

Doação renal pareada: estamos passando dos limites razoáveis no transplante entre vivos?

Paired kidney donation: are we going beyond reasonable limits in living-donor transplantation?

Autores

José Medina-Pestana^{1,2} 

Mario Abbud-Filho³

Valter Duro Garcia⁴ 

Renato Demarchi Foresto¹ 

Lúcio R. Requião-Moura^{1,2} 

¹Fundação Oswaldo Ramos, Hospital do Rim, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Disciplina de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

³Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto, Faculdade de Medicina, Centro de Transplante de Órgãos e Tecidos, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

⁴Centro de Transplante Renal, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

A demanda crescente por rins para transplante requer estratégias para aumentar a oferta de órgãos e evitar longos períodos de espera em lista. O aumento no número de transplantes com doador vivo envolve o crescimento da utilização de doadores não aparentados e a doação renal pareada. A maior parte desses transplantes são realizados nos EUA, onde já representam, respectivamente, 34% e 16% do total de transplantes com doador vivo. Na América Latina, e especialmente no Brasil, não existe entusiasmo coletivo por essas modalidades, quer por demanda dos transplantadores ou da comunidade, sendo prioridade da região incrementar o transplante com doador falecido, cujo crescimento pode ser de até três vezes. Na modalidade de transplantes com doadores pareados, os possíveis resultados conflitantes entre doadores podem gerar questionamentos públicos e riscos que comprometem os conceitos de equidade de oportunidades para os candidatos a transplante, com possibilidade de gerar resistência à doação de órgãos, especialmente em regiões com limitações socioeconômicas e disparidades de acesso aos atendimentos de saúde e educação qualificados. Esse modelo de doação envolve questões éticas e logísticas desafiadoras, que estão sujeitas a questionamentos, começando por um ato de troca entre dois pares até alcançar propostas constrangedoras, o que pode comprometer o caráter altruístico da doação de órgãos, e assim não ser universalmente incorporado.

Descritores: Transplante de Rim; Doação Renal Pareada; Doadores Vivos.

ABSTRACT

The growing demand for transplant kidneys requires strategies to increase organ supply and avoid long waiting periods on the list. The increase in the number of transplants from living donors involves the growth in the use of unrelated donors and paired kidney donation. Most of these transplants are performed in the USA, where they already represent, respectively, 34% and 16% of total transplants from living donors. In Latin America, and especially in Brazil, there is no collective enthusiasm for these modalities, either at the request of transplanters or that of the community, with the region's priority being to increase transplants from deceased donors, which growth can be up to three-fold. Concerning transplants from matched donors, the possible conflicting results between donors can generate public challenges and they risk compromise the concepts of equal opportunities for transplant candidates, with the possibility of generating resistance to organ donation, especially in regions with socioeconomic limitations and disparities in access to qualified health care and education. This donation model involves challenging ethical and logistical issues, which are subject to questionings, starting with an act of exchange between two pairs until reaching embarrassing proposals, which can compromise the altruistic character of organ donation, and thus not be universally incorporated.

Keywords: Kidney Transplantation; Paired Kidney Donation; Living Donors.

Data de submissão: 23/09/2021.

Data de aprovação: 19/10/2021.

Publicado em: 19/01/2022.

Correspondência para:

José Medina-Pestana.

E-mail: medina@hrim.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0230>



INTRODUÇÃO

Em determinados países, como Coreia do Sul, EUA, Suíça, Holanda, Austrália, Canadá e Índia, têm sido desenvolvidos modelos de doação por meio da troca pareada de doadores entre dois ou mais pares para possibilitar o transplante em receptores cujos doadores vivos são ABO-incompatíveis ou têm *crossmatch* HLA positivo¹⁻⁶. A liberação desse procedimento não é universal e, dentre outros, no Japão a doação pareada não é permitida, por questões éticas dentro daquela cultura⁷. No Brasil, país de grande disparidade socioeconômica, existe a preocupação adicional com as repercussões desses modelos para a estabilidade de um programa nacional de transplantes com doador falecido em franco crescimento⁸.

