonefrites.

*Perda de acompanhamento ou censura à direita.

^c tempo mediano = 38 meses.

Houve um aumento no número de transplantes renais realizados durante o período, sendo observado uma inversão no tipo de doador de vivo para falecido a partir do ano 2007. Observou-se aumento expressivo no número de transplantes com doadores falecidos no período mais recente da coorte (Tabela 1).

Comparando os grupos de pacientes que receberam o rim de doadores vivos e falecidos, observou-se que a distribuição dos pacientes considerando faixas etárias apresentou diferenças estatisticamente significativas, sendo que, entre os pacientes acima de 65 anos, a maioria (86,5%) recebeu transplante de doador falecido. A idade mediana do grupo de doadores falecidos foi maior que a do grupo de doadores vivos (46 anos vs. 37 anos; $p < 0,001$). O tempo mediano de diálise anterior ao transplante foi maior no grupo de doadores falecidos, 47,0% vs. 27,0% (Tabela 1).

Análise de sobrevida

A análise demonstrou taxas de sobrevivência do enxerto renal de 91,2%, 77,0%, 57,5% e 42,1% para um, cinco, dez e quinze anos, respectivamente. A mediana de sobrevivência do transplante renal no país nesse período foi alcançada em 12 anos. Pacientes que receberam o órgão de doador vivo apresentaram sobrevivência do enxerto de 50,9% (IC de 95%: 49,1% a 52,6%), enquanto os pacientes que receberam o órgão de doador falecido apresentaram sobrevivência de 31,8% (IC de 95%: 29,7% a 34,3%) em 15 anos de acompanhamento. A mediana de sobrevivência do transplante renal de doador vivo foi de 15,6 anos, enquanto a mediana do paciente de doador falecido foi de 9,9 anos (Tabela 2).

Potenciais fatores associados à perda do enxerto renal

A análise univariada demonstrou aumento no risco de perda do enxerto para cada ano adicional de idade do receptor (HR = 1,02; IC de 95%: 1,01 a 1,03), para os pacientes que foram submetidos à diálise pré-transplante por mais de 38 meses (HR = 1,59; IC de 95%: 1,30 a 1,95), para os pacientes que receberam o órgão de doador falecido (HR = 1,88; IC de 95%: 1,46 a 2,16), para aqueles pacientes com diabetes (HR = 1,36; IC de 95%: 1,25 a 1,48) e hipertensão/doenças cardiovasculares (HR = 1,09; IC de 95%: 1,04 a 1,12), como a principal causa da DRC, e para pacientes que se declararam da raça/cor preta (HR = 1,54; IC de 95%: 1,39 a 1,71). A representação gráfica da taxa de sobrevivência referente às variáveis mencionadas é mostrada na Figura 1.

Uso de medicamentos Imunossupressores

Dos pacientes que fizeram transplante, 37.303 (79,0%) utilizaram medicamentos pelo SUS. A maioria (50,8%) dos pacientes utilizou tacrolimus+micofenolato, 11,3% utilizaram ciclosporina+micofenolato, 9,9% utilizaram ciclosporina+azatioprina, 9,7% utilizou tacrolimus+azatioprina, 11,4% utilizou monoterapia e 6,9% utilizou outros esquemas (Tabela 3).

As probabilidades de sobrevivência do enxerto para os esquemas terapêuticos mais frequentes durante o acompanhamento dessa coorte são apresentados na Figura 2. A diferença na probabilidade de sobrevida entre estes esquemas foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Esquemas com base em azatioprina (ciclosporina+azatioprina e tacrolimus+azatioprina) obtiveram as melhores probabilidades de sobrevida (Figura 2)

Tabela 2. Taxa de sobrevivência de acordo com o tipo de doador. (Brasil: 2000-2015).

