

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

Simone Silva Collopy

**Fatores associados ao tempo para realização do transplante renal pediátrico com doador falecido a partir da inscrição na lista de espera no estado do Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro

2023

Simone Silva Collopy

**Fatores associados ao tempo para realização do transplante renal pediátrico com doador falecido a partir da inscrição na lista de espera no estado do Rio de Janeiro**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Guilherme Fonseca Pacheco.

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Koch Nogueira.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Factors associated with time to deceased donor pediatric kidney transplant for waitlisted children in Rio de Janeiro state.

C714f

Collopy, Simone Silva.

Fatores associados ao tempo para realização do transplante renal pediátrico com doador falecido a partir da inscrição na lista de espera no estado do Rio de Janeiro / Simone Silva Collopy. -- 2023.

89 f. : il.

Orientador: Antônio Guilherme Fonseca Pacheco.

Coorientador: Paulo Cesar Koch Nogueira.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.

Bibliografia: f. 76-89.

I. Transplante de Rim. 2. Criança. 3. Pediatria. 4. Listas de Espera. 5. Epidemiologia. I. Título.

CDD 616.61

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348  
Biblioteca de Saúde Pública

Simone Silva Collopy

**Fatores associados ao tempo para realização do transplante renal pediátrico com doador falecido a partir da inscrição na lista de espera no estado do Rio de Janeiro**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Aprovada em: 17 de agosto de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Hélio Tedesco Silva Junior  
Hospital do Rim - Escola Paulista de Medicina

Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira  
Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Antônio Guilherme Fonseca Pacheco  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo apoio e oportunidade de estudar. Aos meus filhos, pela fonte inesgotável de amor e por serem minha inspiração para ser uma pessoa melhor.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Guilherme Fonseca Pacheco pela paciência e disponibilidade.

Ao co-orientador, Prof. Dr. Paulo Cesar Koch Nogueira, pelo olhar atento e generosidade.

A Justin Leahy, por sempre me incentivar a resolver minhas dúvidas por conta própria.

A Anna Paula Villela, pela ajuda com a pergunta de pesquisa e a parceria em todas às questões sobre imunocompatibilidade.

A Mellina Marques Izeckson e Denis Oliveira, pela ajuda quando fazer mestrado na ENSP era ainda um projeto.

A Louyze Martins Gomes e José Roberto Ribeiro Filho pela distância percorrida, sem vocês não teria chegado aqui.

A Iasmin Ferreira de Almeida, Rafael Ferreira de França e Maria Eduarda França de Lannes Pereira, pelos amigos que o mestrado me deu.

A Victor Chagas, por me ajudar a sobreviver nas análises finais. A Priscila Paura, pelas orientações sobre acesso à informação.

A Rosa Novelli, por me ajudar sobre às questões éticas referentes à preservação da identidade dos participantes da pesquisa.

Ao Prof. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva e à Profa. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, por me apresentarem o mundo da modelagem estatística e me fazerem gostar.

Ao Prof. Ricardo Ventura Santos, por abrir meus olhos para a discussão sobre equidade, acessibilidade e determinantes sociais.

A Profa. Elvira Maria Godinho de Seixas Maciel, por me encantar pela história da medicina.

## RESUMO

O transplante renal é a terapia de substituição renal com melhor sobrevida e qualidade de vida para crianças e adolescentes com falência de rins. O transplante de rins com doador falecido é a modalidade de transplante mais comumente realizada no Brasil e em muitos países. Este trabalho teve o objetivo de avaliar os fatores relacionados ao tempo até o primeiro transplante renal com doador falecido em crianças e adolescentes até 18 anos de idade a partir da inscrição na fila de espera para transplante renal. Foi realizado estudo retrospectivo com dados de crianças e adolescentes inscritas no cadastro técnico único (CTU) do sistema nacional de transplantes (SNT) referentes ao estado do Rio de Janeiro no período de 01/01/2012 a 30/06/2022. Foram realizadas análise de sobrevivência com eventos competitivos (transplante renal com doador vivo, remoção da lista e óbito) e regressão semiparamétrica de Cox. O estudo teve uma amostra de 296 crianças e adolescentes inscritos na lista de transplante renal, dos quais 75,6% transplantaram com doador falecido com tempo mediano de 112 dias. A maioria das crianças e adolescentes inscrita tinha entre 7 e 18 anos de idade (90%), era do sexo masculino (56%) e da raça/cor branca (45,6%), com PRA menor que 50% (96,6%), tipagem sanguínea A ou O (845), já havia transfundido (65,5%) e iniciado diálise antes de serem listados (86,1%). Um terço dos inscritos apresentava glomerulonefrite como doença de base. Na análise univariada, estar vinculado a centro transplantador com baixo volume de transplantes (HR 0,26 / IC 0,17-0,39), PRA  $\geq$ 50% (HR 0,27 / IC 0,09-0,85) e idade entre 7 e 18 anos (HR 0,51 / IC 0,33-0,79) impactaram negativamente o tempo até o transplante renal com doador falecido. Ao passo que estar inscrito na época da pandemia de COVID-19 (HR 74 / IC 10,4-525) aumentou a probabilidade de transplantar com doador falecido. Já na análise múltipla, a oferta de rins (HR 1,01 / IC 1,003-1,03) e ter insuficiência renal crônica (HR 1,52 / IC 1,07-2,14) tiveram impacto positivo na probabilidade de receber transplante renal com doador falecido, enquanto PRA  $\geq$ 50% (HR 0,17 / IC 0,05-0,56) e estar vinculado a centro de baixo volume (HR 0,67 / IC 0,45-0,99) tiveram efeito negativo. Não se mostrou diferença em relação ao acesso ao transplante renal com doador falecido a partir da inscrição na fila de espera no que diz respeito a sexo, raça/cor, status socioeconômico, distância de moradia até o centro transplantador, tipagem sanguínea ou transfusão de sangue. Este estudo mostrou que o fator imunológico (PRA) e a característica do centro transplantador mostraram ser as únicas variáveis que impactaram o tempo até o transplante renal pediátrico com doador falecido mesmo quando controladas pelo efeito das outras variáveis.

Palavras-chave: Transplante de Rim; Criança; Pediatria; Lista de Espera; Epidemiologia.

## ABSTRACT

Kidney transplantation offers better survival and quality of life than any other modality of kidney replacement therapy for children and teenagers with kidney failure. Deceased donor kidney transplant (DDKT) is the most frequent type of kidney transplant in Brazil and many countries. This work aims to evaluate the factors related to time until first DDKT in waitlisted children and teenagers up to 18 years old. In this retrospective study, data for kidney transplant waitlisted patients under 19 years old in Rio de Janeiro state was collected from the national transplant system of the Ministry of Health, from January 1<sup>st</sup>, 2012, to June 30<sup>th</sup>, 2022. Survival analysis was performed with time to first DDKT as the outcome. Cox proportional hazards regression models with competing risks were also employed. Of the 296 waitlisted patients, 75,6% had DDKT with a median time of 112 days. Most of the waitlisted patients were between 7 and 18 years old (90%), male (56%) and white (45,6%). The majority had PRA of less than 50% (96,6%), blood type A or O (84%), had received blood transfusion (65,5%) and were on kidney replacement therapy (86,1%) before entering the waitlist. Glomerulonephritis was the cause of kidney disease in one third of the cases. In the univariate analysis, being listed by a low volume transplanting center (HR 0,26 / CI 0,17-0,39), PRA  $\geq$ 50% (HR 0,27 / CI 0,09-0,85) and age between 7 and 18 years old (HR 0,51 / CI 0,33-0,79) had a negative impact on waitlist time to DDKT. Meanwhile, being listed during the COVID-19 pandemic (HR 74 / CI 10,4-525) increased the likelihood of undergoing a DDKT. Multivariable analysis confirmed the negative impact of PRA  $\geq$ 50% (HR 0,17 / CI 0,05-0,56) and being listed by a low volume transplanting center (HR 0,67 / CI 0,45-0,99) at the time of DDKT. On the hand, it was shown that the number of deceased donor kidneys (HR 1,01 / CI 1,003-1,03) and chronic kidney disease as cause of kidney failure (HR 1,52 / CI 1,07-2,14) increased the chance of DDKT. This work didn't show any difference in access to DDKT for waitlisted patients under 19 years old in terms of sex, race/skin color, socioeconomic status, distance between residence and transplanting center, blood type or blood transfusion. Finally, by accounting for clinical individual patient features and external factors, this study concluded that immunological status (PRA) and low volume transplanting centers were the only variables that impacted time to DDKT, even after controlling for covariables.

Keywords: Kidney Transplant; Children; Pediatrics; Waitlist; Epidemiology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Algoritmo de alocação de rins de doador falecido.....	25
Figura 2 - Número de doadores e de transplantes renais com doador falecido no estado do Rio de Janeiro, período de 2012 a 2017 .....	30
Figura 3 - Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) por país e número total de transplantes renais (doador vivo e falecido) por milhão de população (pmp) .....	37
Figura 4 - Fluxo de seleção da amostra final do estudo .....	56
Figura 5 - Crianças e adolescentes inscritos na lista de espera do SNT para transplante renal no estado do Rio de Janeiro no período de 01/01/2012 a 30/06/2022.....	57
Figura 6 - Função de incidência acumulada para a ocorrência do transplante renal com doador falecido para crianças e adolescentes inscritos na lista de espera no estado do Rio de Janeiro de 2012 a 2022 .....	61
Figura 7 - Função de incidência acumulada (FIA) estratificada por – a) centro transplantador (em cima à esquerda); b) diagnóstico (em cima à direita); c) status de PRA (embaixo à esquerda); d) presença de homozigose em HLA (embaixo à direita).....	62



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Financiamento do transplante renal no mundo .....	22
Tabela 2 - Algoritmo de alocação de rins de doador falecido: pontuação para ranqueamento .....	26
Tabela 3 - Classificação das variáveis.....	47
Tabela 4 - Número de crianças e adolescentes até 18 anos inscritos na lista de espera, total de transplantes e transplantes com doador falecido por ano, no estado do Rio de Janeiro de 01/01/2012 a 30/06/2022 .....	57
Tabela 5 - Características clínicas e sociodemográficas de crianças e adolescentes inscritas na lista de espera para transplantes renal pediátrico no estado do Rio de Janeiro de 2012 a 2022.....	59
Tabela 6 - Modelo de riscos competitivos para o tempo até o transplante renal pediátrico com doador falecido de crianças e adolescentes inscritas na lista de espera no estado do Rio de Janeiro de 2012 a 2022 .....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
ANS	Agência de Saúde Suplementar
CET	Central Estadual de Transplantes
CGSNT	Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes
CIHDOTT	Comissão Intra-hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante
CNCDO	Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
CNT	Central Nacional de Transplantes
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONSU	Conselho Nacional de Saúde Suplementar
COVID-19	<i>Coronavirus Disease</i> 2019 (doença causada pelo SARS-CoV-2)
CTN	Câmara Técnica Nacional
CTU	Cadastro Técnico Único
DAET	Departamento de Atenção Especializada e Temática
DETRAN	Departamento Estadual de Trânsito
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
FAEC	Fundo de Ações Estratégicas e Compensação
FES	Fundação Estadual de Saúde
GAE	Grupo de Assessoramento Estratégico
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (Complexo de Histocompatibilidade Maior)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRODAT	<i>International Registry in Organ Donation and Transplantation</i>
ISP	Instituto de Segurança Pública
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPOS	Organização de Procura de Órgãos
PET	Programa Estadual de Transplantes
PITO	Programa Integrado de Transplantes de Órgãos
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNUD	Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas
PRA	<i>Panel Reactive Antibody</i> (Reatividade de Anticorpo do Painel)

RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RGCT	Registro Geral da Central de Transplantes
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> – Coronavírus 2 (síndrome respiratória aguda grave – Coronavírus 2)
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SGAIS	Subsecretaria de Gestão de Atenção Integral à Saúde
SIG	Sistema Informatizado de Gerenciamento
SIPAC-RIM	Sistema Integrado de Paciente de Alta Complexidade
SIRC-TRANS	Sistema Integrado do Paciente Renal Crônico e Transplantado
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SUS	Sistema Único de Saúde
TCUD	Termo de Comprometimento de Utilização de Dados
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## LISTA DE SÍMBOLOS

- pmp    por milhão de população  
pmpp    por milhão de população pediátrica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	17
2.1	EPIDEMIOLOGIA .....	17
<b>2.1.1</b>	<b>Falência de rins</b> .....	17
<b>2.1.2</b>	<b>Transplante renal</b> .....	19
2.2	COMPARAÇÃO ENTRE TERAPIA DIALÍTICA CRÔNICA COM O TRANSPLANTE RENAL .....	20
2.3	FINANCIAMENTO DO TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL E NO MUNDO.....	21
2.4	O SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES .....	24
2.5	ORGANIZAÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO .....	27
2.6	IMPACTO DO TEMPO EM LISTA DE ESPERA NO PORTADOR DE FALÊNCIA DE RINS .....	28
2.7	FATORES QUE IMPACTAM NO TEMPO DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE RENAL .....	29
<b>2.7.1</b>	<b>Fatores relacionados ao doador</b> .....	29
<b>2.7.2</b>	<b>Fatores relacionados ao receptor</b> .....	30
2.7.2.1	Fatores clínicos e demográficos .....	30
2.7.2.1.1	<i>Raça/Cor</i> .....	30
2.7.2.1.2	<i>Sexo</i> .....	31
2.7.2.1.3	<i>Idade</i> .....	32
2.7.2.1.4	<i>Distância entre o local de moradia do paciente listado e o centro transplantador</i> 32	
2.7.2.1.5	<i>Doença de Base (causa da falência de rins)</i> .....	33
2.7.2.1.6	<i>Tipagem Sanguínea ABO</i> .....	33
2.7.2.1.7	<i>Human Leucocyte Antigens (HLA)</i> .....	33
2.7.2.1.8	<i>Panel Reactive Antibody (PRA)</i> .....	34
2.7.2.1.9	<i>Transfusão sanguínea</i> .....	35
2.7.2.2	Fatores socioeconômicos .....	35
2.7.2.2.1	<i>Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)</i> .....	35
2.7.2.2.2	<i>Índice de Vulnerabilidade Social (IVS)</i> .....	37
<b>2.7.3</b>	<b>Fatores relacionados ao centro transplantador</b> .....	38