Embora controverso, o crescimento desse modelo tem se alicerçado em dois pilares: considera-se que a opção para a realização de transplante com doador falecido é remota, pelo crescimento progressivo da lista de espera; e o conceito de que tanto a qualidade como a expectativa de vida proporcionadas pelo transplante sejam superiores àquelas proporcionadas pela diálise⁹.

Essa modalidade de transplantes, assumida há mais de 20 anos, foi primeiramente realizada com a troca entre dois pares em um mesmo centro na Coreia do Sul, em 1991¹⁰, depois seguiu para cadeia de trocas entre diversos pares, também num mesmo centro, seguidas de expansão geográfica, até chegar às trocas internacionais, usando os mesmos critérios das trocas locais¹¹⁻¹⁶.

O nível de flexibilização de critérios foi expandido ao incluir um novo personagem, o doador altruísta, que, sem um parceiro renal crônico, desencadeia uma sequência de transplantes em dominó ao doar para um receptor cujo doador incompatível doa para o receptor compatível seguinte, até chegar ao fim

da cadeia, quando um último doador se submete à nefrectomia para o primeiro na lista de espera por doador falecido¹⁷.

Outras modalidades mais ousadas, pelo maior risco clínico e ético, foram idealizadas. Na denominada troca entre doadores de órgãos diferentes, um potencial doador de rim, descartado devido a um impedimento clínico, porém sem limitações clínicas para doação de parte do fígado, concretiza a doação pareada a um receptor cujo doador impossibilitado de doar o fígado seria o doador de rim¹⁸. Um pouco mais complexa é a denominada doação antecipada, quando um doador é submetido à nefrectomia para garantir um futuro doador ao seu familiar portador de doença renal crônica, mas ainda não necessitando de transplante, como no caso de um pai, com filho jovem portador de rim policístico, que antecipou sua doação, garantindo um “*voucher*” para um transplante preemptivo ao filho quando for necessário transplante por causa da doença policística, décadas mais para a frente^{19,20}. Extremamente controversa é a denominada troca global de rins, que propõe o envolvimento de um par proveniente de um país desenvolvido e outro de um país em desenvolvimento, com limitações financeiras que impedem seu acesso a transplante e acompanhamento especializado. Os valores financeiros economizados pela suspensão da diálise no país desenvolvido seriam direcionados para as despesas com a realização e o acompanhamento do transplante por determinado tempo do par proveniente do país em desenvolvimento²¹⁻²⁵. A sequência temporal da implementação dessas propostas de troca entre doadores está ilustrada na Figura 1.

Além das questões contraditórias relacionadas à ética e logística, há argumentos quanto aos riscos para o doador vivo, tanto imediatos como em longo prazo, que, por não serem idênticos entre os pares trocados, podem resultar em prejuízos assimétricos e gerar conflitos que comprometam os conceitos da doação