Ano de seguimento	Taxa de Sobrevivência		
	População adulta total	Doador vivo	Doador falecido
1º	91,2 (90,9 – 91,4)	98,3 (98,1 – 98,5)	95,9 (95,7 – 96,2)
2º	77,0 (76,6 – 77,5)	84,2 (83,6 – 84,8)	71,3 (70,6 – 72,0)
10º	57,5 (56,7 – 58,3)	66,8 (65,8 – 67,8)	48,2 (47,0 – 49,4)
15º	42,1 (40,8 – 43,4)	50,9 (49,1 – 52,6)	31,8 (29,7 – 34,0)

IC = Intervalo de confiança

Figura 1. Sobrevida do enxerto renal em 15 anos de acompanhamento pelo método Kaplan Meyer

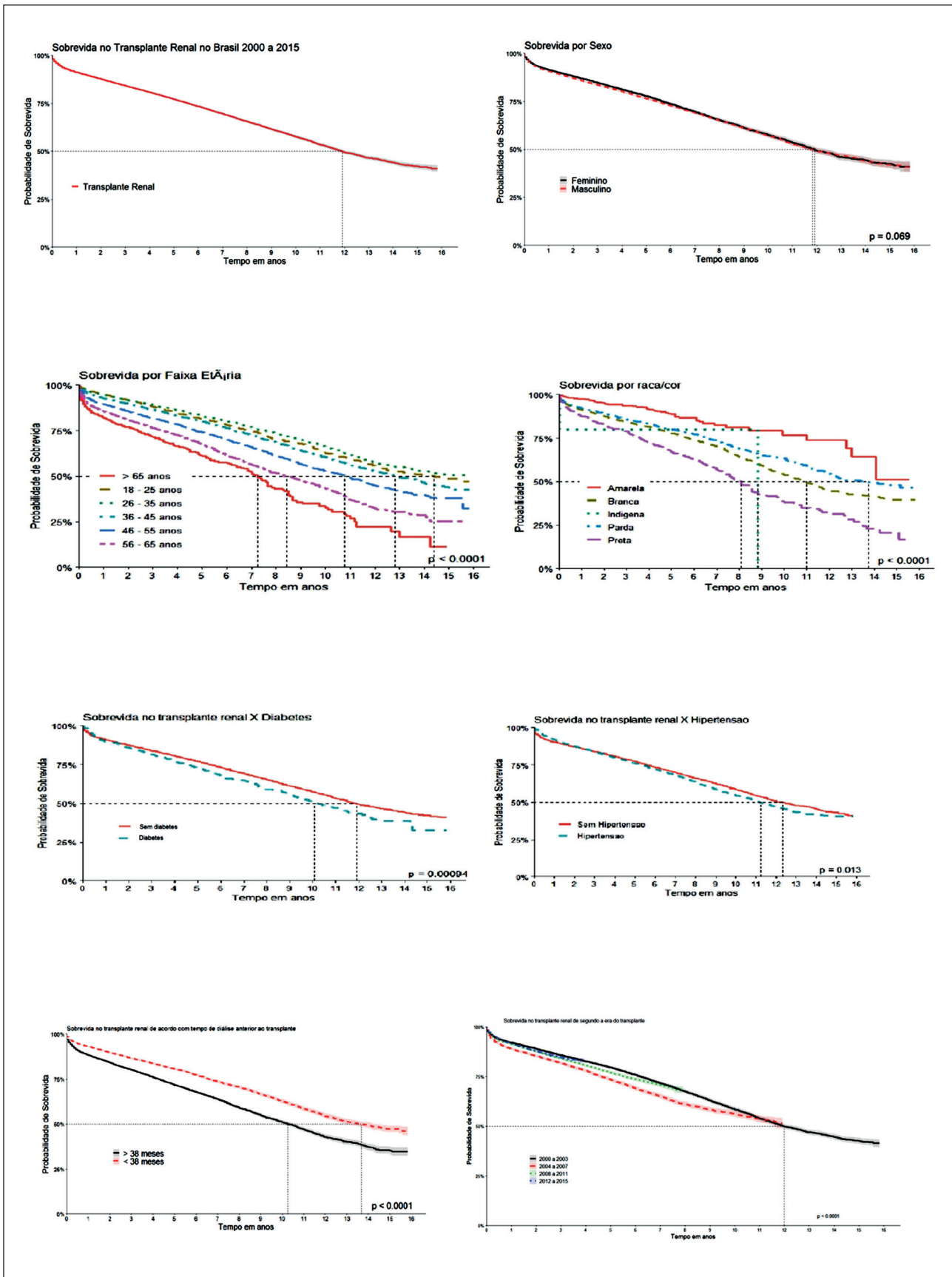
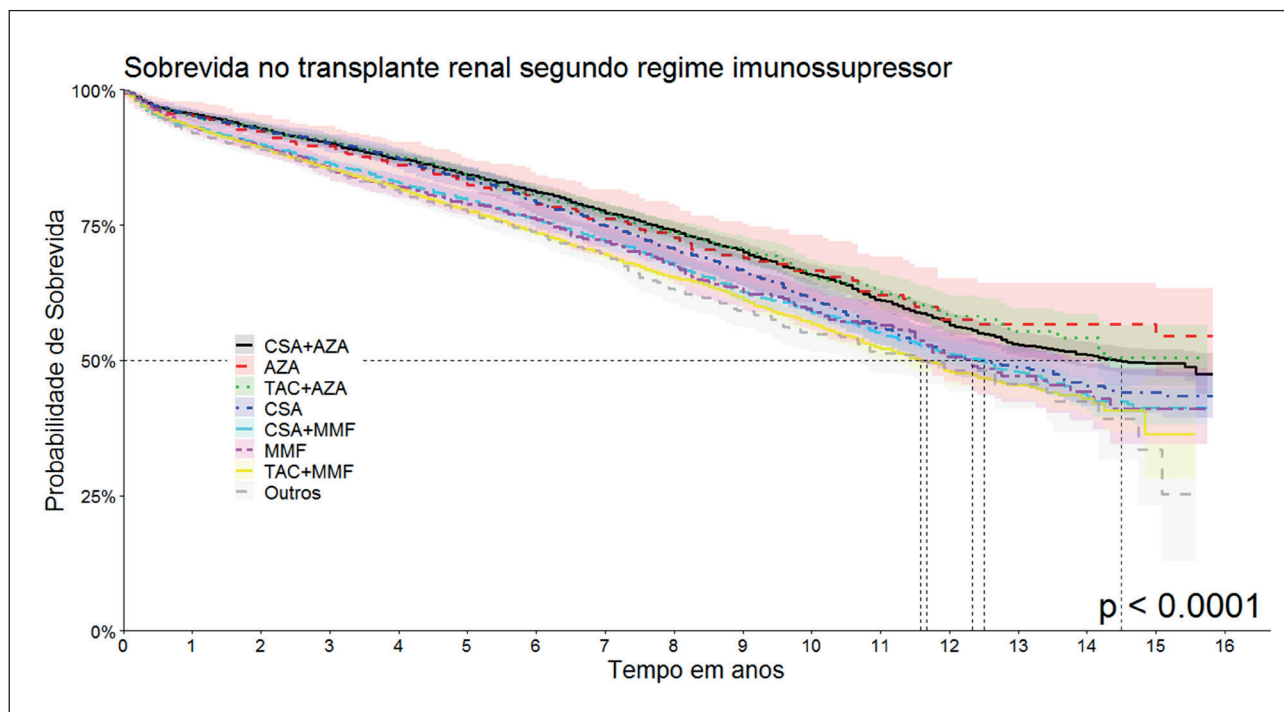


