

Doação renal pareada no Brasil: tempo para reflexão

Increasing transplantability in Brazil: time to discuss Kidney Paired Donation

Autores

Juliana Bastos¹ 

David José de Barros Machado² 

Elias David-Neto² 

¹Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, Departamento de Transplante, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Departamento de Transplante, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: O transplante renal (TxR) é sabidamente o melhor tratamento para doença renal crônica. No Brasil, mais de 26 mil pacientes aguardam em lista atualmente. A doação renal pareada (DRP) oferece a um par de doador/receptor incompatível a possibilidade de trocar com outro par na mesma situação, representando uma estratégia para aumentar o número de TxR. **Discussão:** A DRP deixou de ser apenas uma ideia há mais de 20 anos. Atualmente é responsável por 16,2% dos TxR com doador vivo (TxRDV) nos EUA e 8% na Europa. Os resultados são semelhantes a outros TxRDV. Essa modalidade representa uma alternativa promissora, especialmente para os receptores hipersensibilizados que tendem a se acumular em lista de espera. A DRP não está limitada a países desenvolvidos. Em 2014, a Índia já publicava excelentes resultados. Na Guatemala, o primeiro TxRDV através de DRP aconteceu em 2011. Porém, a prática permanece limitada a casos isolados na América Latina. **Conclusão:** Programas de DRP com diferentes dimensões, regras para aceitação e critérios para alocação estão sendo desenvolvidos e expandidos mundialmente com o objetivo de atender às demandas dos pacientes. O aumento na capacidade de transplantar trazido pela DRP vem ao encontro especialmente das necessidades dos pacientes hipersensibilizados. O programa de TxR brasileiro tem maturidade para assumir o desafio de iniciar o programa de DRP, com o objetivo de beneficiar principalmente seus pacientes que estão em maior desvantagem por apresentarem baixas chances de transplante com doadores falecidos.

Descritores: Transplante de Rim; Doação Pareada; Doadores Vivos; Doação Cruzada; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation (KT) is the best treatment for chronic kidney disease. In Brazil, there are currently more than 26 thousand patients on the waitlist. Kidney Paired Donation (KPD) offers an incompatible donor-recipient pair the possibility to exchange with another pair in the same situation, it is a strategy to raise the number of KT. **Discussion:** KPD ceased being merely an idea over 20 years ago. It currently accounts for 16.2% of living donors KT (LDKT) in the USA and 8% in Europe. The results are similar to other LDKT. It is a promising alternative especially for highly sensitized recipients, who tend to accumulate on the waitlist. KPD is not limited to developed countries, as excellent results were already published in India in 2014. In Guatemala, the first LDKT through KPD was performed in 2011. However, the practice remains limited to isolated cases in Latin America. **Conclusion:** KPD programs with different dimensions, acceptance rules and allocation criteria are being developed and expanded worldwide to meet the demands of patients. The rise in transplantability brought about by KPD mostly meets the needs of highly sensitized patients. The Brazilian transplant program is mature enough to accept the challenge of starting its KPD program, intended primarily to benefit patients who have a low probability of receiving a transplant from a deceased donor.

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

Data de submissão: 07/06/2021.

Data de aprovação: 19/10/2021.

Publicado em: 17/12/2021.

Correspondência para:

Elias David Neto.

E-mail: elias@davidneto.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0141>



INTRODUÇÃO

O transplante renal (TxR) é sabidamente o melhor tratamento para indivíduos com doença renal crônica estágio 5, oferecendo maior expectativa e qualidade de vida aos pacientes¹. Segundo o Censo Brasileiro de Diálise, estima-se que quase 45 mil novos pacientes ingressaram em diálise em 2020, totalizando mais de 144 mil pacientes realizando a terapia no país. A mortalidade bruta estimada desses pacientes variou entre 18% e 20% entre 2016 e 2019².

Embora o Brasil tenha um contínuo aumento do número de TxR, ainda menos da metade da necessidade estimada pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos³ é realizada anualmente. Dessa forma, o número de pacientes aguardando em lista cresce progressivamente, tendo ultrapassado 26 mil em 2020³. Em 2003, um estudo estimou que, mesmo que todos os pacientes falecidos nos Estados Unidos (EUA) doassem seus órgãos, ainda seria insuficiente para suprir a demanda reprimida naquele país⁴.