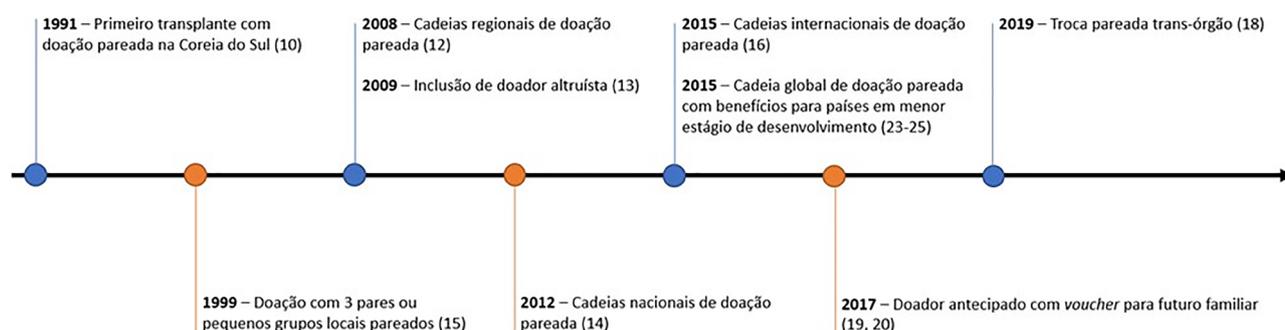


Figura 1. Modalidades assimiladas na doação pareada entre a doação entre 2 pares em 1991 até os dois últimos conceitos que envolvem a cadeia global de doação pareada em 2015 e a troca pareada trans-órgãos em 2019.

entrevistos entre familiares ou mesmo comprometer o desenvolvimento de programas de transplante com doador falecido, especialmente em países com mais limitações socioeconômicas²⁶⁻²⁸.

DISCUSSÃO

A demanda crescente de rins para transplante e a contínua escassez de doadores demandam a busca de estratégias para aumentar a oferta de órgãos e evitar longos períodos de espera em lista. Nos últimos anos, as estratégias voltadas ao doador falecido tiveram maior êxito internacional em aumentar o *pool* de doadores, principalmente com a utilização de doadores de critério expandido, com idade mais avançada. Alguns países também aumentaram seu *pool* de doadores falecidos baseados no diagnóstico pós-parada cardíaca, o que está limitado aos países com programas de saúde e logística mais aprimorados²⁹.

O aumento baseado no doador vivo envolve o crescimento da utilização de doadores não aparentados e a doação renal pareada, que tem sido uma ferramenta utilizada para superar a incompatibilidade imunológica no contexto do doador vivo, com foco particular nos receptores com reatividade contra painel de linfócitos elevada, com dificuldade para encontrar um doador compatível com *crossmatch* HLA negativo³⁰.

Os dados internacionais sobre o número de transplantes utilizando as diversas modalidades de doação pareada estão demonstrados nas Figuras 2, 3 e 4. O maior número é realizado nos EUA, onde é crescente e mais de mil transplantes com doadores pareados são realizados anualmente, já representando 16% do total de transplantes com doador vivo. Na Figura 2 estão demonstrados também o crescimento no número de transplantes com doador falecido em paralelo com o número de doadores não relacionados e a redução progressiva do número de doadores familiares. A interpretação da relação entre esses números ao longo dos anos mostrado na figura pode sugerir menor disposição de doação entre familiares, considerando os benefícios das demais opções.

Na América Latina, não existe entusiasmo coletivo, quer por demanda dos transplantadores ou da comunidade por essa modalidade; porém, embora regulamentada no Peru, Argentina e no Chile, nenhum programa consistente está ativo na

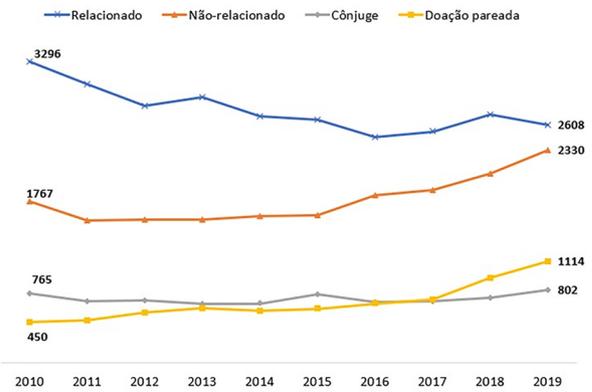


Figura 2. Curvas de evolução do número de transplantes renais com doador vivo realizados nos EUA entre 2010 e 2019, conforme relação entre os pares.