2.8	A PANDEMIA DE COVID-19 E O TRANSPLANTE RENAL .....	38
2.9	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA .....	40
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>44</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	44
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	44
<b>5</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	45
5.2	LOCAL E PERÍODO.....	45
5.3	FONTE DE DADOS .....	45
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	45
5.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	46
<b>5.5.1</b>	<b>Variáveis Independentes .....</b>	<b>46</b>
<b>5.5.2</b>	<b>Variável Dependente .....</b>	<b>47</b>
<b>5.5.3</b>	<b>Classificação das Variáveis.....</b>	<b>47</b>
<b>5.5.4</b>	<b>Abordagem das variáveis para a modelagem estatística .....</b>	<b>48</b>
5.5.4.1	Centros transplantadores .....	48
5.5.4.2	Tipagem sanguínea.....	49
5.5.4.3	Tipagem HLA .....	49
5.5.4.4	Diagnóstico.....	49
5.5.4.5	Idade .....	50
5.5.4.6	Tempo entre a inscrição na lista de espera e a ocorrência no evento final.....	50
5.5.4.7	COVID-19 .....	51
5.6	CENSURA .....	51
5.7	RISCOS COMPETITIVOS.....	51
5.8	ANÁLISE DOS DADOS .....	52
<b>5.8.1</b>	<b>Análise estatística descritiva.....</b>	<b>52</b>
<b>5.8.2</b>	<b>Modelagem estatística .....</b>	<b>52</b>
<b>5.8.3</b>	<b>Análise de sensibilidade .....</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
7.1	ANÁLISE DESCRITIVA .....	56
<b>7.1.1</b>	<b>Análise descritiva geral.....</b>	<b>58</b>

<b>7.1.2</b>	<b>Análise descritiva de acordo com desfecho clínico .....</b>	<b>58</b>
<b>7.2</b>	<b>MODELAGEM ESTATÍSTICA.....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>75</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>76</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A falência de rins é definida pela taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 15\text{ml/min por } 1,73\text{m}^2$  de superfície corpórea ou necessidade de terapia de substituição de rins, por mais de 3 meses, seja com diálise ou transplante (Levey, 2020). Dados de registros populacionais de vários países mostram prevalência entre 866 a 2.204 por milhão de população (pmp) em adultos e de 50 a 98,5 por milhão de população pediátrica (pmpp) em crianças e adolescentes (ORR, 2009; USRDS, 2020; Slanh, 2021).

A doença renal crônica, em seus diferentes estágios (incluindo a falência de rins) tem grande impacto em saúde pública. Ela está entre as dez condições de saúde que mais tiveram aumento nos anos de vida ajustados por incapacidade (*DALYs*, sigla em inglês) no mundo entre os anos de 1990 e 2019 (Vos, 2019). Na população pediátrica com falência de rins, a taxa de mortalidade chega a ser 30 vezes maior do que na população geral de mesma idade (McDonald, 2004).

Estudos mostram que o transplante renal é a modalidade de terapia de substituição de rins que oferece maior sobrevida geral e melhor qualidade de vida ao paciente, tanto adulto quanto pediátrico (Garcia, 2012; Goldstein, 2006; Tonelli, 2011). A maior taxa de sobrevida do rim transplantado (enxerto), a menor taxa de rejeição aguda e a menor taxa de mortalidade precoce, quando comparada com a população de adultos, são aspectos importantes do transplante renal na população pediátrica, segundo Dharnidharka (2014). Ainda em sua revisão, o autor apresenta que o crescimento pândero-estatural de crianças e adolescentes é melhor nos transplantados renais se comparado ao dos pacientes em diálise crônica. Afora os benefícios acima mencionados do transplante renal em relação à saúde do paciente, é importante destacar que o custo a longo prazo do transplante renal sobre o sistema de saúde é menor do que o da terapia dialítica de manutenção (Garcia, 2012).

Dados os benefícios do transplante renal, é de fundamental importância que o tempo entre o diagnóstico de falência de rins e o transplante seja o mais breve possível para uma melhor sobrevida e qualidade de vida do paciente, especialmente nas faixas etárias mais jovens, pois as consequências da falência de rins podem ser irreversíveis. Estudo com 12 pacientes pediátricos em tratamento dialítico crônico evidenciou desenvolvimento metacognitivo e intelectual inferior ao do grupo controle de irmãos saudáveis (Johnson, 2013). Já estudo transversal brasileiro (Do Val, 2019) mostrou que maior duração do tempo de diálise foi um dos fatores associados a risco cardiovascular aumentado nos pacientes submetidos a transplante renal.

Apesar das vantagens do transplante renal sobre as outras modalidades de terapia de



substituição renal, ele não está disponível a todos os pacientes com falência de rins com condições clínicas para esta cirurgia. Isso porque a quantidade de rins ofertados é insuficiente para o número de candidatos a transplante. Segundo levantamento do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) em 2019 (ABTO, 2019), a quantidade de transplantes renais realizados no país naquele ano foi em torno de 50% da necessidade estimada, totalizando 6283 transplantes renais; destes, 311 na população pediátrica, dos quais 283 com doador falecido.

No Brasil, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), subordinado ao Ministério da Saúde, é o órgão responsável pela coordenação da rede de transplantes de órgãos no país (Brasil, 1997). Candidatos a transplante renal, com doador falecido ou vivo, devem estar inscritos em uma lista nacional única de transplantes. A oferta de órgãos, entretanto, é feita a nível estadual.

Ainda segundo dados do RBT em 2019 (ABTO, 2019), o estado com maior número absoluto de transplantes renais pediátricos foi São Paulo, enquanto o Rio Grande do Sul assumiu a primeira posição em transplantes por milhão de população pediátrica, com 17,1 pmpp. O estado do Rio de Janeiro encontrava-se na oitava posição em números absolutos de transplantes renais pediátricos e em décimo primeiro quando analisados os dados em relação à população pediátrica do estado, com 2,5 pmpp.

Algumas hipóteses para o baixo número de transplantes renais pediátricos são a falta de acesso de crianças e adolescentes com falência de rins a centros transplantadores, a baixa oferta de órgãos, pouca disponibilidade de centros transplantadores especializados em transplantes de receptores de baixo peso e hipersensibilização do candidato a transplante renal.

As principais estratégias para aumentar o número de transplantes renais e diminuir o tempo de espera por um rim focam no aumento da oferta de órgãos de doadores falecidos. Planos de ação envolvem desde campanhas de esclarecimento à população (sobre a importância da doação de órgãos) e capacitação da equipe de saúde (sobre identificação e cuidado de potenciais doadores de órgãos) à otimização da rede de captação e distribuição de órgãos aos centros transplantadores.

No entanto, ainda não temos dados robustos sobre quais aspectos, além da oferta de órgãos, têm maior impacto no tempo em lista de espera para o transplante renal pediátrico com doador falecido e, conseqüentemente, no número de transplantes renais realizados. Fatores individuais e sociodemográficos (dos candidatos inscritos em lista de espera) que possam ser passíveis de intervenção poderiam também ser alvo de ações para reduzir o tempo em fila e otimizar o número de transplantes. Peso/idade do receptor, doença de base (causa da falência de rins), sexo, raça/cor e renda, entre outras, são características que tem sido debatidas na literatura como fatores que influenciam no tempo de espera para o transplante renal com doador falecido (Nogueira, 2016).

Dessa forma, é de grande importância a identificação e análise dos fatores que afetam o tempo para o transplante renal com doador falecido para os inscritos na fila de espera do SNT. Isso possibilitaria a proposição de medidas que visem à redução deste tempo e à garantia de equidade no acesso do candidato pediátrico ao transplante renal. Por fim, dado o impacto que a pandemia de COVID-19 teve na saúde pública, faz-se necessário avaliar os fatores de impacto no tempo de espera para o transplante renal com doador falecido, controlando-se o eventual efeito da pandemia sobre eles.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

#### 2.1.1 Falência de rins

No período de 1990 a 2019, a doença renal crônica passou da 29ª causa de morte no mundo, considerando todas as idades, para a 18ª (Vos, 2019). A prevalência da doença renal crônica aumenta globalmente haja vista o envelhecimento da população e o aumento da prevalência de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (HAS), principais causas de doença renal crônica em adultos. Além disso, há notada redução da mortalidade e aumento da expectativa de vida de pacientes com falência de rins nas últimas décadas em função da melhoria no cuidado da doença renal crônica e das comorbidades associadas. Enquanto no Brasil prevalece a doença hipertensiva como primeira causa de falência de rins em adultos, nos EUA e na Europa o diabetes assume a primeira posição.

Nos EUA, dados referentes a 2017 mostram uma prevalência bruta de 2.204 casos de pacientes com falência de rins (em diálise e transplantados) pmp, o que equivale a um aumento de 1,7% em relação ao ano anterior, ou cerca de 20.000 casos por ano. Já os casos incidentes de falência de rins apresentaram pequena redução em relação aos dois anos anteriores, passando de 378,2 pmp (ou 125.237 novos casos ao ano) em 2015 para 370,2 pmp (ou 124.500 novos casos/ano) em 2017. Essa queda vem depois de 4 anos de aumento progressivo de 2011 a 2015. A taxa de mortalidade ajustada para pacientes em diálise crônica foi de 165 por 1000 pacientes/ano em 2017 (USRDS, 2020).

O relatório anual do registro da Associação Renal Europeia (*ERA*, sigla em inglês), de 2019, apresenta prevalência de pacientes com falência de rins (em diálise crônica e transplantados) de 893 pmp e de incidência de 132 pmp, com maior prevalência do sexo masculino (62%) e mediana de idade de 67,9 anos. A sobrevida global em 5 anos (2010 a 2014) dos pacientes com falência de rins foi de 51,9% (Boenink, 2022). Na América Latina, a prevalência de pacientes em terapia de substituição renal (diálise crônica ou transplante) foi de 866 pmp em 2019, aumento de 6,9% em relação a 2018, sendo Porto Rico o país com a maior prevalência (2.129 pmp) e Nicarágua com a menor, 111pmp. Já a incidência ficou em 168 novos casos pmp ao ano na América Latina em 2019 (Slanh, 2021).

Dados do Inquérito brasileiro de diálise 2019, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), revelam um aumento médio de 5,43% do quantitativo de pacientes em terapia dialítica no Brasil em 2019 em relação ao ano anterior, totalizando cerca de 139.691 pessoas em

diálise crônica. Tanto a prevalência quanto a incidência de pacientes em diálise aumentaram em relação a 2018: de 640 para 665 pmp, no primeiro caso; e de 204 para 218 pmp, no segundo. A região Sudeste é a que concentra a maior prevalência de pacientes em diálise com 763 pmp. Já o estado do Rio de Janeiro ocupa a terceira posição em prevalência estimada (799 pmp) e o sexto lugar em incidência estimada (246 pmp) de pacientes em diálise no país. Finalmente, a taxa de mortalidade bruta anual de pacientes em diálise manteve tendência de leve queda em relação aos anos anteriores, passando para 18,2% - valores iguais a 2016 (Neves, 2020).

Em relação ao perfil epidemiológico de pacientes em diálise no Brasil, estudo com dados da base nacional de pacientes em terapias renais substitutivas mostrou prevalência do sexo masculino e idade média de 53 anos (Cherchiglia, 2010). Resultados similares foram observados por Cunha *et al* (2007) com dados do estado do Rio de Janeiro do período de 1998 a 2002.

A população pediátrica com falência de rins difere em muito da adulta em relação a números absolutos e relativos de prevalência e incidência, assim como as principais causas. Além disso, o acesso ao tratamento para falência de rins é bem mais desigual na população pediátrica, já que cerca de 80% dos pacientes com falência de rins que fazem algum tipo de terapia renal substitutiva moram nos EUA, Europa ou Japão (Harambat, 2021). Na revisão deste autor, as principais causas de falência de rins na faixa pediátrica foram anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (*CAKUT*, sigla em inglês), em cerca de 50 a 60% dos casos, seguidas de glomerulopatias e nefropatias hereditárias. Essa proporção altera quando somente adolescentes são considerados, visto que glomerulopatias passam a ser a causa predominante.

Segundo dados do registro americano NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*) de 1992 a 2001, a mortalidade absoluta de pacientes até 21 anos de idade em diálise foi de 8,3% durante o período do estudo (Weaver, 2017). A principal causa de morte em pacientes com falência de rins, tanto adultos quanto pediátricos, é a doença cardiovascular.

A incidência mundial de novos casos de crianças em terapia de substituição renal aumentou até por volta do início dos anos 2000, quando então houve uma estabilização e, hoje em dia, varia de 5 a 10 pmpp por ano, com tendência a pequena queda dependendo do país, como nos EUA. A prevalência de crianças e adolescentes em alguma terapia de substituição renal é relativamente estável nos últimos anos. Na França, por exemplo, em 2018 era cerca de 56 pmpp, na Austrália e Nova Zelândia 50 pmpp em 2006 e na Europa, 53 pmpp em 2019.