A chance de receber um TxR torna-se ainda menor para os receptores hipersensibilizados. Antes da nova política de alocação nos EUA, a taxa de TxR com doador falecido diminuía drasticamente naqueles pacientes com painel de reatividade a antígenos HLA (PRA) maior que 80% (redução de 72% para cada 10 pontos acrescidos no PRA)⁵. Esses pacientes apresentam também mortalidade em lista 20% maior quando comparados com aqueles com PRA 0%⁶.

O TxR com doador vivo (TxRDV), independentemente de existir parentesco, oferece melhor sobrevida do paciente e do enxerto, representando uma alternativa para aumentar a oferta de órgãos^{7,8}. Entretanto, é estimado que 35-54% dos doadores sejam contraindicados por razões imunológicas (incompatibilidade ABO ou prova cruzada positiva)^{7,9}. Protocolos de dessensibilização, transplante com doador ABO incompatível e *mismatches* HLA aceitáveis vêm se desenvolvendo na tentativa de superar essas barreiras, porém apresentam alto custo e são limitados a programas especializados^{7,10}. Além disso, as técnicas de dessensibilização podem ser associadas a maior morbidade e piores resultados em longo prazo¹¹⁻¹³.

A doação renal pareada (DRP) oferece a um par de doador/receptor incompatível a possibilidade de trocar o doador com outro par na mesma situação e realizar os transplantes, beneficiando ambos receptores¹⁴. O conceito foi descrito por Rapaport em 1986 e o primeiro procedimento foi realizado na Coreia do Sul em 1991, onde a morte cerebral não era reconhecida até 1999¹⁵.

Programas de DRP representam uma estratégia promissora para aumentar o número de transplantes com órgãos de alta qualidade e ainda alcançar os pacientes hipersensibilizados^{7,13}.

DISCUSSÃO

Desde os anos 2000, programas de DRP vêm se expandindo mundialmente, em diferentes formatos e tamanhos, desde programas locais, regionais e até nacionais¹⁶. Esse modelo cresceu mais de 200% nos últimos 10 anos nos EUA, sendo responsável por 16,2% dos TxRDV no país anualmente¹⁷⁻¹⁹.

A primeira descrição envolvia apenas uma troca simples entre dois pares incompatíveis. Com a experiência desenvolveram-se diferentes maneiras de realizar as trocas de forma a otimizar o benefício aos receptores inscritos para DRP^{16,18,20,21}:

- Trocas em “cadeias fechadas”, envolvendo 3 ou mais pares, efetuadas de maneira semelhante à descrita por Rapaport;
- Cadeias “sem fim”, iniciadas por um doador falecido ou não direcionado e o último doador vivo doa para um receptor em lista ou fica como ponte para iniciar uma nova cadeia no futuro;
- Trocas envolvendo doador falecido, nas quais o doador vivo incompatível doa para um receptor listado e em troca o receptor incompatível é priorizado em lista;
- Trocas desbalanceadas, quando um par compatível opta pela DRP em busca de algum benefício (maior compatibilidade HLA, por exemplo);
- Doação adiantada, quando existe uma incompatibilidade cronológica entre doador/receptor, então a doação é efetivada para algum receptor em lista ou para iniciar uma cadeia e o receptor recebe um “voucher” para ser priorizado quando necessário.

A capacidade de transplantação de um programa de DRP depende da quantidade de pares incluídos, da relação entre pares ABO incompatíveis e com prova cruzada positiva, do nível de sensibilização dos receptores, do algoritmo utilizado para alocação (por exemplo, priorizando ao máximo a compatibilidade HLA ou cronológica), dos modelos de realização aceitos e da frequência de execução do algoritmo para alocação dos pares^{22,23}.

Pensando nisso, em muitos países os programas são realizados regional ou nacionalmente, favorecendo principalmente receptores hipersensibilizados que tendem a se acumular em lista^{24,25}. Para implantação de programas de maior abrangência, os centros participantes devem manter sua independência em relação aos critérios de aceitabilidade para seus receptores²⁶. Esses critérios podem incluir características clínicas (como idade e medidas antropométricas) e de compatibilidades (grau de compatibilidade HLA e *mismatches* aceitáveis).

Em 1999, um estudo sul-coreano já mostrava resultados da DRP: sobrevida do paciente e do enxerto em 5 anos similar a TxRDV haplo-idênticos, também sem diferença nos índices de rejeição aguda²⁷.