Tabela 3. Uso de medicamentos imunossupressores de manutenção no SUS. Brasil: 2000 a 2015 (N:37.303).

Esquema Terapêutico	Pacientes em uso		
	n	%	% acumulado
Tacrolimus + Micofenolato	18.933	50,8	50,8
Ciclosporina + Micofenolato	4.205	11,3	62,0
Ciclosporina + Azatioprina	3.685	9,9	71,9
Tacrolimus + Azatioprina	3.630	9,7	81,6
Micofenolato	1.606	4,3	85,9
Ciclosporina	1.299	3,5	89,4
Tacrolimus	1.060	2,8	92,3
Azatioprina	296	0,8	93,1
Outros esquemas	2.589	6,9	100,0
<i>Sirolimus + Micofenolato</i>	723	1,94	1,94
<i>Tacrolimus + Everolimus</i>	478	1,30	3,24
<i>Everolimus + Micofenolato</i>	206	0,80	4,04
<i>Sirolimus + Tacrolimus</i>	228	0,61	4,65
Everolimus + Micofenolato + Tacrolimus	164	0,44	5,09
Sirolimus	146	0,40	5,49
Sirolimus + Micofenolato + Tacrolimus	118	0,32	5,81
Azatioprina + Micofenolato + Tacrolimus	96	0,26	6,09
Azatioprina + Ciclosporina + Micofenolato	60	0,16	6,23
Ciclosporina + Sirolimus	53	0,14	6,37
Outros	227	0,53	6,90
Total	37.303	100	100

Figura 2. Probabilidade de sobrevivência do enxerto de acordo com o regime terapêutico

Análise multivariada

A análise multivariada revelou que as variáveis doador falecido, ano adicional de idade do paciente, tempo mediano de diálise anterior ao transplante superior a 38 meses, diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensão arterial como causa primária da DRC estavam associadas à maior risco de perda de enxerto. Pacientes que utilizaram regimes terapêuticos com micofenolato apresentaram risco de perda de enxerto, enquanto regimes com azatioprina demonstraram proteção do enxerto. A análise considerando o tipo de doador seguiu a mesma tendência da análise global, sendo que nesta, a variável sexo mostrou associação com o evento (Tabela 4). A análise dos resíduos demonstrou que os modelos multivariados apresentaram boa adequação, com média próxima de zero e não violação do pressuposto de homocedasticidade.

Discussão

Esta coorte de abrangência nacional demonstrou

aumento no número de transplantes renais realizados ao longo dos anos de implementação do SUS, acompanhado de mudanças no perfil de doadores e de utilização de medicamentos imunossupressores. A mediana de sobrevivência do transplante renal nesse período foi alcançada em 12 anos. A taxa de sobrevivência foi maior entre pacientes que receberam rim de doador vivo quando comparados a pacientes que receberam o órgão de doadores falecidos. Além do tipo de doador, características clínicas, demográficas e tipo de regime terapêutico influenciaram na sobrevida do enxerto, sendo que os melhores resultados foram obtidos com regimes contendo azatioprina.

O perfil dos pacientes e das características do transplante do presente estudo se assemelha ao de artigos previamente publicados no Brasil^{18,19,10}. Observou-se uma tendência de aumento da proporção de transplantes por doadores falecidos, quando comparado com estudos enfocando períodos anteriores^{10,18}. Ao longo dos anos, também houve um expressivo aumento no uso de tacrolimus em detrimento ao de ciclosporina, assim como do micofeno-

Tabela 4. Análise multivariada Cox -Razão de risco para perda de enxerto: regressão de Cox, Brasil: 2000–2015.