Nos EUA, foram 1173 novos casos de pacientes com falência de rins em terapia substitutiva renal (diálise crônica ou transplante) na faixa etária até 21 anos em 2019, o que equivale a 0,94%

dos casos incidentes daquele ano, contando todas as idades. Entre os menores de 22 anos, as faixas etárias de 18 a 21 anos e de 5 a 9 anos apresentaram a maior e menor taxa de incidência, respectivamente, com 25,6 e 5,2 novos casos ao ano pmpp. Já os casos prevalentes de pacientes até 21 anos com falência de rins somaram 8959 (ou 98,7 pmpp), cerca de 1,2% entre todas as faixas etárias.

Por fim, a sobrevida em 5 anos de pacientes até 19 anos de idade em diálise foi 90% na Europa em 2019. Na Austrália e Nova Zelândia, a sobrevida em 10 anos foi de 79%, considerando o período de 1963 a 2000 (Hambarat, 2021; Boenink, 2022). Nos EUA, entre os anos de 2008 a 2012, a probabilidade sobrevivência em 5 anos foi de 0,91 naqueles com até 21 anos de idade, sendo a pior sobrevida nos menores de 5 anos (0,83) (USRDS, 2020).

No Brasil, há poucos trabalhos sobre prevalência e incidência de falência de rins na faixa etária pediátrica. O censo 2019 da SBN mostrou que pacientes abaixo de 19 anos representavam 1,2% dos pacientes em diálise crônica no país. No estudo de Cherchiglia *et al* (2010), crianças e adolescentes abaixo de 19 anos representavam 4% dos pacientes incidentes em terapia dialítica crônica no país, com 3427 novos casos no período de 2000 a 2004.

Nogueira *et al* (2011) reportaram prevalência de 23,4 casos de pacientes menores de 18 anos em diálise crônica ou transplantados no estado de São Paulo em 2008. Os autores atribuem a baixa prevalência, quando comparada a dados internacionais, a uma possível subnotificação. Neste estudo, a principal causa de falência de rins foi a malformação de rins e trato urinário, seguindo tendência internacional. Houve predomínio do sexo masculino (53,5%) e da faixa etária de 10 a 15 anos.

Em estudo transversal brasileiro com dados de centros de diálise com representatividade nacional, Konstantyner *et al* (2015) mostraram prevalência de crianças e adolescentes até 18 anos em terapia dialítica crônica de 20 casos por milhão de população com idade relacionada e taxa de incidência de 6,6 por milhão de população com idade relacionada no ano de 2012. A idade média foi 12,5 anos com maior prevalência de pretos e pardos somados (11,5% e 42,4% respectivamente). Um dado que chama a atenção neste estudo é a falência de rins ser de causa desconhecida na maioria dos casos (32,3%) seguida de anomalias congênitas do trato urinário com 25,8%.

### **2.1.2 Transplante renal**

O transplante renal constitui a modalidade de terapia de substituição renal mais prevalente (72,8%) entre os pacientes com falência de rins até 21 anos de idade nos Estados Unidos segundo dados da USRDS (*United States Renal Data System*) de 2017, com 71,8pmpp. Na Europa, essa

prevalência foi um pouco maior (78%) em pacientes até 19 anos com falência de rins em algum tipo de terapia de substituição renal, de acordo com o registro da ERA (*European Renal Association*) de 2019. A sobrevida em 5 anos de crianças e adolescentes transplantadas renais foi muito semelhante em ambos os registros (98% e 97%, respectivamente), a melhor dentre todas as faixas etárias.

Crianças e adolescentes têm, na maioria dos países, políticas de priorização na alocação de rins de doadores falecidos, o que se reflete em maiores taxas de transplantação nesta faixa etária. Relatório do USRDS referente a 2017 mostra taxa de transplante renal não ajustada de 35,8 por 100 pacientes em diálise-ano na faixa etária de 0 a 21 anos (a maior dentre todas as faixas etárias). Segundo Sypek *et al* (2020), com dados do registro nacional de Austrália e Nova Zelândia (ANZDATA – *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*) do período de 1989 a 2018, pacientes até 18 anos em lista de espera para transplante renal com doador falecido também apresentavam taxa de transplantação maior do que adultos, além de menor tempo em fila (mediana de 372 dias em menores de 18 anos contra 832 dias para adultos de espera para o transplante com doador falecido após o início de diálise no ano de 2018). A sobrevida em 5 anos dos que receberam transplantes com idade até 18 anos subiu de 94% para 99% no mesmo período.

## 2.2 COMPARAÇÃO ENTRE TERAPIA DIALÍTICA CRÔNICA COM O TRANSPLANTE RENAL

Já se demonstrou que o transplante renal é a modalidade de terapia de substituição renal com melhor sobrevida, tanto em adultos como em crianças e adolescentes, em diversos registros populacionais longitudinais. Registro europeu de 2019 (Boenink, 2022) mostra que a probabilidade de sobrevida não ajustada em 5 anos (2010-14) de pacientes de todas as idades foi de 42,3% naqueles em diálise e de 95,1 a 92,3% nos transplantados. Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade em pacientes em diálise crônica e transplantados foi de 165 e 29 por 1000 pacientes-ano, respectivamente, no ano de 2017 (USRDS, 2020). Na faixa etária até 18 anos, a taxa de mortalidade em transplantados foi de 13,1 por 1000 pacientes-ano e de 17,6 nos pacientes em lista de espera, entre 1990 e 2003 (Gillen, 2008).

Wolfe *et al*, em estudo retrospectivo de 1999, analisaram dados extraídos do sistema de dados renais dos Estados Unidos (USRDS) do período de 1991 a 1997, com objetivo de comparar a sobrevida de transplantados de doador falecido com a de não transplantados. Foi observado que a taxa anual de mortes a cada 100 pacientes/ano era 1,7 e 4,2 vezes maior em pacientes em lista de transplantes e em pacientes em diálise em geral, respectivamente, do que a de transplantados

com rim de doador falecido. Na faixa etária até 19 anos, o risco relativo de morte em 18 meses foi 67% menor nos transplantados renais quando comparado aos não transplantados. Além disso, os pacientes submetidos a transplante renal antes dos 19 anos de idade apresentaram expectativa de viver 13 anos a mais do que seus pares em lista de espera.

As vantagens do transplante renal sobre a diálise crônica vão além do ganho em sobrevida e refletem-se também na qualidade de vida e no desenvolvimento neuropsicomotor, no caso de crianças e adolescentes. No pós-transplante, observam-se, por exemplo, atenuação do déficit pondero-estatural (Hillesheim, 2016), melhora da percepção da qualidade de vida (Rotella, 2020) e redução do risco de doença (e mortalidade) cardiovascular (Foster, 2011).

Em termos de custo-efetividade, Axelrod *et al* (2018) demonstraram que o gasto em 10 anos com paciente em diálise é superior ao de um transplante, sendo essa vantagem mais evidente no transplante renal com doador vivo. Ainda que o custo (absoluto) com transplante renal com doador falecido possa ser equivalente ao de diálise crônica, o transplante tem uma relação custo-efetividade muito melhor haja vista o aumento em sobrevida em 50% no paciente transplantado. Em 10 anos, o gasto por ano de vida ajustado à qualidade (QALY, sigla em inglês) de diálise crônica, transplante renal com doador vivo, transplante renal com doador falecido foram respectivamente: U\$72.476, U\$39.939 e U\$49.017-63.531. A melhor relação custo-efetividade do transplante sobre diálise crônica também foi observada por Bongiovanni *et al* (2016), Whiting *et al* (2004) e Silva *et al* (2016).

### 2.3 FINANCIAMENTO DO TRANSPLANTE RENAL NO BRASIL E NO MUNDO

O sistema de saúde no mundo segue, normalmente, uma das três opções em relação a financiamento: privado, público ou misto. Em todos os tipos, eventualmente, o paciente pode ter algum tipo de gasto, inteiro ou compartilhado, em relação ao seu tratamento de saúde, (Pontoriero, 2007). Os gastos com o transplante renal seguem a lógica da organização do sistema de saúde de cada país, porém geralmente com regras específicas que norteiam a cobertura financeira do transplante (Tabela 1).

**Tabela 1 - Financiamento do transplante renal no mundo**

<b>País</b>	<b>Modelo de Sistema de Saúde</b>	<b>Financiamento do Transplante Renal</b>	<b>Cobertura</b>
Estados Unidos (EUA) <sup>1</sup>	Privado	Misto: coparticipação através de subsídio do Governo ( <i>Medicare</i> ) e/ou complemento por plano de saúde privado	Cirurgia, medicações imunossupressoras
Espanha <sup>2</sup>	Público e Universal	Público – sem cobrança do receptor	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações, transporte; cobertura a não-residentes e imigrantes
Suécia, Canadá, Itália <sup>3,4,5</sup>	Público e Universal	Público – sem cobrança do receptor	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações
França <sup>6</sup>	Misto	Público – sem cobrança do receptor	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações  (uso de planos de saúde para coberturas de amenidades, ex. quartos particulares em internações)
Alemanha <sup>7</sup>	Misto (85% seguridade social / 15% plano de saúde privado)	Público – sem cobrança do receptor	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações
China <sup>8,9</sup>	Público	Misto: coparticipação (receptor pode arcar com até 25% dos gastos)	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações
Japão <sup>10</sup>	Público (seguros de saúde de instituições sem fins lucrativos, subsidiadas pelo governo e/ou empregadores)	Público – sem cobrança do receptor	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações
Tailândia <sup>11</sup>	Misto	Público – sem cobrança do receptor	Cirurgia, internações
Bangladesh <sup>11</sup>	Misto	Privado – todo custo é cobrado do receptor	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações
Ruanda, Camarões, Sudão, Tunísia e Zâmbia <sup>12</sup>	Misto	Misto – governo e plano de saúde	Cirurgia, medicações imunossupressoras, internações

<sup>1</sup>Hirth, 2007; <sup>2</sup>Luño, 2007; <sup>3</sup>Wikström, 2007; <sup>4</sup>Manns, 2007; <sup>5</sup>Pontoriero, 2007; <sup>6</sup>Durand-Zaleski, 2007; <sup>7</sup>Kleophas, 2007; <sup>8</sup>Chen, 2020; <sup>9</sup>Zhang, 2020; <sup>10</sup>Fukuhara, 2007; <sup>11</sup>Tang, 2020; <sup>12</sup>Muller, 2016

Fonte: Hirth, 2007; Luño, 2007; Wikström, 2007; Manns, 2007; Pontoriero, 2007; Durand-Zaleski, 2007; Kleophas, 2007; Chen, 2020; Zhang, 2020; Fukuhara, 2007; Tang, 2020; Muller, 2016. Elaboração da autora, 2023.



No Brasil, cerca de 92% dos transplantes renais realizados no país são pelo Sistema Único de Saúde (SUS) que arca com as despesas da cirurgia, internações e medicações imunossupressoras de manutenção. Isso torna o Brasil o país com maior cobertura pública de transplantes renais no mundo (Marinho, 2007).

Na primeira fase de transplantes renais no Brasil, entre 1964 e 1987, o financiamento do transplante advinha basicamente do hospital onde a cirurgia era realizada, pois não havia regulamentação pelo Ministério da Saúde naquela época. Na segunda fase da história dos transplantes renais no país, a fase romântica (de 1987 a 1997), o Ministério da Saúde passa a regulamentar o financiamento dos procedimentos relacionados ao transplante renal através da criação dos seguintes programas: Sistema Integrado do Paciente Renal Crônico e Transplantado (SIRC-TRANS) em 1987 e Sistema Integrado de Paciente de Alta Complexidade (SIPAC-Rim) em 1993. É na terceira fase ou fase profissional dos transplantes renais (que se inicia em 1997), que o financiamento de todos os custos relacionados aos transplantes (da captação e alocação de órgãos à cirurgia de transplante, incluindo medicações de manutenção) passam a ser cobertos pelo Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC), ligado ao Ministério da Saúde, em 1998. Desde então, os últimos reajustes na tabela de procedimentos do SUS em relação ao ressarcimento do transplante renal ocorreram no ano de 2012 (Garcia, 2015; Garcia, 2021).

Os beneficiários de planos de saúde privados no país têm direito à cobertura do transplante renal pela operadora do seguro de saúde, à medida que o plano contratado incluía assistência hospitalar, segundo a resolução do Conselho Nacional de Saúde Suplementar (CONSU) nº 12 de 1998 da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), atualizada pela resolução normativa nº 456 de 2021. À exceção do custo com medicações de manutenção, despesas com a cirurgia de transplante (com doador vivo ou falecido), internações e medicações usadas durante internações devem ser inteiramente cobertas pelas seguradoras (ANS, 1998; ANS, 2021).

Segundo dados da ANS de dezembro de 2021 (ANS, 2022), 48.932.711 pessoas são beneficiárias de planos de saúde de assistência médica no país, o equivalente a cerca de 22,8% da população brasileira estimada para 2021 pelo IBGE (IBGE, 2022). Os gastos com o transplante renal dos usuários de operadora de saúde privada que se submetem ao transplante em hospitais públicos são ressarcidos pelo plano de saúde ao SUS. Segundo Souza (2016), o número de transplantes renais com doador falecido realizados com beneficiários de planos de saúde no Brasil em 2013, e ressarcidos aos SUS, foi de 1788 (37,7% do total de transplantes renais realizados naquele ano no país).

## 2.4 O SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES

No Brasil, o transplante de órgãos e tecidos, é organizado pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT), seja realizado em hospitais públicos ou privados. Criado a partir da Lei nº 9434 que “dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências” (Brasil, 1997, n.p.) e do Decreto de Lei nº 2268, ambos de 1997 (Brasil, 1997), o SNT é composto por vários órgãos vinculados ao Ministério da Saúde (MS), tanto no nível federal quanto no estadual, e é responsável pelo “processo de doação, retirada, distribuição e transplante de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano, para finalidades terapêuticas” (Brasil, 2017, n.p.).