A primeira troca de rim da Europa foi realizada na Suíça em 1999 e, 5 anos depois, os programas nacionais de DRP da Holanda, Reino Unido e Canadá haviam facilitado mais de 200 TxDRV em cada país (29-44% do total de inscritos)²⁸. O programa nacional australiano apresenta altas taxas de receptores hipersensibilizados cadastrados para DRP (35% com PRA 95-100%) e atingiu transplantação de aproximadamente 50% de seus pares inscritos até 2015 (73% daqueles com PRA 0-50%, 62% com PRA 50-96%; 25% com PRA > 97%)²⁵.

Em 2016, já existiam 10 programas de DRP em funcionamento na Europa, com diferentes tamanhos e critérios de aceitação e alocação. Até aquele ano haviam sido realizados mais de 1300 transplantes nesses programas, representando 8% dos TxDRV no continente²⁹. Ainda em 2016 foi realizada a primeira troca entre países europeus: um par da República Checa realizou troca com um par austríaco, com tempo de isquemia fria (TIF) menor que 6 horas³⁰.

Em 2020, vinte anos após o primeiro transplante com DRP nos EUA, foram analisados os desfechos em até 7 anos dos receptores transplantados através do Registro Nacional de DRP, comparados com outros receptores de TxRDV²⁶. Os receptores do Registro Nacional de DRP apresentavam maior prevalência de pacientes negros (18% vs 13%), PRA > 80% (21% vs 4%), maior tempo em diálise (1,3 vs 0,5 ano), mais pacientes usuários do sistema público de saúde (50% vs 42%), maior TIF (mediana 8,8h vs 1h), maior incidência de função retardada do enxerto (5% vs 3%) e mais pacientes previamente transplantados (25% vs 12%)²⁶. Apesar de todas essas características de risco, esse grande estudo de registro, que incluiu mais de 6 mil pacientes, mostrou que nos primeiros 10 anos do Registro Nacional de DRP os receptores apresentaram desfechos similares a outros receptores de TxDV²⁶.

Na análise ajustada, a incidência de falência do enxerto e mortalidade foram similares entre os receptores do Registro Nacional de DRP e os controles, com seguimento máximo de 11 anos²⁶.

Os programas de DRP não estão mais limitados a países desenvolvidos. Em 2017, mais de 300 TxDRV já haviam sido facilitados através de DRP na Índia³¹. Um centro no norte daquele país mostrou sobrevida do enxerto de 90,7% em 10 anos, com média de creatinina 1,3 mg/dL. No subgrupo de pares compatíveis que optaram pela DRP em busca de melhor compatibilidade, a sobrevida do enxerto foi 100% com creatinina média 1,0 mg/dL³¹.

Em 2010, durante o Fórum de Transplantes e Bioética apoiado pela Sociedade de Transplantes da América Latina e Caribe (STALYC), foi criado o “Documento de Aguascalientes”, que reconhece a legitimidade da DRP³². Na América Latina, o primeiro transplante pareado aconteceu na Guatemala em 2011³³ e, na América do Sul, a Argentina foi pioneira em 2015³⁴. Porém, nesses países, como no restante da América Latina, a DRP ainda está limitada a alguns casos isolados.

Uma das principais preocupações de programas que aderem à formação de cadeias maiores é a possibilidade de desistência de um doador após o início das trocas, uma vez que se torna difícil realizar os procedimentos simultaneamente. Em 2017, foi publicado um estudo avaliando essa “quebra” em cadeias de DRP. Na análise dos transplantes realizados pelo Registro Nacional de DRP nos EUA entre 2008-2016, foi evidenciado que a taxa de quebra é baixa, na maioria das vezes por alguma contraindicação médica de um doador³⁵. Mesmo quando ocorre, a quebra não significa o fim da cadeia, uma vez que o doador é submetido à cirurgia anteriormente ao seu receptor, portanto é possível reavaliar o banco e encontrar outras maneiras de terminá-la. Nesta análise, o tamanho médio das cadeias (número de transplantes) que sofreram quebra não foi diferente daquelas completas conforme previsto inicialmente (4,8 vs 4,6 trocas)³⁵.