Características	Total		Doador vivo		Doador falecido	
	Razão de Risco (IC95%)	Valor-p	Razão de Risco (IC 95%)	Valor-p	Razão de Risco (IC95%)	Valor-p
Tipo de transplante (doador falecido)	1,648 (1,550 -1,730)	< 0,001	-	-	-	-
Tempo mediano de diálise anterior ao transplante (>38 meses)	1,196 (1,142 -1,268)	< 0,001	1,173 (1,065 - 1,251)	< 0,001	1,180 (1,178 - 1,356)	< 0,001
Idade (ano adicional)	1,014 (1,011 -1,015)	< 0,001	1,010 (1,008 - 1,013)	< 0,001	1,095 (1,008 - 1,011)	< 0,001
Sexo (masculino)	1,022 (0,979 - 1,068)	0,314	0,912 (0,848 - 0,978)	0,0106	1,094 (1,035 - 1,156)	< 0,001
Diagnóstico primário de causa de DRC:						
Diabetes mellitus	1,257 (1,089 -1,336)	< 0,001	1,356 (1,160 - 1,583)	< 0,001	1,207 (1,081 -1,347)	< 0,001
Hipertensão arterial/doenças cardiovasculares	1,162 (1,140 -1,259)	< 0,001	1,150 (1,071 -1,234)	0,001	1,174 (1,112 - 1,240)	< 0,001
Esquema terapêutico de entrada						
CSAw+AZA	1,0		1,0		1,0	
TAC+MMF	1,151 (1,073 - 1,233)	< 0,001	1,387 (1,254 - 1,533)	< 0,001	0,976 (0,885- 1,076)	< 0,001
CSA+MMF	1,041 (0,964 - 1,136)	0,233	1,210 (1,077 - 1,359)	< 0,001	0,914 (0,818-1,021)	0,636
TAC+AZA	0,876 (0,794 - 0,968)	0,001	1,007(0,871 - 1,164)	0,920	0,747 (0,651- 0,856)	< 0,001
CSA (monoterapia)	1,064 (0,956 - 1,362)	0,253	1,160(1,001 - 1,344)	0,049	0,942 (0,806-1,102)	0,460
MMF (monoterapia)	1,187 (1,105 - 1,339)	< 0,003	1,132 (0,944 - 1,358)	0,179	1,156 (0,993 - 1,347)	< 0,061
TAC (monoterapia)	1,132 (1,162 - 1521)	<0,001	1,238 (0,985 - 1,555)	0,066	1,269 (1,069 - 1,507)	< 0,006

IC: intervalo de confiança

CSA: ciclosporina; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato; AZA: azatioprina

lato em detrimento ao da azatioprina, principalmente entre pacientes que receberam rim de doadores falecidos. Artigos publicados previamente relataram taxas de sobrevida do enxerto semelhantes à deste estudo^{25,26,27}. Na Turquia, a sobrevida em cinco anos foi de 85%²⁵; em Taiwan, foi de 84,7%²⁶; e a sobrevida em dez anos foi de 77,7% na Grécia²⁷. Taxas inferiores foram relatadas no Irã (62,1%), na Europa (56%) e em três populações dos Estados Unidos (46% para brancos, 48% para hispânicos e 34% para afro-americanos)²⁸. No Brasil, a sobrevida do enxerto em cinco anos variou entre 46,5% e 93,1%, dependendo do tipo de doador e da época em que o transplante foi realizado^{10,19} e, em dez anos, a sobrevida do enxerto foi de 69,5%¹⁸. Em 15 anos, a projeção de sobrevida foi de 57% para doadores vivos e 32,7% para doadores falecidos em pacientes transplantados em um centro especializado²², valores semelhantes aos encontrados neste estudo.

A análise dos fatores associados à sobrevida do enxerto nos subgrupos de doadores vivos e falecidos foi semelhante à análise global, com especificidades quanto ao sexo, às causas de DRC e aos esquemas imunossupressores.

Estudos recentes têm discutido o papel do sexo nos resultados do transplante renal, e parece haver consenso de que os homens apresentam maior risco de perda do enxerto em longo prazo comparado as mulheres^{26,29,30}. Entretanto, estes resultados são influenciados pelo tipo de doador e pelo pareamento de sexo entre doador/receptor, podendo a sobrevida dos homens ser maior do que a das mulheres quando o pareamento é realizado²⁹.

Idade mais avançada foi associada à pior sobrevida independentemente do tipo de doador (vivo ou falecido) neste e em estudos prévios^{18-19,30-31}. Estes resultados podem estar relacionados à alterações imunológicas próprias à idade³², à maior ocorrência de rejeição aguda e ao perfil de HLA distinto entre indivíduos mais velhos³³, bem como à maior ocorrência de outras complicações³⁴.