No MS, as ações do SNT são exercidas pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT), que faz a gestão do programa, e pela Central Nacional de Transplantes (CNT), responsável por sua execução. A CGSNT recebe o apoio técnico das Câmaras Nacionais Técnicas (CNTs) e do Grupo de Assessoramento Estratégico (GAE).

O SNT se articula em todos os estados e no Distrito Federal através das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs), também conhecidas como Centrais Estaduais de Transplantes. Os órgãos de doadores falecidos são ofertados inicialmente em nível estadual e, caso não haja receptores elegíveis naquele estado, a oferta é feita à nível nacional. A coordenação da alocação e oferta de órgãos interestaduais é intermediada pelas CNCDOs macrorregionais. Existem 5 CNCDOs macrorregionais: Região I - Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná; Região II - Rio de Janeiro, Minas Gerais e Espírito Santo; Região III - Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Distrito Federal, Tocantins, Amazonas, Pará, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá e São Paulo; Região IV - Bahia, Sergipe, Alagoas, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Ceará, Maranhão e Piauí.

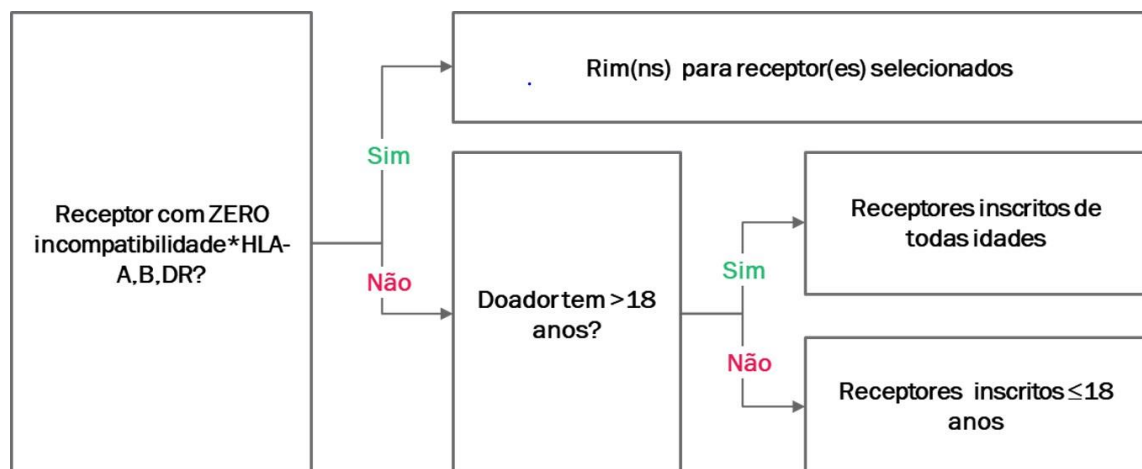
No Brasil, não é permitida a venda ou tráfico de órgãos. A doação de órgãos deve ser voluntária e só ocorre mediante autorização dos familiares do potencial doador, ou seja, o desejo da família prevalece sobre o do doador. A captação de órgãos é realizada após a morte encefálica ser confirmada por duas avaliações clínicas por médicos diferentes em tempos distintos, teste de apneia e exame complementar que comprove a ausência de atividade encefálica (CFM, 2017). A captação de órgãos de doadores falecidos é articulada localmente pelas Organizações de Procura de Órgãos (OPOS) e Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTTs) vinculadas às CNCDOs estaduais.

O candidato ao transplante renal deve ser inscrito na lista de espera única nacional pelo

centro transplantador responsável pelo seu atendimento, compondo assim o Cadastro Técnico Único (CTU). Se o candidato a transplante renal for considerado juridicamente incapaz, como é o caso de crianças e adolescentes menores de 18 anos, o responsável legal poderá dar o consentimento para a realização do transplante. É permitida somente uma inscrição por candidato, de modo que o paciente inscrito não pode estar em lista de espera em mais de um estado.

Quando há oferta de rins de um doador com morte encefálica, a formação da lista inicial de potenciais receptores segue o algoritmo de alocação feita por “identidade no sistema [de tipagem sanguínea] ABO e por exame de histocompatibilidade, avaliadas as incompatibilidades no sistema HLA entre doador e receptor” (Brasil, 2017, n.p.). Para efeito de classificação (e pontuação extra), são considerados o número de incompatibilidades do sistema HLA (*Human Leucocyte Antigen* - Complexo de Histocompatibilidade Maior) entre receptor e doador, o tempo de espera, presença de hipersensibilização [PRA (*Panel Reactive Antibody* – Reatividade a Anticorpo do Painel) - acima de 50%], idade menor que 18 anos, presença de diabetes mellitus, transplante renal combinado com outros órgãos e nefrectomia para doação de rim para transplante intervivos (Figura 1 e Tabela 2). Candidatos com mais pontos ascendem na classificação. Cada doador falecido tem o potencial de doar os dois rins para dois receptores elegíveis diferentes, exceto no caso de doadores de baixo peso (até 15kg), onde os dois rins são retirados em bloco e podem ser ofertados a um único receptor. A cada oferta de rim de doador falecido é gerada uma lista com 10 receptores elegíveis cadastrados no CTU do estado onde a retirada do órgão foi realizada.

**Figura 1** - Algoritmo de alocação de rins de doador falecido



Fonte: Própria autora, 2023.

**Tabela 2** - Algoritmo de alocação de rins de doador falecido: pontuação para ranqueamento

	<b>0 incompatibilidade</b> (= <i>mismatch</i> )	<b>1 incompatibilidade</b> (= <i>mismatch</i> )	<b>2 incompatibilidades</b> (= <i>mismatch</i> )
HLA-DR	10	5	0
HLA-B	4	2	0
HLA-A	1	0,5	0

**Pontuação extra:**

**Doação previa de rim ou receptor de transplante de outro órgão (10 pontos); Tempo de espera: 1 ponto para o primeiro ano; 0,5 ponto para cada ano subsequente (até máximo de 5 pontos); PRA>80% (*Panel Reactive Antibody* = Avaliação de Reatividade contra o Painel): 4 pontos; PRA 50-79% (*Panel Reactive Antibody* = Avaliação de Reatividade contra o Painel): 2 pontos; <18 anos de idade: 4 pontos; diabetes mellitus: 3 pontos**

Fonte: Própria autora, 2023.

São elegíveis para inscrição no CTU, os brasileiros natos ou naturalizados e estrangeiros residentes permanentes portadores de falência dos rins “realizando alguma das modalidades de terapia renal substitutiva (...); apresentem depuração da creatinina endógena menor que 10 ml/min/m<sup>2</sup> (...); tenham idade inferior a 18 anos e apresentem depuração da creatinina endógena menor que 15 mL/min/m<sup>2</sup> (...); sejam diabéticos em tratamento conservador e apresentem depuração da creatinina endógena menor que 15 mL/min/m<sup>2</sup>(...)” (Brasil, 2009, p. 77). Desta forma, é facultada aos candidatos com depuração endógena de creatinina menor que 15mL/min/m<sup>2</sup> menores de 18 anos ou diabéticos a possibilidade de transplante preemptivo, ou seja, antes de iniciar algum método dialítico crônico.

De acordo com a Portaria nº 2600 de 2009 (Brasil, 2009, n.p.), “todos os potenciais receptores com indicação de transplante deverão estar inscritos no CTU, ainda que seu plano de tratamento seja transplante com doador vivo”. Esta portaria também implementou o regime de prioridade de alocação de rins de doadores falecidos com até 18anos para receptores com idade até 18 anos. Por fim, candidatos ao transplante renal que apresentem falência total de acesso para a realização de terapia dialítica podem ser inscritos como priorizados no SNT. Isso lhes garante a primeira posição na lista de receptores quando há oferta de rim com identidade de tipagem sanguínea ABO entre doador e receptor priorizado. Com isso o tempo em lista de espera é substancialmente reduzido pois basicamente depende da oferta de um rim compatível. A priorização em lista é assegurada por 30 dias.

## 2.5 ORGANIZAÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

O estado do Rio de Janeiro foi pioneiro no transplante renal no Brasil. Em 1964, no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, foi realizado o primeiro transplante renal do país, onde um jovem de 18 anos recebeu um rim de uma criança de 9 meses. O transplante, apesar de malsucedido (houve perda do enxerto renal por rejeição aguda e óbito do paciente em 8 dias) foi um marco na história do transplante de órgãos no país (Moura-Neto, 2016).

Mais uma vez, na década de 80, o Rio de Janeiro se destaca no cenário nacional de transplante de órgãos com a instituição do Programa Integrado de Transplantes de Órgãos (PITO) que funcionou de 1987 a 1991. No ano seguinte, inaugura-se o Programa Rio Transplante subordinado à Secretaria Estadual de Saúde (SES) e, em 2004, a CNCDO do Rio de Janeiro. O atual Programa Estadual de Transplantes (PET) foi instituído em 2010 e, desde 2012, está sob cogestão administrativa da SES (através da Subsecretaria de Gestão de Atenção Integral à Saúde - SGAIS) e da Fundação Estadual de Saúde (FES) (PET, 2022).

O Rio de Janeiro conta com 30 centros transplantadores, sendo 6 dedicados ao transplante renal pediátrico com equipe de nefrologistas pediátricos, e 16 equipes de transplante de órgãos que podem atuar em mais de um centro. Os centros transplantadores que não contam com equipe de nefrologia pediátrica podem realizar transplantes renais de adolescentes, aumentando a rede de centros que atendem a população com falência de rins até 18 anos de idade.

Das 6 unidades hospitalares com equipe de nefrologia pediátrica que realizam transplante renal pediátrico no estado, três fazem parte do SUS. Ao passo que dos 7 centros que realizam transplante renal de adolescentes e não contam com nefrologistas pediátricos na equipe, 3 fazem parte do SUS.

A realização dos exames de histocompatibilidade HLA, essenciais para o transplante renal, é centralizada em um único laboratório (público) para todos os candidatos a transplante de órgãos no estado e localiza-se no município do Rio de Janeiro. Até 2022, os resultados de tipagem HLA eram fornecidos em baixa resolução e referentes aos *loci* A, B e DR.

Após a inscrição no CTU pelo centro transplantador, o candidato a transplante de rim recebe um número identificador, o registro geral da central de transplantes (RGCT), e deve colher amostra de sangue para o exame de tipagem HLA no laboratório de referência do estado para estar ativo na lista de transplantes. A cada 3 meses ou após episódios de transfusão sanguínea, o candidato deve retornar ao laboratório para renovação de coleta de sangue para o exame de PRA (painel de reatividade contra anticorpos).

Quando há um doador de rins em potencial, o PET faz contato com todos os centros transplantadores e apresenta o caso com a história clínica e exames laboratoriais. Caso o centro aceite, os candidatos a transplante renal inscritos pelos centros que aceitaram o caso são então considerados para a criação da lista de 10 receptores possíveis para aquele doador. O ranqueamento para a formação dessa lista, ou seja, a ordem do primeiro ao décimo possível receptor segue a pontuação do SNT.

Após a geração dessa lista, o laboratório de referência faz o exame de prova cruzada entre amostra de sangue do doador e de cada receptor para identificar os receptores compatíveis com o doador. É então gerada uma nova lista, que mantém o ranqueamento da primeira, e aponta os candidatos compatíveis e não compatíveis. Os que são compatíveis são contactados pelo centro transplantador e passam por avaliação clínico-laboratorial. Aqueles que se encontram em boas condições de saúde são classificados como aptos. Os rins do doador falecido vão então para os primeiros receptores aptos da lista.

A legislação estadual referente ao transplante de órgãos segue à portaria de consolidação nº 4, sem itens adicionais.

## 2.6 IMPACTO DO TEMPO EM LISTA DE ESPERA NO PORTADOR DE FALÊNCIA DE RINS

O tempo em lista de espera para o transplante renal tem impacto direto na sobrevida de pacientes adultos e pediátricos transplantados. A explicação biológica mais aceita seria a de que quanto maior o tempo em lista de espera, mais o paciente estaria exposto aos fatores de risco prejudiciais à saúde decorrentes da falência de rins, como aumento do risco cardiovascular, o que levaria a uma redução da sobrevida (Meier-Kriesche, 2000). No entanto, a literatura não é unânime neste quesito e alguns estudos não encontram essa associação negativa clara do tempo em lista de espera com a sobrevida.

Meier-Kriesche *et al* (2000) e Lee *et al* (2019) encontraram associação positiva e dose-dependente entre tempo em lista de espera e risco relativo de morte. Já Gill *et al* (2005), apesar de acharem associação entre o tempo em lista e o aumento do risco relativo de morte em comparação aos transplantados, a relação de dose-dependência só foi evidenciada nos primeiros 12 meses após a cirurgia, sendo clara a diferença de sobrevida nos grupos de pacientes com diferentes tempos em lista de espera somente nos primeiros 6 meses pós-transplante.

O tempo em lista de espera também mostra impacto negativo no desfecho do transplante renal segundo Meier-Kriesche *et al* (2002). A sobrevida do enxerto em 5 e 10 anos foi menor nos

transplantados tanto com doador falecido como vivo que haviam ficado 2 anos em diálise quando comparados aos que ficaram 6 meses, sendo o melhor resultado para aqueles que transplantaram preemptivamente. A sobrevida do enxerto foi gradativamente menor à medida que o paciente permanecia mais tempo em lista de espera, tanto para transplante com doador falecido quanto vivo. Em estudo com pacientes de 2 a 29 anos na Austrália e Nova Zelândia, Kennedy *et al* (2009) identificaram uma redução de até 20% no risco de perda do enxerto em adolescentes que permaneceram em diálise menos de 6 meses antes do transplante quando comparado aos transplantados da mesma idade submetidos a tratamento dialítico crônico 6 meses ou mais.