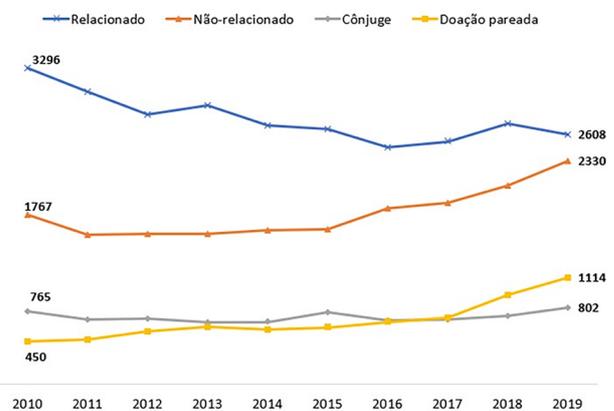


Figura 3. Curvas de evolução do número de transplantes renais com doador vivo ou falecido na América Latina, no período de 2010 a 2019.

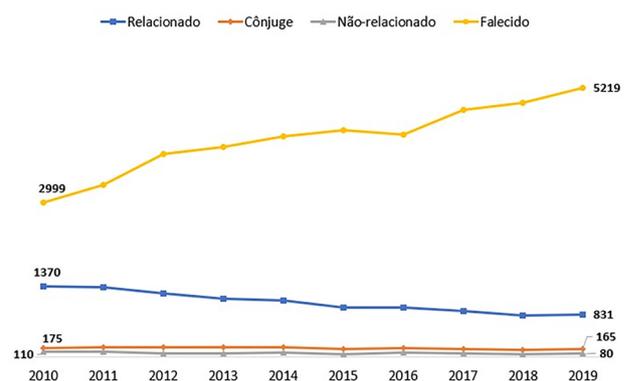


Figura 4. Curvas de evolução do número de transplantes renais de doador vivo e falecido no Brasil, conforme tipo de doador e relação entre os pares.

região. Ao contrário, está ocorrendo crescimento do número de transplantes com doador falecido (53%) e redução nos transplantes com doador vivo (7,8%) na última década, representado claramente na Figura 3. Essa tendência é ainda mais acentuada no Brasil, cuja redução do número de doadores vivos foi de

35,0%, contra o aumento de 74,0% dos transplantes com doador falecido no mesmo período (Figura 4). Além do foco maior no crescimento dos sistemas de captação de órgãos com doadores falecidos, observamos, com tendência gradual de redução do procedimento com doador vivo, principalmente com doadores não relacionados, ou ainda de doadores jovens, como filhos.

A aplicação de procedimentos médicos nem sempre são seguros e sem risco, mas devem ser sempre alicerçados na prudência, considerando os benefícios e os riscos individuais e coletivos que possam trazer. A proposta de um programa de transplante com trocas de doadores pode comprometer de maneira diferente o desenvolvimento de programas de transplante entre países e culturas³¹. Nos EUA e em alguns países da Europa com rede de proteção social e assistencial mais efetiva e com programas bem estabelecidos de transplantes com doador falecido, ele pode ser individualmente questionado, mas sujeito a menor risco de interferir nos programas já existentes, como no incremento do transplante com doador falecido. Por outro lado, em países com culturas diferentes, como no Japão, ou com maior disparidade social e econômica, como nos da América Latina, possíveis resultados conflitantes podem gerar questionamentos públicos que podem comprometer os conceitos de equidade de oportunidades para os candidatos a transplante e gerar resistência à doação de órgãos.

Mesmo a nefrectomia para doação não é um procedimento isento de risco para o doador vivo, e há alguma controvérsia considerando o risco cirúrgico, cuja mortalidade é referida entre 1 em 3 a cada 10 mil doadores, bem como os prejuízos em longo prazo, considerando que a expectativa de vida atual para pessoas sadias em faixa etária compatível para doação seja próxima a 90 anos, trazendo riscos e desconfortos para o doador²⁸. Muitos consideram que esses riscos, quando assumidos pelo doador, estão embasados numa relação afetiva consistente e duradora, como a doação que ocorre de pais para filhos.