Do ponto de vista ético, o programa de DRP deve obedecer aos 4 princípios da ética médica: beneficência, não maleficência, justiça e autonomia. A doação renal em vida (seja para doadores relacionados ou não) se justifica uma vez que a beneficência supera a não maleficência e preserva a autonomia do doador. Esses mesmos princípios são verdadeiros e podem ser extrapolados para DRP³⁶.

A legislação brasileira não abrange a possibilidade de DRP. A lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, menciona que é crime remover tecidos, órgãos ou partes do corpo de pessoa mediante paga ou promessa de recompensa ou por outro motivo torpe³⁷. Apesar da discussão ética se a troca de órgãos poderia ser entendida como “promessa de recompensa”, é evidente que o que a lei busca proibir é o ato de comercialização de órgãos. Desde fevereiro de 2020 existe um Projeto de Lei (95/2020) que visa acrescentar à lei supracitada o seguinte artigo: “Para efeitos desta Lei, não se considera comercialização a doação recíproca de órgãos e tecidos (transplante cruzado), desde que não decorra vantagem pecuniária ou patrimonial do ato”, dentre outras alterações, legitimando a legalidade da DRP³⁸. Barreiras jurídicas semelhantes foram superadas em outros países para a implantação da troca de doadores²⁸. Importante ressaltar que na DRP todos os doadores serão não aparentados, sendo necessário, de acordo com a legislação nacional, prévia autorização judicial, aprovação da Comissão de Ética do estabelecimento de saúde transplantador e da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos.

Em 2018, o Conselho Federal de Medicina emitiu um parecer contrário à implantação de DRP no Brasil³⁹. Nesse parecer, dentre outras justificativas, é dito que DRP seria um conceito controverso, em desenvolvimento e ainda utilizado em poucos países; que traria grande custo pelas dificuldades logísticas em um país com dimensões continentais; que o aumento na TIF poderia impactar na sobrevida do enxerto; que atenderia a “uma parcela mínima da população”; que colocaria em risco a credibilidade do programa de transplante renal no Brasil³⁹, uma análise que deve ser revisitada considerando os dados atualmente reportados.

CONCLUSÃO

Ao redor do mundo, a DRP deixou de ser apenas uma ideia há mais de 20 anos. Programas com diferentes dimensões, regras para aceitação e critérios para alocação estão sendo desenvolvidos e expandidos com o objetivo de atender às demandas dos pacientes listados. O aumento na taxa de transplantes trazido pela DRP vem ao encontro das necessidades especialmente dos hipersensibilizados, existindo inclusive a possibilidade de combinar DRP com protocolos de dessensibilização, buscando o melhor resultado possível para esse grupo, que atualmente encontra-se vulnerável em lista²⁴.

Existe inclusive recomendação de especialistas americanos de que todos os centros que realizam TxRDV devam fazer parte de programas de DRP, sendo considerado que aqueles que não o fazem deixam seus pacientes em desvantagem⁴⁰.

Acreditamos ter conseguido esclarecer que os programas de DRP deixaram de ser “conceitos controversos em programas em desenvolvimento”³⁹ para se tornarem programas robustos, amplamente utilizados em quase todo o mundo, apresentando resultados excelentes, comparáveis aos de outros TxRDV, apesar de se tratar de uma população de maior risco e do possível acréscimo em TIF. Outro ponto importante diz respeito à principal parcela da população beneficiada, os hipersensibilizados – por vezes chamados de “intransplantáveis”. Em um estudo nacional de centro único estimou-se aumento em 7% no número total de transplantes com a DRP (condizente com o visto em outros países supracitados), sendo um aumento de mais de 70% no número de receptores transplantados com PRA > 80%⁴¹. Se esses números fossem extrapolados a nível nacional, representaria um aumento de 420 TxDRV em 2019, por exemplo.

Dessa forma, não nos parece haver motivos para que o Brasil deixe de aderir à DRP, mesmo que inicialmente apenas localmente, para posterior abrangência regional/nacional conforme aceitação dos centros e a adequação logística necessária.

No HCFMUSP, uma pesquisa sobre DRP tenta estabelecer qual o percentual de doadores vivos rejeitados por incompatibilidade com seus receptores pode ser utilizado na DRP e quantos receptores se beneficiarão dessa estratégia. Tal programa realizou a primeira DRP do Brasil em março de 2020 e tem, atualmente, mais 28 pares em avaliação.