## 2.7 FATORES QUE IMPACTAM NO TEMPO DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE RENAL

O processo de transplante renal envolve a referência do paciente com falência de rins a um centro transplantador, o preparo e a avaliação pré-transplante e o tempo em lista de espera até a realização do transplante propriamente dito. Vários são os aspectos que podem interferir positiva ou negativamente em cada uma das etapas deste processo. Além disso, o tempo em lista de espera depende da quantidade de rins ofertados em relação ao número de pessoas listadas. A seguir, serão apresentadas as características mais discutidas na literatura que têm impacto no tempo em lista de espera até o transplante renal com doador falecido.

### 2.7.1 Fatores relacionados ao doador

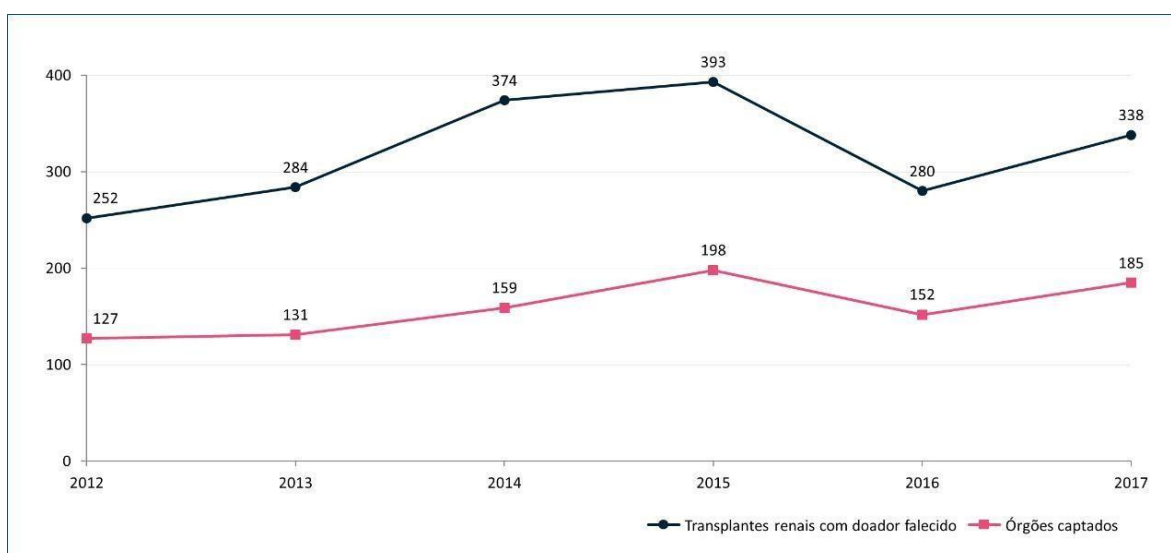
Um dos fatores que mais impactam no tempo em lista de espera para transplante de rins é a oferta de órgãos de doadores falecidos, pois a quantidade de doadores efetivos é muito menor do que a de pacientes em lista de espera. No ano de 2019, houve registro de 1.349.802 óbitos no país e somente 3768 doadores de órgãos efetivos, tendo sido realizados 5210 transplantes renais com doador falecido - 41,3% da necessidade estimada (Abto, 2019). Há várias razões para o número de doadores de órgãos efetivos ser tão menor que o de óbitos, como falta de condições clínicas do potencial doador, recusa familiar para doação do órgão, e dificuldade de captação e distribuição dos órgãos. Causas externas e neurológicas estão entre as principais causas de morte que possibilitam as condições clínicas ideais para que um potencial doador falecido de órgãos se torne efetivo. No ano de 2019, elas corresponderam a 10,5% e 3,3%, respectivamente, do total de óbitos no Brasil.

Oliveira *et al* (2016) exploraram a relação do número de óbitos decorrentes de violência e o de transplantes de órgãos no Brasil, nos anos de 1995 a 2012. Apesar de terem encontrado um

aumento progressivo no número de mortes violentas e no de transplantes de órgãos, ressaltaram a importância da implementação e articulação da rede de transplantes coordenada pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT) como essencial para viabilizar esse aumento de transplantes com doadores falecidos.

Dados do Programa Estadual de Transplantes do Rio de Janeiro, de 2012 a 2017, mostram uma tendência temporal no aumento (exceto pelo ano de 2016 que mostra uma queda) do número de doadores falecidos e do número de transplantes renais com doador falecido (PET, 2022) (Figura 2).

**Figura 2** - Número de doadores e de transplantes renais com doador falecido no estado do Rio de Janeiro, período de 2012 a 2017, segundo dados do Programa Estadual de Transplantes (PET)



Fonte: PET, 2022. Elaboração da autora, 2023.

## 2.7.2 Fatores relacionados ao receptor

### 2.7.2.1 Fatores clínicos e demográficos

#### 2.7.2.1.1 Raça/Cor

Disparidades raciais no acesso ao transplante renal têm sido largamente discutidas na literatura e apontam que pretos são menos frequentemente transplantados quando comparados a brancos. Patzer *et al* (2012) investigaram o impacto de raça/cor e status socioeconômico no acesso ao transplante renal em estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos (EUA) a partir de dados secundários de registro nacional (USRDS), de 2000 a 2009, com 8452 pacientes até 21 anos de



idade com falência de rins, dos quais 2747 haviam recebido transplante renal com doador falecido. Eles identificaram que pretos menores de 18 anos em lista de espera tinham taxa de transplantação menor do que brancos, mesmo após análise ajustada para características socioeconômicas, clínicas e demográficas (razão de riscos 0,89 – IC 95% 0,80-0,99). Essa diferença entre pretos e brancos foi maior na faixa etária de 18 a 21 anos (razão de riscos 0,61 – IC 95% 0,49-0,76).

Amaral *et al* (2012), usando a mesma base de dados do USRDS, encontraram que pretos e hispânicos menores de 18 anos com falência de rins apresentavam tempo maior na lista de espera de transplante renal do que brancos antes de 2005, ano que marca a mudança na política de alocação de rins nos EUA, priorizando a oferta de rins de doadores falecidos menores de 35 anos para candidatos pediátricos menores de 18 anos. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa após 2005.

Em estudo retrospectivo de Ku *et al* (2020) com população adulta (>18 anos) que começou terapia dialítica entre 2004 e 2014 nos EUA, foi verificado que pretos e hispânicos apresentavam um risco menor do que brancos de receber transplante de doador falecido até 4 anos após o início da diálise. Essa diferença desaparecia após 4 a 5 anos do início de diálise.

No Brasil, Marinho *et al* (2012) abordaram a questão de raça/cor e transplante de órgãos. Ao examinar dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2008, os autores identificaram que, apesar de brancos representarem 48,2% dos portadores de falência de rins declarada por profissional de saúde, eles compreendiam 69% dos receptores de transplante renal. Interessante notar a ausência de indígenas entre os receptores de rim, mesmo sendo 0,5% dos portadores de falência de rins. Machado *et al* (2011) também encontraram predomínio de brancos (50,3%) sobre pretos (17,8%) e pardos (31,3%) na realização do transplante renal quando analisada a lista de espera de adultos (>18 anos) inscritos no Cadastro Técnico Único (CTU) de transplantes de Minas Gerais entre os anos de 2000 e 2004. Estudo transversal com dados da lista de espera de transplante renal do estado de São Paulo referentes aos anos de 2009 a 2015 encontrou 63,1% de brancos, 22,7% de pardos, 12,3% de pretos e 1,9% de amarelos entre os 12415 inscritos no período (Batista, 2017).

#### 2.7.2.1.2 Sexo

Pessoas do sexo feminino também têm sido associadas com menor transplantabilidade, ou seja, são menos frequentemente inseridas em listas de espera para transplante renal e transplantam menos uma vez listadas. Esse fenômeno é observado em adultos, mas menos estudado na população pediátrica. Oniscu *et al* (2003) observaram que mulheres adultas tinham uma

probabilidade quase 20% menor do que homens de serem listadas para transplante renal. Já Machado *et al* (2011), com dados do estado de Minas Gerais, encontraram que a proporção de mulheres no grupo de transplantados era menor do que a no grupo em lista de espera (39,7% e 43,4%, respectivamente).

Ku *et al* (2017) e Kennedy *et al* (2006) identificaram a predominância do sexo masculino entre crianças e adolescentes em terapia dialítica, porém sem mostrar dados de pacientes listados ou transplantados. Já Pratzler *et al* (2012), em estudo com população até 21 anos de idade, encontraram frequências relativamente similares do sexo feminino nos grupos de pacientes em diálise crônica, em lista de espera para transplante renal e transplantados renais com doador falecido (44,3%, 43,5%, 44,5%, respectivamente).

#### 2.7.2.1.3 Idade

O aumento da idade na população adulta candidata ao transplante renal tem impacto negativo na probabilidade de se obter um transplante de doador falecido, desde o referenciamento do paciente para avaliação pré-transplante até o tempo em lista propriamente dito (Schold, 2011).

Já na população pediátrica, ocorre o inverso: quanto menor a idade, menor a chance de transplantar (Alexander, 2012; Nogueira, 2016). Muitos estudos, com foco no preparo pré-transplante até a inscrição em fila de espera, exploram a influência do baixo peso (<15kg) do paciente com falência de rins para a realização e o sucesso (a longo prazo) do transplante renal (Chavers, 2007; Chiodini, 2018; Feltran, 2020).

#### 2.7.2.1.4 Distância entre o local de moradia do paciente listado e o centro transplantador

A distância entre a residência do candidato a transplante renal pode ser uma barreira para o acesso ao transplante à medida que pode dificultar ou retardar o preparo pré-transplante (ONISCU, 2003). Já o impacto desta distância na probabilidade de transplantar uma vez estando na lista de espera ainda é pouco estudado e tem resultados conflitantes na literatura.

Cao *et al* (2017) não encontraram associação entre distância do local de moradia do candidato até o centro transplantador e probabilidade de transplantar em população pediátrica até 18 anos em lista de espera. No entanto, observou maior risco de mortalidade quanto maior a distância da residência ao centro transplantador. Tonelli *et al* (2009) em estudos com população adulta dos EUA também não encontraram associação entre distância da residência do paciente e o centro transplantador e probabilidade de transplantar entre os listados para transplante de doador

falecido. Por outro lado, Samuel *et al* (2012) encontraram que pacientes até 18 anos residentes a maiores distâncias de centros transplantadores tinham menor probabilidade transplantar. No entanto, ao analisar o desfecho de transplante renal, este estudo não separou a população em terapia dialítica da população efetivamente listada para transplante.

#### 2.7.2.1.5 Doença de Base (causa da falência de rins)

A causa da falência de rins difere muito em adultos e crianças como explicado anteriormente. Vale relembrar que na faixa etária pediátrica as malformações congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT, sigla em inglês) constituem a principal causa. Assim como a questão da distância entre a moradia do candidato e o centro transplantador, a doença de base do candidato também tem sido mais explorada na literatura em relação ao acesso ao transplante, particularmente no que diz respeito à listagem para transplante de doador falecido.

Hogan *et al* (2014) identificaram que candidatos até 18 anos tinham menos chance de serem listados nos primeiros 6 meses após início de diálise se a doença de base tinha risco de recorrência no pós-transplante. Estudo escocês com população adulta mostrou menor probabilidade de transplante nos candidatos listados cuja causa da falência de rins era doença multissistêmica (ONISCU, 2003).

#### 2.7.2.1.6 Tipagem Sanguínea ABO

A tipagem sanguínea ABO tem sido identificada como fator associado a maior tempo em lista de espera para transplante renal com doador falecido para a população adulta e pediátrica (Ryu, 2018). Pessoas em lista de espera com tipagem sanguínea O apresentam menor chance de obter um transplante renal com doador falecido quando comparadas a todos os outros tipos sanguíneos (Lee, 2019). O maior tempo mediano em lista de espera foi associado à tipagem O (65,3 meses), enquanto o menor tempo ao tipo AB (14,5 meses), segundo estudo de Tafulo *et al* (2016) com 1020 pacientes listados para transplante renal de um único centro em Portugal. Por fim, Glander *et al* (2001) mostraram que pacientes listados do tipo O tinham mais risco de morrer do que pacientes não-O (13,1% X 9,6%, respectivamente) antes do transplante devido ao maior tempo em lista de espera.

#### 2.7.2.1.7 Human Leucocyte Antigens (HLA)

As moléculas de HLA (*Human Leucocyte Antigens*, da sigla em inglês) são proteínas

pertencentes ao complexo de histocompatibilidade maior (MHC, da sigla em inglês) expressas nas membranas das células, sendo responsáveis pelo reconhecimento do *self* e *non-self*, ou seja, do que é próprio do indivíduo ou não. A descoberta de sua existência e o seu papel nas rejeições hiperagudas pós-transplantes (imediatas) mudaram a história do transplante renal. A partir de então, foram desenvolvidas estratégias de alocação de rins de doadores falecidos que partem de compatibilidade HLA entre doador e receptor e imunossupressão que vise à não formação de anticorpos contra o enxerto.