Dentre as variáveis clínicas, maior tempo de diálise previamente à realização do transplante influenciou negativamente a sobrevida do enxerto^{18-19,31}, principalmente entre doadores falecidos, neste e em outros estudos^{22,35-36}. Os diagnósticos primários de DRC, incluindo hipertensão e diabetes, também

foram associados a um risco aumentado de perda de enxerto. Estudos prévios relataram que pacientes com diabetes apresentam menor probabilidade de serem transplantados e de obter rim de doador vivo³⁶, além de obterem piores resultados pós transplante^{18,19}. A miscigenação é característica demográfica particular da população brasileira⁴⁸ e o seu preenchimento se tornou obrigatório nos sistemas de informação do SUS⁴¹. Os pacientes que se autodeclararam da raça/cor preta apresentaram maior risco de perda de enxerto e esse achado é semelhante ao estudo⁴⁰ que avaliou os fatores associados à perda do enxerto renal no Brasil. Os resultados sugerem que empenho adicional deve ser direcionado ao desenvolvimento e à aplicação de políticas/diretrizes para o acompanhamento de grupos específicos como, por exemplo, os receptores de etnia negra, conforme já apontado anteriormente¹⁰.

Este estudo indicou maior concentração de transplantes em Regiões mais desenvolvidas do país, como relatado em estudos anteriores^{11,18}. Entretanto, não foi encontrado relação entre a taxa de sobrevivência do enxerto e a macrorregião de realização do transplante, sugerindo melhor equiparação na qualidade dos serviços de saúde especializados em transplante renal em todo território nacional, em acordo com o princípio de descentralização do SUS. Tampouco a época de realização do transplante se traduziu em diferenças nos resultados clínicos quando avaliados conjuntamente, embora essa associação tenha sido descrita em estudos internacionais^{9,31} e nacionais de menor período de seguimento^{11,18}. Provavelmente, os efeitos relacionados à técnica do transplante, ao tipo de esquema imunossupressor e ao acesso aos medicamentos possuem maior impacto nos primeiros anos pós-transplante. Além disso, é razoável supor que poucas mudanças ocorreram nestes fatores nos últimos anos, reduzindo a associação entre o efeito de época e a sobrevida do enxerto.

Quanto aos resultados relacionados com os regimes terapêuticos, observou-se que os regimes combinados com azatioprina apresentaram redução no risco de perda do enxerto, enquanto os esquemas combinados com micofenolato apresentaram piores resultados. O uso do regime tacrolimus+micofenolato aumentou notavelmente ao longo dos anos e, por consequência, foi a combinação mais frequente.

Isto também foi observado em um estudo com mais de 50 mil pacientes nos Estados Unidos⁷. Todavia, a análise multivariada encontrada no presente estudo mostrou que pacientes tratados com este regime apresentaram maior risco de perda do enxerto na análise global (HR = 1,15) e no grupo doador vivo (HR = 1,38) comparado com o regime ciclosporina+azatioprina. Estes achados foram semelhantes aos encontrados por outros estudos^{24,41}, que também encontraram maior risco de perda de enxerto no grupo de pacientes tratados com tacrolimus+micofenolato. Os resultados do presente estudo sugerem que regimes imunossuppressores em combinação com azatioprina devem ser estimulados, uma vez que apresentaram melhor resultado a longo prazo.

O protocolo de imunossupressão de transplante renal do Brasil¹⁸ recomenda que seja utilizado um esquema imunossupressor tríplice. No entanto, foi observado que 10,2% da população do estudo utilizou regimes com somente um imunossupressor (monoterapia), ou seja, para esta população não foi seguida a recomendação do protocolo. Além disso, o uso destes medicamentos em monoterapia, exceto a azatioprina, foi associado a piores resultados clínicos⁴³.

Com base nos achados do presente estudo, sugere-se que a decisão em relação ao uso do regime imunossupressor, além de considerar a efetividade na prevenção da rejeição aguda, deve também analisar a segurança e o resultado em longo prazo de acompanhamento. Principalmente se considerar o reconhecimento cada vez maior da rejeição crônica como importante causa de perda do enxerto, a heterogeneidade da população brasileira e o elevado número de pessoas aguardando por um transplante renal no país. A fim de aprofundar as evidências obtidas, sugere-se que o resultado do uso desses regimes imunossuppressores em longo prazo seja também avaliado por meio de uma análise pareada entre os grupos, com objetivo de diminuir as diferenças basais entre os pacientes e estabelecer de forma mais robusta a efetividade dos regimes imunossuppressores.