Nessas decisões não deve ser negligenciado o fato de que a qualidade de vida, bem como a expectativa de vida na diálise, especialmente na modalidade diária, comparada ao transplante, vem se estreitando³², e um transplante com doador vivo pode não ser a melhor opção em muitos cenários. Também deve ser considerado que o receptor de transplante renal

muito bem-sucedido ainda assim será submetido à imunossupressão permanente, com risco elevado de doenças oportunistas e neoplásicas, que se tornaram bem evidentes pela falta de resposta vacinal à covid-19 e a letalidade dez vezes maior nesta comunidade.

CONCLUSÃO

A adoção dessa modalidade de transplantes deve ser bastante ponderada, especialmente em regiões com limitações socioeconômicas e grandes disparidades quanto ao acesso a atendimento de saúde e a educação qualificados. Esse modelo de doação envolve questões éticas e logísticas desafiadoras que estão sujeitas a questionamentos posteriores, e que envolve, entre outros fatores, a impossibilidade de se garantir tanto para o receptor como para o doador os mesmos benefícios, bem como riscos entre os diversos pares trocados. Começou como um ato de troca entre dois pares até alcançar propostas constrangedoras e que podem comprometer o caráter altruístico da doação de órgãos.

Devemos manter nosso juízo de valores e a prudência conforme nosso estágio de evolução social e não correr o risco de comprometer a conquista de nossa sociedade neste campo de alta complexidade e de delicado equilíbrio de atuação médica por envolver questões afetivas e técnicas de difícil compreensão, como o diagnóstico de morte encefálica, uso de medicamentos de alto risco de comprometimento da saúde, como os imunossupressores, e ainda ter como opção a diálise, que, embora propicie uma vida com um pouco mais de limitações, principalmente relacionadas ao tempo despendido para o procedimento sistemático quase diário, pode não justificar ultrapassar os limites da segurança para beneficiar poucos³³.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JMP e RDF fizeram a revisão bibliográfica. JMP fez a preparação do manuscrito. RDF fez a coleta de dados. MAF, VDG e LRRM fizeram a revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Segev DL, Kucirka LM, Gentry SE, Montgomery RA. Utilization and outcomes of kidney paired donation in the United States. *Transplantation*. 2008;86(4):502-10.