As moléculas de HLA são classificadas em tipo I, tipo II e tipo III. A função das moléculas de HLA classe I e II é apresentar antígenos (peptídeos) aos linfócitos T CD4+ e CD8+, respectivamente. As moléculas de HLA classe I (HLA-A, B e C) estão presentes em praticamente todas as células nucleadas no organismo. Já as moléculas de HLA classe II (HLA-DR, DQ e DP) estão presentes em células apresentadoras de antígenos (por exemplo, células dendríticas e linfócitos B). As moléculas de HLA classe III não estão envolvidas com a compatibilidade de tecidos (Monte, 2004). Os *loci* mais comumente avaliados no transplante renal são os HLA-A, B e DR.

A incompatibilidade HLA (ou *mismatch*) refere-se quando o antígeno HLA está presente no doador e ausente no receptor, o que leva à produção de anticorpos no receptor contra o antígeno do doador não reconhecido como *self*. A presença de incompatibilidades HLA está associada à falência do enxerto e maior tempo em lista de espera de forma gradativa: quanto maior o número de incompatibilidades HLA, maior a probabilidade de rejeição e perda do enxerto renal, e maior o tempo em lista de espera (Kim, 2021). A presença de homozigose em um ou mais *loci* HLA ou fenótipos de HLA mais raros podem estar associados a maior tempo em lista de espera (Favoino, 2004).

#### 2.7.2.1.8 Panel Reactive Antibody (PRA)

PRA, ou avaliação de reatividade contra o painel, refere-se à porcentagem de reação positiva de anticorpos pré-formados do receptor a um *pool* de antígenos representativos da população de potenciais doadores. Isso dá uma estimativa da probabilidade do receptor ser incompatível com o futuro doador. Pacientes com PRA acima de 80% são considerados hipersensibilizados e apresentam maior tempo em lista de espera para transplante renal com doador falecido. A sensibilização do paciente e consequente formação de anticorpos se dá basicamente através da gestação, transfusões sanguíneas e transplantes de órgãos prévios (Heidt, 2015).

A importância de anticorpos pré-formados do receptor contra antígenos do doador se dá

pelo alto risco de rejeição hiperaguda, além de associação com rejeição mediada por anticorpo, função retardada do enxerto e complicações a longo prazo (Cecka, 2010).

Quando o candidato a transplante renal é inscrito no sistema nacional de transplantes (SNT), uma amostra de seu sangue deve ser colhida no laboratório de imunofenotipagem de referência da CNCDO (Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos) à qual o centro transplantador está ligado. Nesta amostra é feita a tipificação dos alelos HLA (A, B e DR), na primeira coleta, e processado o PRA (a cada 3 meses). No algoritmo de alocação de rins de doadores falecidos, é dada pontuação extra aos hiperensibilizados: PRA entre 50 e 79% recebem 2 pontos e PRA  $\geq$  80%, 4 pontos. Desde junho de 2021, por determinação do Ministério da Saúde, foi incluída a tipificação obrigatória do HLA DQ (Brasil, 2021). No entanto, esta não foi colocada em prática durante o período de observação a que este trabalho se propõe a coletar dados.

#### 2.7.2.1.9 *Transfusão sanguínea*

Como mencionado no item anterior, uma das maneiras do candidato a transplante se sensibilizar é através da transfusão de sangue. Ao receber componentes sanguíneos de um doador que não tenha identidade completa dos marcadores de HLA, o receptor de hemoderivados pode produzir anticorpos contra os antígenos externos ao qual foi exposto.

Em revisão de Scornik *et al* (2013), transfusões sanguíneas pré-transplante foram associadas a maior tempo de fila de espera para transplante com doador falecido e a piores desfechos após o transplante (como tempo de sobrevida do enxerto reduzida e rejeições). Ao passo que Magee *et al* (2012), mostraram que transfusões sanguíneas pré-transplante com compatibilidade HLA diminuem a sensibilização do PRA.

#### 2.7.2.2 Fatores socioeconômicos

##### 2.7.2.2.1 *Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM)*

O IDH foi criado em 1990 pelo Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas (PNUD) com o objetivo de ser uma medida geral do desenvolvimento e bem-estar humanos. Ele é composto por medidas que avaliam saúde, educação e renda através de dados sobre expectativa de vida, alfabetização (média de anos de educação de adultos), matrícula escolar (expectativa de anos de escolaridade para crianças com idade para iniciar a vida escolar) e renda (renda nacional bruta per capita). É um índice mundialmente usado para comparar grau de desenvolvimento de diferentes

lugares (países, cidades, bairros) ou o mesmo lugar ao longo do tempo (Stanton, 2007). Um índice menor que 0,5 é considerado baixo desenvolvimento humano, de 0,5 a 0,799 médio e maior que 0,8, alto.

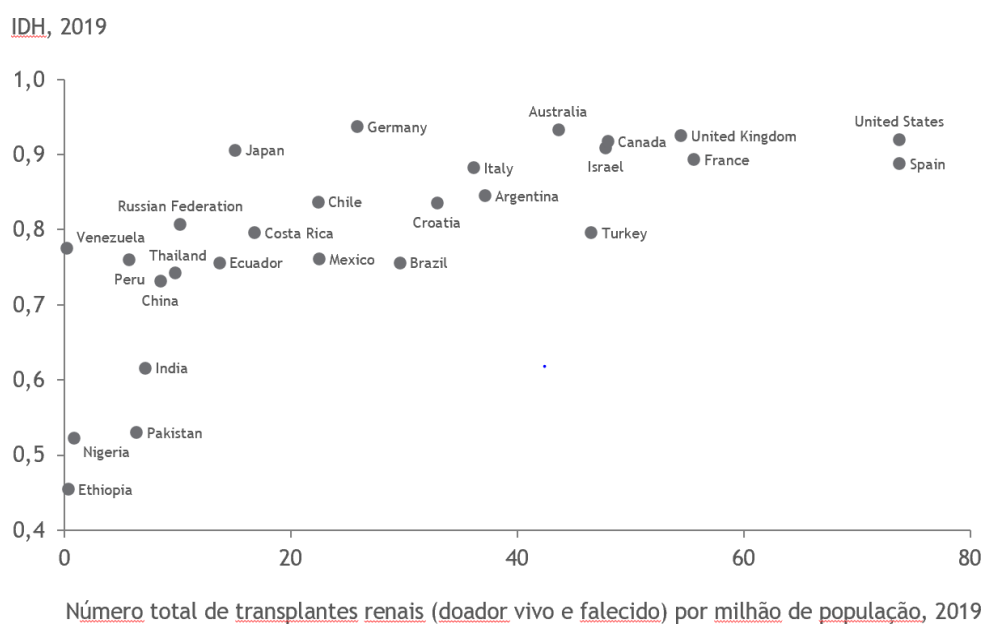
Já o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), também criado pelo PNUD, é uma adaptação do IDH global ao Brasil e é composto dos mesmos indicadores para avaliação de longevidade, educação e renda. Dessa forma, esse índice reflete melhor as particularidades e especificidades regionais do Brasil em relação ao desenvolvimento humano (PNUD, 2023).

Na área de saúde, o IDH tem sido usado como uma opção de medida de nível socioeconômico em estudos com base de dados populacionais (Lee, 1997; Ataey, 2020). A maioria dos trabalhos que estudam o impacto do *status* socioeconômico no tempo em lista de espera para o transplante renal parte de banco de dados populacionais e usa medidas *proxy* para estimar o nível socioeconômico individual do candidato listado a transplante renal (Pratzer, 2014; Machado, 2012).

Ruppel *et al* (2017), em estudo caso-controle sobre o impacto de fatores socioeconômicos, ambientais e clínicos na sobrevida a longo prazo de adultos transplantados renais, usaram o IDH como uma das variáveis para avaliação de status socioeconômico. Já Garcia (2012) mostra maior taxa de transplantes renais por milhão de população em países com IDH mais altos. Dados mais recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS), referentes a 2019, mostram a mesma tendência apresentada por Garcia (2012) (Figura 3).

Estudos brasileiros com a temática de transplante renal e diálise que usaram o IDHM como medida de avaliação do status socioeconômico encontraram uma correlação positiva entre o IDHM e efetividade na doação de órgãos de doadores falecidos e acessibilidade à diálise (Badoch, 2021; Ferraz, 2015).

**Figura 3** - Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) por país e número total de transplantes renais (doador vivo e falecido) por milhão de população (pmp)



Fonte: ONU, 2019. Elaboração da autora, 2023.

#### 2.7.2.2.2 Índice de Vulnerabilidade Social (IVS)

O IVS foi desenvolvido em Belo Horizonte/MG na década de 1990, fruto da parceria de trabalho entre pesquisadores da Pontifícia Universidade Católica (PUC-MG) e as Secretarias Municipais de Planejamento e de Desenvolvimento Social da Prefeitura de Belo Horizonte. A criação deste índice teve o intuito de caracterizar e mapear o conceito de exclusão social, e a identificação dos indivíduos em estado de vulnerabilidade social, com pouca representatividade na sociedade e dependentes de auxílios para garantia de sua sobrevivência. Seu cálculo baseia-se em indicadores que englobam 5 “dimensões de cidadania” da população: ambiental, cultural, econômica, jurídica e segurança de sobrevivência. Esta última leva em consideração acessibilidade a serviços de saúde e à previdência social, e segurança alimentar (Nahas, 2001).

O IVS varia de 0 a 1 e é classificado da seguinte forma: muito baixo (0 – 0,2), baixo (0,2 – 0,3), médio (0,3 – 0,4), alto (0,4 – 0,5) e muito alto (0,5 – 1). Quanto maior o índice, pior a situação de vulnerabilidade social.

Machado *et al* (2012) usaram o IVS para avaliar o nível socioeconômico dos pacientes ao examinar os fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Minas Gerais. Entre os inscritos em lista de espera entre 2000 e 2004, cerca de 76,4% apresentavam risco

médio, alto e muito alto. Proporção semelhante foi observada também entre os transplantados e os não transplantados. Ter IVS com risco médio, alto ou muito alto foi associado à menor probabilidade de transplante com doador vivo, porém não com doador falecido.

### **2.7.3 Fatores relacionados ao centro transplantador**

Quando há oferta de rins de doador falecido pela central de transplantes, o centro transplantador tem autonomia para decidir se aceita o caso ou não baseado nas informações clínico-laboratoriais do doador e na capacidade do centro de realizar o transplante na ocasião. Dessa forma, um centro transplantador pode aceitar um rim de um doador falecido e os pacientes inscritos por ele concorrerem a este rim, enquanto outro centro recusar o mesmo doador e seus pacientes não concorrerem a esta oferta.

Neste cenário, o primeiro fator que tem impacto sobre o tempo até o transplante para os inscritos em fila de transplante renal é o centro transplantador, visto que se não houver aceite do caso pelo centro, os pacientes em fila sequer têm a oportunidade de entrarem na lista para o rim ofertado.

Estudos apontam que centros transplantadores com maior volume e estrutura tendem a ter um tempo mediano em fila de espera menor para o transplante renal com doador falecido (ONISCU, 2003; Machado, 2012).

## **2.8 A PANDEMIA DE COVID-19 E O TRANSPLANTE RENAL**

O ano de 2020 foi marcado pelo início da pandemia de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019* - doença causada pelo SARS-CoV-2), declarada como uma emergência de ordem mundial pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 30 de janeiro de 2020 (WHO, 2020). Desde o primeiro caso diagnosticado na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019, o mundo já contabilizou mais de 760 milhões de casos confirmados e quase 7 milhões de mortes por COVID-19 em todo o mundo (WHO, 2020). No Brasil, levantamento do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) registrou mais de 37 milhões de casos confirmados e 703.399 mortes por COVID-19 em todo o país até início de junho de 2023 (CONASS, 2022).

Dados do Registro internacional de doação de órgãos e transplante (IRODaT, sigla em inglês) de 2020 mostram uma queda na oferta de órgãos de doadores falecidos no mundo em comparação a 2019, (IRODaT, 2021). Em relação ao transplante renal com doador falecido, o relatório também evidencia a mesma tendência de queda em 2020 quando comparada a 2018



(IRODaT, 2020).

O impacto da pandemia no universo do transplante renal foi além da alta morbimortalidade causada diretamente pela COVID-19 na população de transplantados (Poudel, 2021). Na maioria dos países, as cirurgias de transplante de rim foram suspensas no início da pandemia, o que determinou aumento do número de pacientes em lista de espera para transplante com doador falecido, além de maior mortalidade de pacientes em diálise crônica, se comparados à população geral. Em estudo conduzido por Ranavan *et al* (2020), com dados do Reino Unido referentes ao período de fevereiro a maio de 2020, observou-se taxa de mortalidade de 10% entre os pacientes em lista de espera para transplante renal diagnosticados com COVID-19, ao passo que a mortalidade da população geral era em torno de 3%.

Em revisão narrativa sobre o impacto da COVID-19 no transplante renal pelo mundo, Khairallah *et al* (2021) apontam redução nas taxas de transplantes em 2020 quando comparadas ao período pré-pandêmico. Os principais motivos relacionados a essa diminuição são: menor disponibilidade de leitos hospitalares (especialmente em unidades de terapia intensiva), equipe de profissionais de saúde reduzida, dificuldade de testagem para SARS-CoV-2 [*Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2* (síndrome respiratória aguda grave – Coronavírus 2)] em todos os potenciais doadores e receptores, redução no número de captações de órgãos, dificuldade na distribuição de órgãos captados, conhecimento insuficiente sobre a evolução da doença em pacientes imunossuprimidos, risco de transmissão de SARS-CoV-2 pelo órgão transplantado. Países como Estados Unidos, Reino Unido, França, Itália e Austrália diminuíram o número de transplantes renais em 50%, 68%, mais de 90%, 25% e 27% respectivamente. Muitos países, como Canadá, Japão, Holanda, Suíça e Espanha suspenderam a realização de transplantes renais nos primeiros meses da pandemia. Na contramão dessa tendência, Dinamarca e Alemanha não alteraram suas políticas de transplantes renais com doadores falecidos e mantiveram números de cirurgias de transplante renal relativamente constantes mesmo no início da pandemia.