Hoje, todos os países que lideram a transplantação mundial praticam essa modalidade e continuam a desenvolvê-la em busca de abranger cada vez mais receptores devido aos seus excelentes resultados. Seu impacto é tão relevante e reconhecido que em 2012 Alvin Roth e Lloyd Shapley ganharam o Prêmio Nobel de Economia pela contribuição mundial com o desenvolvimento dos algoritmos que são necessários para combinar um grande número de doadores e receptores na DRP⁴².

Finalmente, é importante ressaltar que a DRP traz benefícios também para aqueles pacientes em lista que não possuem doador, uma vez que diminui o número de receptores aguardando órgão de doador falecido.

Acreditamos que o programa de transplante renal brasileiro tem maturidade para assumir o desafio de iniciar o programa de DRP, com o objetivo de beneficiar principalmente seus pacientes que estão em maior desvantagem por apresentarem baixas chances de transplante com doadores falecidos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

JB - Pesquisa e produção do manuscrito. DJBM - Pesquisa e produção do manuscrito. EDN - Produção e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jun;16(6):1859-65.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo brasileiro de diálise [Internet]. São Paulo: SBN; 2020; [acesso em 2021 Mai 20]. Disponível em: <https://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro brasileiro de transplantes [Internet]. São Paulo: ABTO; 2020; [acesso em 2021 Mar 01]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacoes/rbt/>
- Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M, et al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Engl J Med*. 2003 Ago;349(7):667-74.
- Massie AB, Luo X, Lonze BE, Desai NM, Bingaman AW, Cooper M, et al. Early changes in kidney distribution under the new allocation system. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Ago;27(8):2495-501.
- Sapir-Pichhadze R, Tinckam KJ, Laupacis A, Logan AG, Beyene J, Kim SJ. Immune sensitization and mortality in wait-listed kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Fev;27(2):570-8.
- Segev DL, Gentry SE, Warren DS, Reeb B, Montgomery RA. Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. *JAMA*. 2005;293(15):1883-90.
- Ferreira GF, Marques IDB, Park CHL, Machado DJB, Lemos FBC, Paula FJ, et al. Análise de 10 anos de seguimento de transplantes renais com doador vivo não aparentado. *J Bras Nefrol*. 2011;33(3):345-50.
- Karpinski M, Knoll G, Cohn A, Yang R, Garg A, Storsley L. The impact of accepting living kidney donors with mild hypertension or proteinuria on transplantation rates. *Am J Kidney Dis*. 2006 Fev;47(2):317-23.
- Heidt S, Haasnoot GW, Van Der Linden-van Oevelen MJH, Claas FHJ. Highly sensitized patients are well served by receiving a compatible organ offer based on acceptable mismatches. *Front Immunol*. 2021;12:687254.
- Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008 Jul;359(3):242-51.
- Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, et al. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation*. 2004 Jul;78(2):181-5.
- Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIg): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant*. 2006 Mar;6(3):459-66.
- 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;336:1752-5.
- Park K, Lee JH, Huh KH, Kim SI, Kim YS. Exchange living-donor kidney transplantation: diminution of donor organ shortage. *Transplant Proc*. 2004 Dez;36(10):2949-51.
- Akkina SK, Muster H, Steffens E, Kim SJ, Kasiske BL, Israni AK. Donor exchange programs in kidney transplantation: rationale and operational details from the North central donor exchange cooperative. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jan;57(1):152-8.
- Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: kidney. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18(Supl 1):18-113.
- D'Alessandro T, Veale JL. Innovations in kidney paired donation transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Ago;24(4):429-33.
- Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). National data [Internet]. Richmond: OPTN; 2021; [acesso em 2021 Mai 10]. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>
- Kranenburg LW, Zuidema W, Weimar W, Passchier J, Hilhorst M, Klerk M, et al. One donor, two transplants: willingness to participate in altruistically unbalanced exchange donation. *Transpl Int*. 2006 Set;19(12):995-9.
- Hilbrands LB. Latest developments in living kidney donation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Fev;24(1):74-9.
- Roodnat JJ, Van de Wetering J, Claas FH, Ijzermans J, Weimar W. Persistently low transplantation rate of ABO blood type O and highly sensitized patients despite alternative transplantation programs. *Transpl Int*. 2012 Set;25(9):987-93.
- Ashlagi I, Bingaman A, Burq M, Manshadi V, Gamarnik D, Murphey C, et al. Effect of match-run frequencies on the number of transplants and waiting times in kidney exchange. *Am J Transplant*. 2018 Mai;18(5):1177-86.
- Holscher CM, Jackson K, Thomas AG, Haugen CE, Di Brito SR, Covarrubias K, et al. Temporal changes in the composition of a large multicenter kidney exchange clearinghouse: do the hard-to-match accumulate?. *Am J Transplant*. 2018 Nov;18(11):2791-7.
- Hadaya K, Fehr T, Rüsi B, Ferrari-Lacraz S, Villard J, Ferrari P. Kidney paired donation: a plea for a Swiss National Programme. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14083.
- Leeser DB, Thomas AG, Shaffer AA, Veale JL, Massie AB, Cooper M, et al. Patient and kidney allograft survival with national kidney paired donation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Fev;15(2):228-37.
- Park K, Moon JJ, Kim SI, Kim YS. Exchange donor program in kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jan;67(2):336-8.
- Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Ago;30(8):1276-85.
- Biró P, Haase-Kromwijk B, Andersson T, Åsgeirsson EI, Baltesová T, Boletis I, et al. Building kidney exchange programmes in Europe—an overview of exchange practice and activities. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1514-22.
- Bohmig GA, Fronck J, Slavcev A, Fischer GF, Berlakovich G, Viklicky O, et al. Czech-Austrian kidney paired donation: first European cross-border living donor kidney exchange. *Transpl Int*. 2017;30:638-9.
- Kute VB, Patel HV, Shah PR, Modi PR, Shah VR, Rizvi SJ, et al. Impact of single centre kidney paired donation transplantation to increase donor pool in India: a cohort study. *Transpl Int*. 2017 Jul;30(7):679-88.
- Baquero A, Alberú J. Desafíos éticos en la práctica de trasplantes en América Latina: documento de Aguascalientes. *Nefrología*. 2011;31(3):275-85.