Limitações

Este estudo apresenta limitações relacionadas ao desenho do estudo e à fonte de informação. Além

disso, informações clínicas que potencialmente afetam a sobrevivência do enxerto, como taxas de rejeição aguda, compatibilidade imunológica, tempos de isquemia e função do enxerto no primeiro ano após o transplante, não estavam disponíveis em nosso banco de dados. Como ponto forte, ressalta-se o elevado número de pacientes (que incluiu praticamente toda a população do país em transplante renal), que compreende toda a população adulta que realizou transplante renal pelo SUS em nível nacional.

Conclusão

A mediana de sobrevivência do transplante renal foi alcançada em 12 anos. A taxa de sobrevivência foi maior entre pacientes que receberam rim de doador vivo quando comparado a pacientes que receberam o órgão de doadores falecidos. Além do tipo de doador, características clínicas, demográficas e tipo de regime terapêutico influenciaram na sobrevida do enxerto. Os resultados obtidos possibilitam um panorama do transplante de rim no país, demonstrando efetividade e melhorias progressivas, potencialmente úteis para os gestores na reavaliação de diretrizes e protocolos clínicos.

Referências

1. Noble J, Jouve T, Malvezzi P, et al. Transplantation of Marginal Organs: Immunological Aspects and Therapeutic Perspectives in Kidney Transplantation. *Front. Immunol.*, 2020; 10:3142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03142>.
2. Levin A, Stevens PE, Bilous RW. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:(1):1-150.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1–S157.
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016 –. *J Bras Ne-*

- frol. 2017;39(3): 261-266hr
5. Liu JY, You RX, Guo M, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther.* 2016;23(3):e810–e824.
 6. Álvares J, Cesar CC, Acúrcio FA, et al. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res.* 2012;21(6):983–991
 7. Opelz G, Döhler B. Influence of Immunosuppressive Regimens on Graft Survival and Secondary Outcomes After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2009;87: 795-802.
 8. Chapman JR. Progress in Transplantation: Will It Be Achieved in Big Steps or by Marginal Gains? *Am J Kidney Dis.* 2017;69:287-95.
 9. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342(9):605–612.
 10. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, et al. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant.* 2005;5(4p2):843–849.
 11. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Jr. H, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):472–484.
 12. Medina-Pestana JO, Vaz ML, Park SI, et al. Organ transplantation in Brazil in the year 2002. *Transplant Proc.* 2004;36(4):799–801.
 13. Kroth LV, Barreiro FF, Saitovitch D, Traesel MA, d’Avila DO, Poli-de-Figueiredo CE. Kidney Transplantation at a Southern Brazilian University Hospital: A 35-Year Practice Review. *Transplant Proc.* 2016; 48(7):2272-2275.
 14. ABTO. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos [homepage na internet]. Registro Brasileiro de Transplante, 2012 [acesso em 15 set. 2023]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>.
 15. Global Observatory on Donation and Transplantation [homepage na internet]. World Health Organization (WHO) and Organização Nacional de Trasplantes (ONT) collaboration, 2017. Disponível em: <http://www.transplant-observatory.org/>
 16. Registro Brasileiro de Transplantes - Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [homepage na internet]. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017), 2017. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>
 17. Wagner M, Earley AK, Webster AC, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(12):CD007746. doi: 10.1002/14651858.CD007746.pub2.
 18. Brasil. Portaria SAS/MS nº 666, de 17 de julho de 2012 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Aprova a Diretrizes Clínicas e Protocolos Terapêuticos de Medicamentos Excepcionais e de Alto Custo no SUS. Transplantes Renais [Internet]. In: Saúde Md, ed. Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil Imprensa Nacional Brasília - DF .Nº 140 - DOU - 20/07/12 - seção 1 - p.69 2012. ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2012/iels.jul.12/Iels136/U_PTMS-SAS-666_170712.pdf.
 19. Gomes RM, Guerra AA, Lovato LPL, et al. Ten-year kidney transplant survival of cyclosporine- or tacrolimus-treated patients in Brazil, *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2016;9(7):991-999. doi: 10.1080/17512433.2016.1190270.
 20. Guerra AA, Cesar CC, Cherchiglia ML, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):192–201.
 21. Coeli CM, Camargo K Jr. Avaliação de diferentes estratégias de bloqueio no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5(2):185–196.
 22. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do méto-