O Brasil seguiu a tendência mundial de redução da taxa de transplante renal no início da pandemia. Ribeiro Jr *et al* (2021), com dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) do período de janeiro a setembro de 2020, mostraram uma redução de 24,5% nos transplantes renais em relação ao mesmo período em 2019. Primeira queda no número de transplantes renais com doadores falecidos nos últimos 5 anos e a mais expressiva dos últimos 10 anos. Comparando-se os meses de setembro de 2019 e de 2020, o número de pacientes em lista de espera para transplante de rim no Brasil subiu de 23.630 para 25.724, um aumento de 8,8%. Segundo dados do RBT 2020, houve redução de 32% no número de pacientes inseridos na lista de espera de transplante renal e

um aumento de 27% nos pacientes em fila de espera se comparados a 2019.

O transplante renal pediátrico apresentou a mesma tendência de redução de taxas de realização de cirurgias como ocorreu com a população acima de 18 anos em lista de espera para transplante no Brasil e no mundo. Em estudo de Charnaya *et al* (2021), com dados do Registro Científico de Receptores de Transplantes (SRTR, sigla em inglês) dos Estados Unidos, que incluíram pacientes de 0 a 17 anos inscritos na lista de transplante renal com doador falecido, foi observada uma diminuição de 47% no número de transplantes com doador falecido nos primeiros dois meses da pandemia. Ao passo que o número de pacientes removidos da lista de espera por piora do estado clínico ou morte aumentou 189% e 152%, respectivamente, em relação aos valores esperados. Finalmente, houve uma redução de 35% no número de pacientes inseridos na lista de espera para transplante renal de doador falecido nos locais com maior incidência de COVID-19 se comparados aos de menor incidência. No Brasil, segundos dados do RBT 2020, o número de pacientes pediátricos transplantados com doador falecido em 2020 foi de 232, 24% menor em relação a 2019, sendo o menor número em valores absolutos desde 2015 (ABTO, 2020).

## 2.9 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

A análise de sobrevivência segue a estrutura de modelo estocástico cujo objeto de estudo é o tempo de ocorrência até um evento de interesse. Com este método, pode-se responder a perguntas de pesquisa que visam calcular o tempo mediano até que o evento ocorra, o risco de um evento ocorrer em ou até tempo ( $t$ ) determinado e os fatores associados à ocorrência deste tempo  $t$  por exemplo. Sua principal aplicação se dá em estudos observacionais e ensaios clínicos.

A análise de sobrevivência leva em consideração que a função de sobrevivência  $S(t)$  é a probabilidade cumulativa de se sobreviver a um evento dado um tempo maior ou igual a um tempo determinado  $t$  e que a função de risco acumulado  $\Lambda(t)$  é o risco de um evento ocorrer até um determinado tempo  $t$ .

$$S(t) = Pr(T > t), \text{ onde } T \text{ é o tempo até a ocorrência do evento.}$$

$$\Lambda(t) = -\ln(S(t))$$

Através de uma abordagem não paramétrica, o estimador de Kaplan-Meier consegue estimar a função de sobrevivência e a função de risco acumulado (Carvalho, 2011).

Como mencionado acima, é possível analisar o impacto de variáveis explicativas sobre o tempo de ocorrência do evento de interesse dentro de uma análise de sobrevivência. Para tal, pode-se usar o modelo semiparamétrico de riscos proporcionais de Cox que mede a probabilidade de, se o indivíduo sobreviver até o tempo  $t$ , o evento ocorrer com ele no momento seguinte. Deste

modo, o modelo de Cox estima o risco relativo (*hazard ratio*) de alcançar o evento final em um determinado momento (Fregni, 2018).

Tendo em vista que o tempo para a realização do transplante renal tem impacto na sobrevida do paciente com falência de rins, o uso de análise de sobrevivência como ferramenta para responder à pergunta sobre o tempo mediano, e os fatores associados a ele, para se obter um transplante renal após inscrição em lista de espera ganha destaque nos trabalhos científicos. Sua aplicação também é muito comum em estudos que comparam sobrevivência dos pacientes com falência de rins em diferentes modalidades de terapia de substituição renal (Hart, 2016; McDonald, 2004).

A análise de sobrevivência clássica admite um desfecho binário, onde o indivíduo está sob risco de sofrer o evento final, que pode ou não acontecer (sobreviver ou não, por exemplo). No entanto, em muitas situações, ao mesmo tempo em que o indivíduo está sob risco de experimentar o evento final, ele pode sofrer outros eventos que o impedem de experimentar o evento de interesse, ou melhor, de estar sob risco de sofrer o evento final.

Quando estamos diante de situações como essas, dizemos tratar-se de uma análise de sobrevivência com eventos competitivos, pois o indivíduo está sob risco de sofrer outros eventos em paralelo que modificam a chance de sofrer o evento final (Noordzij, 2013). Para lidar com esse tipo de cenário, Fine e Gray (1999) propuseram um modelo de regressão semiparamétrico de riscos proporcionais das subdistribuições de riscos, onde, em vez de serem retirados do *riskset* quando sofrem o evento competitivo, permanecem, mas sua contribuição diminui com o passar do tempo, o que é feito através de modelos ponderados pela sobrevida das censuras.

Na análise de sobrevivência também é possível lidar com variáveis que mudam ao longo do tempo, ou seja, são tempo dependentes. Para isso, usamos o modelo de Cox estendido a partir da abordagem do tempo com processo de contagem (Carvalho, 2011).

### 3 JUSTIFICATIVA

A falência de rins é uma importante questão de saúde pública e a prevalência de pacientes em diálise vem aumentando nos últimos anos no Brasil e no mundo. O transplante renal é a modalidade de terapia substitutiva dos rins que oferece maior sobrevida ao paciente com falência de rins. O tempo em lista de espera para o transplante também tem impacto direto na sobrevida do enxerto renal de pacientes adultos e pediátricos. Além da sobrevida, o maior tempo em lista de espera também mostrou ter impacto negativo na saúde física e mental dos pacientes com falência de rins.

A explicação biológica mais aceita da vantagem do transplante sobre a terapia dialítica seria a de que quanto maior o tempo em terapia dialítica, mais o paciente estaria exposto aos fatores de risco prejudiciais à saúde decorrentes da falência dos rins, como aumento do risco cardiovascular, o que levaria a uma redução da sobrevida, como discutido anteriormente.

É vasta a discussão na literatura sobre os benefícios do transplante renal sobre a diálise, os fatores relacionados ao tempo de espera para o transplante e o impacto deste tempo na saúde dos pacientes com falência de rins. No entanto, a maioria dos estudos foca em adultos, sendo importante a realização de pesquisas com população pediátrica, haja vista as causas de doença renal e comorbidades não acometerem igualmente adultos e crianças, por exemplo.

A determinação de fatores de risco que possam impactar no tempo em lista de espera e, por conseguinte, na realização do transplante renal é de grande relevância na população pediátrica, dada a singularidade da criança e do adolescente estarem em processo de desenvolvimento neuropsicomotor e o transplante renal ser considerado a terapia de primeira escolha para o tratamento da falência de rins. A identificação de fatores que influenciem no tempo de espera para a realização do transplante renal com doador falecido na população pediátrica possibilitaria a proposição de ações públicas que visem à melhoria do acesso ao transplante renal com doador falecido para crianças e adolescentes e, conseqüentemente, um possível aumento no número de transplantes.

É de interesse público a redução de gastos a longo prazo com o paciente com falência de rins, e o aumento do número de transplantes renais vai ao encontro deste objetivo. Como a maioria das estratégias para a redução do tempo em lista de espera foca no aumento das captações de doadores de órgãos, é importante avaliar se há algo que possa ser feito no que tange as características do receptor para que o tempo em lista possa ser reduzido e mais pessoas possam ser transplantadas.

Apesar da relevância do tema, existem poucos dados sobre o tempo em lista de espera para o transplante renal com doador falecido na população pediátrica no Brasil. Finalmente, não há dados específicos sobre a lista de espera do transplante renal no estado do Rio de Janeiro, que tem uma das maiores prevalências de pacientes em diálise crônica no país. O estudo do tempo em lista de espera para o candidato pediátrico obter o transplante renal com doador falecido no estado do Rio de Janeiro pode servir de modelo para outros estados, ou mesmo outros países com sistema de alocação e características populacionais semelhantes, compreenderem melhor as estratégias para otimizar o número de transplantes.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os fatores que impactam no tempo em lista de espera do transplante renal com doador falecido na população pediátrica no estado do Rio de Janeiro no período de 2012 a 2022.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever as características clínicas, demográficas e socioeconômicas dos inscritos para transplante renal pediátrico com doador falecido

Comparar as características clínicas, demográficas e socioeconômicas dos inscritos que sofreram o transplante renal com doador falecido com os que não sofreram.

Estimar o efeito dos fatores clínicos, demográficos e socioeconômicos dos pacientes pediátricos no tempo decorrido entre sua inscrição na lista de espera e a realização do transplante renal com doador falecido.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de base secundária de acesso restrito.

### 5.2 LOCAL E PERÍODO

Este estudo contou com dados de candidatos pediátricos (até 18 anos de idade) a transplante renal inseridos no Cadastro Técnico Único (CTU) do SNT no período de 01 de janeiro de 2012 a 30 de junho de 2022 no estado do Rio de Janeiro.

### 5.3 FONTE DE DADOS

As informações individuais dos candidatos pediátricos a transplante renal foram extraídas do CTU, administrado em nível nacional pela Central Nacional de Transplante (CNT). No nível estadual, os dados são gerenciados pela Central Estadual de Transplante (CET), a qual é inserida no Programa Estadual de Transplante (PET) subordinado à Secretaria Estadual de Saúde (SES) do Rio de Janeiro. As informações cadastrais do candidato a transplante renal são inseridas no Sistema Informatizado de Gerenciamento (SIG) pela equipe transplantadora responsável pelo atendimento pré e pós-transplante do paciente (Brasil, 2023).

A plataforma do SNT para inscrição do paciente na fila de transplante no estado do Rio de Janeiro está em funcionamento no formato atual desde 2012. A escolha de 2012 como o início de período de observação do estudo permitiu o acesso ao banco de dados completo e aumento do número de participantes, para que o risco de achados negativos em função do tamanho da amostra fosse menor.

As informações referentes ao Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e Índice de Vulnerabilidade Social (IVS), que foram usados como *proxy* de *status* socioeconômico do candidato a transplante renal, foram coletadas de base de acesso público: Atlas de Desenvolvimento Humano do Brasil criado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD (ATLASBR, 2023).

### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- a) Inclusão: Crianças e adolescentes até 18 anos de idade com falência de rins inseridas no Sistema Nacional de Transplantes (SNT) para transplante renal no estado do Rio de Janeiro

entre 01/01/2012 e 30/06/2022 (pacientes incidentes com falência de rins).

- b) Exclusão: transplante combinado (com outro órgão); retransplantes de rim – crianças e adolescentes até 18 anos que foram submetidos a mais de um transplante renal no período de observação tiveram seus dados analisados somente até o primeiro transplante. Os registros referentes aos transplantes seguintes foram excluídos da amostra.

## 5.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

### 5.5.1 Variáveis Independentes

- a) Idade do candidato no momento da inserção na lista de espera;
- b) Sexo;
- c) Raça/Cor;
- d) Diagnóstico (causa da falência de rins);
- e) Distância entre o local de moradia do candidato pediátrico a transplante renal e o centro transplantador em quilômetros, considerando o código de endereçamento postal (CEP) de residência do candidato;
- f) Tipagem sanguínea ABO;
- g) *Panel Reactive Antibody* (PRA)– Avaliação de Reatividade (a Anticorpo) contra o Painel;
- h) Presença de homozigose no *loci* HLA- A, B ou DR;
- i) Ocorrência de transfusão sanguínea prévia à inscrição do candidato pediátrico a transplante renal no CTU;
- j) Tempo entre início de terapia dialítica crônica e a inserção na lista de espera;
- k) Número de doadores falecidos efetivos até 18 anos de idade cujos rins foram ofertados no estado do Rio de Janeiro (mudando no tempo)
- l) Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) do local de moradia dos candidatos pediátricos a transplante renal no estado do Rio de Janeiro. Para os residentes na cidade do Rio de Janeiro, foi considerado IDHM do bairro e para não-residentes do município do Rio de Janeiro, o IDHM da cidade de residência.
- m) Índice de Vulnerabilidade Social (IVS) do município de moradia do candidato;
- n) Centro transplantador
- o) Estar inscrito na lista de espera para transplante renal pediátrico durante a pandemia de COVID-19, decretada a partir de 11/03/2020 (mudando no tempo).



### 5.5.2 Variável Dependente

- a) Tempo até o transplante renal com doador falecido

### 5.5.3 Classificação das Variáveis

As variáveis independentes e dependente são apresentadas quanto à sua natureza e categorização conforme Tabela 3.