2. Park K, Lee JH, Huh KH, Kim SI, Kim YS. Exchange living-donor kidney transplantation: diminution of donor organ shortage. *Transplant Proc.* 2004 Dec;36(10):2949-51.
3. Kute VB, Patel HV, Shah PR, Vanikar AV, Trivedi HL. National kidney paired donation programme in India: challenges, solution, future direction. *Nephrology (Carlton).* 2015 Jun;20(6):442.
4. Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant.* 2005 Set;5(9):2302-5.
5. Ferrari P, Woodroffe C, Christiansen FT. Paired kidney donations to expand the living donor pool: the Western Australian experience. *Med J Aust.* 2009 Jun;190(12):700-3.
6. Malik S, Cole E. Foundations and principles of the Canadian living donor paired exchange program. *Can J Kidney Health Dis.* 2014 May;1:6.
7. Uchida J, Kosoku A, Naganuma T, Tanaka T, Nakatani T. Latest insights on ABO-incompatible living-donor renal transplantation. *Int J Urol.* 2020 Jan;27(1):30-8.
8. Abbud-Filho M, Garcia VD. Letter to the editor. *Transpl Int.* 2021 Jul;34(10):1756.
9. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec;341(23):1725-30.
10. Kwon OJ, Lee KS, Kang CM, Park HY, Kim JH. Exchange-donor program in renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 1999;31(1-2):344-5.
11. Kher V, Jha PK. Paired kidney exchange transplantation - pushing the boundaries. *Transpl Int.* 2020 Sep;33(9):975-84.
12. Hanto RL, Reitsma W, Delmonico FL. The development of a successful multiregional kidney paired donation program. *Transplantation.* 2008 Dec;86(12):1744-8.
13. Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP, Segev DL, Rutter ME, Fabrega AJ, et al. A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med.* 2009 Mar;360(11):1096-101.
14. Melcher ML, Leeser DB, Gritsch HA, Milner J, Kapur S, Busque S, et al. Chain transplantation: initial experience of a large multicenter program. *Am J Transplant.* 2012;12(9):2429-36.
15. Thiel G, Vogelbach P, Gürke L, Gasser T, Lehmann K, Voegelé T, et al. Crossover renal transplantation: hurdles to be cleared! *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):811-6.
16. Tuncer M, Tekin S, Yuksel Y, Yucetin L, Dosemeci L, Sengul A, et al. First international paired exchange kidney transplantations of Turkey. *Transplant Proc.* 2015;47(5):1294-5.
17. Furian L, Nicolo A, Di Bella C, Cardillo M, Cozzi E, Rigotti P. Kidney exchange strategies: new aspects and applications with a focus on deceased donor-initiated chains. *Transpl Int.* 2020 Oct;33(10):1177-84.
18. Torres AM, Wong F, Pearson S, Weinberg S, Roberts JP, Ascher NL, et al. Bi-organ paired exchange-sentinel case of a liver-kidney swap. *Am J Transplant.* 2019 Sep;19(9):2646-9.
19. Veale JL, Capron AM, Nassiri N, Danovitch G, Gritsch HA, Waterman A, et al. Vouchers for future kidney transplants to overcome "chronological incompatibility" between living donors and recipients. *Transplantation.* 2017 Sep;101(9):2115-9.
20. Veale JL, Nassiri N, Capron AM, Danovitch GM, Gritsch HA, Cooper M, et al. Voucher-based kidney donation and redemption for future transplant. *JAMA Surg.* 2021 Sep;156(9):812-7.
21. Rees MA, Dunn TB, Kuhr CS, Marsh CL, Rogers J, Rees SE, et al. Kidney exchange to overcome financial barriers to kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2017 Mar;17(3):782-90.
22. Pullen LC. Global kidney exchange: overcoming the barrier of poverty. *Am J Transplant.* 2017 Sep;17(10):2499-500.
23. Delmonico FL, Ascher NL. Opposition to irresponsible global kidney exchange. *Am J Transplant.* 2017 Oct;17(10):2745-6.
24. Minerva F, Savulescu J, Singer P. The ethics of the global kidney exchange programme. *Lancet.* 2019 Nov;394(10210):1775-8.
25. Bozek DN, Dunn TB, Kuhr CS, Marsh CL, Rogers J, Rees SE, et al. Complete chain of the first global kidney exchange transplant and 3-yr follow-up. *Eur Urol Focus.* 2018 Mar;4(2):190-7.
26. Ommen ES, Winston JA, Murphy B. Medical risks in living kidney donors: absence of proof is not proof of absence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;1(4):885-95.
27. Lentine KL, Lam NN, Segev DL. Risks of living kidney donation: current state of knowledge on outcomes important to donors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Apr;14(4):597-608.
28. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014 Jul;86(1):162-7.
29. Monteoliva PB, Redondo-Pachon D, Garcia EM, Calabria ER. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021 Jun 18; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.01.014>
30. Pham TA, Lee JI, Melcher ML. Kidney paired exchange and desensitization: strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transplant Rev (Orlando).* 2017 Jan;31(1):29-34.
31. Ross LF, Rubin DT, Siegler M, Josephson MA, Thistlethwaite Junior JR, Woodle ES. Ethics of a paired-kidney-exchange program. *N Engl J Med.* 1997;336(24):1752-5.
32. 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 Oct;23(10):3283-9.
33. Waterman AD, Wood EH, Thomas A. High interest, low payoff: understanding opportunities for intervention for those exploring but not pursuing paired kidney donation. In: *Proceedings of American Transplant Congress (ATC).* Seattle, Washington, United States, 2021 Jun 4-9. Seattle, WA: ATC; 2021. p. 473.