- do de linkage determinístico-probabilístico. *Revista Brasileira de Estudos de População* 2007;24(1):163.
23. Medina-Pestana JO. Clinical outcomes of 11,436 kidney transplants performed in a single center - Hospital do Rim J Bras Nefrol. 2017;39(3):287-295.
 24. Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, et al. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3667-3670.
 25. Goldfarb-Rumyantzev AS, Smith L, Shihab FS et al. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:563-574. doi: 10.2215/CJN.00640805.
 26. Soyulu H, Oruc M, Demirkol OK, et al. Survival of renal transplant patients: data from a tertiary care center in Turkey. *Transplant Proc.* 2015;47(2):348-353.
 27. Chen PD, Tsai MK, Lee CY, et al. Gender differences in renal transplant graft survival. *J Formos Med Assoc.* 2013;112(12):783-788.
 28. Kostakis ID, Moris DN, Barlas A, et al. Impact of donor and recipient age difference on long-term allograft survival after living donor renal transplantation: analysis of 478 cases. *Clin Transplant.* 2013;27(6):838-843.
 29. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-Term Outcomes. *Transplantation* 2013;95: 267Y274.
 30. Zhou JY, Cheng J, Huang HF, et al. The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2013;27(5):764-771.
 31. Traynor C, Jenkinson A, Williams Y, et al. Twenty-year survivors of kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3289-3295.
 32. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62(1):311-318.
 33. Abecassis M, Bridges ND, Clancy CJ et al. Solid Organ Transplantation in Older Adults: Current Status and Future Research *Am J Transplant.* 2012;12(10):2608-2622. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04245.x.
 34. Fritsche L, Horstrup J, Budde K, et al. Old-for-Old Kidney Allocation Allows Successful Expansion of the Donor and Recipient Pool. *American Journal of Transplantation* 2003;3:1434-1439.
 35. Okumi M, Unagami K, Kakuta Y, et al. Elderly living donor kidney transplantation allows worthwhile outcomes: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study. *International Journal of Urology* 2017;24(12):833-840.
 36. Schold JD, Sehgalb AR, Srinivasd TR, Poggiod ED, Navaneethand S D, Kaplane B. Marked Variation of the Association of ESRD Duration Before and After Wait Listing on Kidney Transplant Outcomes. *Am J Transplant.* 2010;10(9):2008-2016. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03213.x.
 37. Machado EL, Gomes IC, Acurcio FA, César CC, et al. Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2012. 28(12):2315-2326.
 38. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant.* 2008;8(3):593-599.
 39. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Acesso em: 30 de janeiro de 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>.
 40. Brasil. Portaria nº 344/2017. Dispõe sobre o preenchimento do quesito raça/cor nos formulários dos sistemas de informação em saúde [internet]. Brasília/DF: Diário Oficial da União; 2017. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=62&data=02/02/2017>.
 41. Harada KM, Mandia-Sampaio EL, de Sandes-Freitas TV, et al. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3667-3670.
 42. Bunnapradist S, Daswani A, Takemoto SK.

Graft survival following living-donor renal transplantation: a comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation*. 2003;76(1):10–15.

43. P, Moussi-Frances J, Daniel L, Dussol B, et al. A Randomized Trial with Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation* 2012; 93(4):437–443.
44. Ferreira E, Costa J, Romãozinho C, Santos L, Macário F, Bastos C, Alves R, Figueiredo A. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation From Expanded-Criteria Deceased Donors: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2017 49(4):770-776.

Agradecimentos: Os autores agradecem o apoio institucional do Centro Colaborador do SUS - Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil (CCATES/UFMG).