33. Morales EGB, Nájera CH, Solís ERS, Acuña JD, Paíz JPC. Trasplante renal cruzado. Reporte de serie de casos. *Rev Guatem Cir.* 2018;24:1-6.
34. Law nº 24.193 (AR). Poder Judicial de la Nación 69/2015. Trasplantes de organos y materiales anatomicos. *Diario Oficial de Union, Buenos Aires (AR), Ministerio da Justicia*, 12 fev 2015.
35. Cowan N, Gritsch HA, Nassiri N, Sinacore J, Veale J. Broken chains and renegeing: a review of 1748 kidney paired donation transplants. *Am J Transplant.* 2017 Set;17(9):2451-7.
36. Patel SR, Chadha P, Papalois V. Expanding the live kidney donor pool: ethical considerations regarding altruistic donors, paired and pooled programs. *Exp Clin Transplant.* 2011 Jun;9(3):181-6.
37. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997 (BR). Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 4 fev 1997; [acesso em 2021 Mar 01]; 1: 1. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9434.htm
38. Câmara dos Deputados (BR). Projeto de Lei 95/2020, de 04 de fevereiro de 2020. Altera a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, para permitir a doação recíproca de órgãos e tecidos (transplante cruzado) [Internet]. Brasília (DF): Câmara dos Deputados; 2020; [acesso em 2021 Mar 01]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2236479>
39. Processo-Consulta CFM nº 36/2017 – Parecer CFM nº 5/2018 (BR). Programa de doação renal pareada ou troca de doadores vivos para transplante renal. Brasília (DF): CFM; 2018; [acesso em 2021 Mar 01]. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/BR/2018/5_2018.pdf
40. Holscher CM, Jackson KR, Segev DL. Transplanting the untransplantable. *Am J Kidney Dis.* 2019 Jan;75(1):114-23.
41. Bastos J, Mankowski M, Gentry SE, Massie A, Levan M, Bisi C, et al. Kidney paired donation in Brazil - a single center perspective. *Transpl Int.* 2021 Mai;34(8):1568-70. DOI: <https://doi.org/10.1111/tri.13923>
42. Krudy E. Nobel winner Roth helped spark kidney donor revolution. *Reuters* [Internet]. 2012 Out; [acesso em 2021 Mai 03]. Disponível em: <https://www.reuters.com/article/nobel-prize-roth-kidney-idUSL1E8LFFW320121015>