**Tabela 3** - Classificação das variáveis

<b>Variáveis</b>	<b>Tipo de variável</b>	<b>Categorias</b>
<b>Idade</b>	Categórica binária	0 a 6 anos
		7 a 18 anos
<b>Sexo</b>	Categórica binária	1- Masculino
		2- Feminino
<b>Raça/Cor*</b>	Categórica	1- Branca
		2- Negra
		3- Parda
<b>Diagnóstico (causa da falência de rins)**</b>	Categórica	1- Outros***
		2- Glomerulonefrites
		3- Insuficiência Renal Crônica
<b>Distância entre local de moradia do(a) candidato(a) a transplante e o centro transplantador (em quilômetros – km)</b>	Contínua	
<b>Tipagem sanguínea ABO do candidato a transplante renal</b>	Categórica binária	1- Grupos sanguíneos frequentes (A ou O)
		2- Grupos sanguíneos raros (AB ou B)
<b>PRA</b>	Categórica binária	1- 0 a 49%
		2- 50 a 100%
<b>Presença de homozigose em pelo menos dois loci HLA no candidato a transplante renal</b>	Categórica binária	0- Não
		1- Sim
<b>Transfusão sanguínea prévia à inscrição no CTU</b>	Categórica binária	0- Não
		1- Sim

<b>Tempo entre início de terapia dialítica crônica e inscrição no CTU</b>	Contínua	Em dias
<b>Número de rins de doadores falecidos até 18 anos de idade ofertados por ano (número absoluto (inteiro) por ano)</b>	Contínua	
<b>IDHM do local de moradia do candidato ao transplante renal (adimensional – varia entre 0 e 1)</b>	Contínua	
<b>IVS do local de moradia do candidato ao transplante renal (adimensional – varia entre 0 e 1)</b>	Contínua	
<b>Centro transplantador (centros com pelo menos 2 transplantes renais pediátricos por ano)</b>	Categórica	1-Centro Transplantador 1 2-Centro Transplantador 2 3-Outros centros
<b>COVID-19 (estar inscrito durante a pandemia)</b>	Categórica binária	0- Não 1- Sim
<b>Transplante renal com doador falecido</b>	Categórica binária	0- Não 1- Sim

\* opções disponíveis no Sistema Informatizado de Gerenciamento (SIG) quando da inscrição do paciente no Cadastro Técnico Único (CTU) do Sistema Nacional de Transplantes (SNT): amarela; branca; indígena; negra; parda. Amarela e indígena não foram encontradas nesta amostra.

\*\*opções disponíveis no Sistema Informatizado de Gerenciamento (SIG) quando da inscrição do paciente no Cadastro Técnico Único (CTU) do Sistema Nacional de Transplantes (SNT): diabetes; doença arterial hipertensiva; glomerulonefrites; insuficiência renal crônica; nefrites intersticiais (pielonefrites); outro; perda do enxerto de doador vivo

\*\*\*doença arterial hipertensiva e nefrites intersticiais incluídas nesta opção. Diabetes e perda do enxerto de doador vivo não foram encontrados nesta amostra

Fonte: Própria autora, 2023.

## 5.5.4 Abordagem das variáveis para a modelagem estatística

### 5.5.4.1 Centros transplantadores

No banco de dados original foi identificada a ocorrência de transplante renal pediátrico em 13 centros transplantadores no estado do Rio de Janeiro, de 2012 a 2022, apesar de só existirem 6 centros transplantadores com equipe de nefrologia pediátrica. Isso se dá porque o transplante renal com adolescentes (a partir de 16 anos) pode ser realizado também por equipe de nefrologia não pediátrica. Com isso, foram observados vários centros com frequência anual de transplantes baixa, com pouco volume total de transplantes no período ou que passavam longos períodos sem

transplantar.

Desta forma, a variável centro transplantador foi reagrupada em centros que fizeram pelo menos 2 transplantes renais por ano, a fim de analisar o impacto de centro transplantadores que mantinham regularidade na realização de transplantes renais pediátricos em comparação aos centros com baixo volume e irregularidade de transplantes. Isso resultou na formação de 3 categorias, à medida que somente dois centros preenchiam este critério, sendo todos os outros 11 centros agrupados na categoria “outros”. Nichols *et al* (2019) em trabalho sobre a relação de centros com baixo versus alto volume de transplantes e desfechos pós-transplantes, também classificou centros com menos de 3 transplantes renais pediátricos por ano como de baixo volume.

#### 5.5.4.2 Tipagem sanguínea

Candidatos a transplante renal com grupo sanguíneo do tipo A ou O são mais prevalentes em listas de espera do que aqueles com tipagem AB ou B (Tafulo, 2016). Como a tipagem sanguínea é o primeiro critério para alocação de rim, optou-se por agrupar os inscritos com tipagem sanguínea A ou O em uma categoria e os de tipagem AB ou B em outra, a fim de comparar o grupo com tipos sanguíneos frequentes com aqueles com tipos raros e, desta forma, analisar o impacto de possuir um grupo sanguíneo com baixa ou alta frequência no tempo de espera para o transplante renal com doador falecido (Righini, 2022).

#### 5.5.4.3 Tipagem HLA

A tipagem HLA é uma variável com grande pleomorfismo, com mais de 20.000 alelos HLA A, B e DR descritos na população mundial, o que torna virtualmente impossível avaliar o impacto do perfil HLA de cada paciente no tempo de espera para o transplante. Deste modo, optou-se por trabalhar esta variável considerando a presença de homozigose, ou seja, ter dois alelos iguais em cada HLA, visto que a identidade HLA entre receptor e doador é um dos critérios de pontuação para lista de ranqueamento de pacientes quando da oferta de um rim. Ao ter homozigose em algum HLA, o receptor passa a ter apenas uma possibilidade de identidade com o doador, pontuando menos para a lista de ranqueamento, enquanto aquele com alelos diferentes tem duas (Wujcik, 1993).

#### 5.5.4.4 Diagnóstico

A plataforma do SNT (sistema nacional de transplantes) para a inscrição dos candidatos a

transplante renal pediátrico possui uma gama limitada de opções para o registro da doença de base do paciente. Por exemplo, a principal causa de falência de rins na faixa etária pediátrica (malformação de rins e trato urinário) não está incluída.

Diante das frequências encontradas nesta amostra de cada doença de base e sua relevância como causa de falência de rins entre crianças e adolescentes, e o fato da primeira causa de falência de rins em crianças e adolescentes não constar como uma opção do banco de dados, optou-se por fazer a comparação de grupos entre os que apresentavam como diagnóstico glomerulonefrites, insuficiência renal crônica (ou seja, paciente é diagnosticado em estágio terminal sem causa definida) e outros (categoria que contempla todas as causas que não estão entre as opções disponíveis na plataforma do SNT). Já que o foco de interesse foi destacar a segunda e terceira causas de falência de rins em crianças e adolescentes no Brasil: glomerulonefrites e insuficiência renal crônica (ou causa desconhecida), respectivamente (Konstantyner, 2015).

Desta forma, as opções doença arterial hipertensiva e nefrites intersticiais, como causas de diagnóstico, foram incluídas na categoria outros. Por fim, esta variável ficou com 3 categorias ao invés das 5 iniciais.

#### 5.5.4.5 Idade

Como discutido anteriormente, a idade e, principalmente, o peso do candidato a transplante renal pediátrico são fatores que podem impactar no tempo em lista de espera para o transplante (Alexander, 2012; Nogueira, 2016). Tendo em vista que o peso não fazia parte do banco de dados desta amostra, e levando em consideração que crianças com falência de rins tendem a ter peso menor que a população saudável de mesma idade, optou-se por categorizar a variável idade em dois grupos: crianças abaixo de 7 anos e de 7 a 18 anos. Esta abordagem teve como objetivo tentar capturar o eventual efeito sobre o tempo em lista de espera de receptores de baixo peso (até 15 kg).

#### 5.5.4.6 Tempo entre a inscrição na lista de espera e a ocorrência no evento final

A amostra contou com 9 participantes que apresentavam contagens de tempos negativos entre a inscrição na lista de espera e o transplante renal, ou seja, o transplante teria ocorrido antes da inscrição no CTU (cadastro técnico único). Dois participantes tinham contagens de tempo entre listagem e transplante igual a zero, o que significa ter transplantado no mesmo dia em que foi inscrito no CTU.

Todos os 11 candidatos foram submetidos à transplante renal com doador vivo. Isso ocorre porque não há obrigatoriedade de inscrição no CTU antes da realização da cirurgia para os receptores que já possuem doador vivo para o transplante renal e não vão se submeter à concorrência de um rim de doador falecido.

Desta forma, é possível que o receptor realize a cirurgia de transplante renal com doador vivo e a equipe do centro transplantador só registre o transplante no CTU depois que o receptor foi transplantado ou no mesmo dia do transplante. Para estes casos, optou-se por atribuir aos 11 participantes o tempo de 1 dia entre a data de inscrição no CTU e a data do transplante, para fins de modelagem estatística.

#### 5.5.4.7 COVID-19

Para controlar o eventual impacto de estar em lista de espera durante a pandemia de COVID-19 sobre o tempo até o transplante renal com doador falecido, optou-se por estratificar o modelo semi-paramétrico de Cox múltiplo por essa variável. Para isso, esta variável foi trabalhada de forma categórica: sim para o período do ano-calendário a partir do qual o inscrito ficou exposto à pandemia de COVID-19, decretada a partir de 11/03/2020 no Brasil (OPAS, 2023), e não para o período em fila antes desta data.

Deste modo, o status do inscrito em relação à variável COVID-19, mudava caso permanecesse em fila após o dia 11/03/2020. Lembrando que o término da pandemia de COVID-19 não tinha sido declarado até o fim do período de observação deste estudo.

#### 5.6 CENSURA

Perda de informação por não ocorrência do evento durante o tempo de observação do estudo. Término do tempo de observação do estudo (30/06/2022).

#### 5.7 RISCOS COMPETITIVOS

Ao ser inserido em lista de espera para transplante renal, o evento primário a ser alcançado é o transplante renal com doador falecido. No entanto, se o paciente falece, recebe transplante renal com doador vivo enquanto está na lista de espera ou tem remoção administrativa da lista de espera do CTU (cadastro técnico único), automaticamente, ele deixa de estar em risco para o transplante renal com doador falecido. Por conta disso, tais eventos foram considerados riscos competitivos ao transplante renal com doador falecido para a modelagem estatística.

A remoção administrativa da lista de espera acontece nas seguintes ocasiões: recuperação da função renal; desistência de realizar o transplante; abandono de tratamento; transferência da inscrição para outro estado; semiatividade<sup>1</sup> prolongada em lista de espera; 5 recusas à Central Estadual de Transplantes (CET) pela equipe transplantadora em datas distintas.

## 5.8 ANÁLISE DOS DADOS

### 5.8.1 Análise estatística descritiva

As variáveis categóricas são apresentadas em contagens e percentuais. Já as variáveis contínuas são descritas com medianas e intervalos interquartis, em relação às medidas de tendência central e de dispersão, visto que não seguiam distribuição normal.

Foram realizados o teste de  $\chi^2$  (qui-quadrado) para avaliar diferenças entre proporções das variáveis categóricas e o de Wilcoxon *rank sum*, para as variáveis contínuas.

O nível de significância estatística ( $\alpha$ ) foi de 5%.

### 5.8.2 Modelagem estatística

Visto que o objeto de interesse desta pesquisa é o tempo até a ocorrência do primeiro transplante renal pediátrico com doador falecido (evento final), o modelo estatístico escolhido foi a regressão semiparamétrica de Cox para avaliar o efeito parcial das variáveis independentes sobre o evento final. Foram usados modelos simples e múltiplos de Cox. Para a construção dos modelos, foi usado o processo de contagem para lidar com o tempo até o evento.

Além disso, pelo fato de que transplante renal com doador vivo, remoção da lista de espera e óbito durante o período em espera serem riscos competitivos à ocorrência do evento de interesse (transplante renal com doador falecido), foi utilizado o modelo semi-paramétrico de Cox estendido, e a modelagem por subdistribuições dos riscos que admite uma ponderação dos efeitos dos eventos competitivos.

Na modelagem por subdistribuições de riscos, cada indivíduo ganha um peso, e uma nova

---

<sup>1</sup> Semiatividade em lista de espera do CTU de transplante renal: “potenciais receptores cujo cadastro esteja com exames pré-transplante incompletos, transfundidos desde a última coleta para soro, ou sem condições clínicas adequadas para o transplante, conclusão em que o potencial receptor não concorre, temporariamente, à seleção para receber órgãos, tecidos, células ou partes do corpo” (Artigo 49, Anexo I, portaria de consolidação nº4, 2017) e “sem soro no laboratório, soro vencido (coleta há 90 dias ou mais, ou anterior a procedimento imunizante), avaliação de reatividade contra painel linfocitário desatualizada (120 dias ou mais)” (Artigo 63, Anexo I, portaria de consolidação nº4, 2017)

linha no banco de dados, à medida que ocorrem censuras após a ocorrência do evento competitivo (Carvalho, 2011). Ou seja, a um indivíduo são atribuídas tantas linhas no banco quantas mudanças de peso ele sofre, em função da ocorrência destas censuras. Assim, ele permanece no grupo de risco de sofrer o evento de interesse, mas contribui com um peso menor ao longo do tempo.

Foram realizados gráficos para função de incidência acumulada (FIA), que leva em consideração as funções de distribuição de todos os eventos (final e competitivos), e calculado o tempo mediano aproximado para a ocorrência do transplante renal com doador falecido. A função de incidência acumulada também foi calculada para as variáveis categóricas de interesse que fizeram parte da modelagem estatística.

É importante destacar que a modelagem semi-paramétrica de Cox utilizada, além de levar em consideração os eventos competitivos, contou com a inclusão de variáveis que mudam no tempo. Um novo banco de dados foi construído a partir do acréscimo de duas variáveis cujos valores modificavam ao longo do tempo: número de doadores efetivos cujos rins eram ofertados por ano e estar inscrito durante o período da pandemia de COVID-19. Desta forma, cada participante poderia apresentar mais de uma linha no banco de dados correspondente a cada valor diferente da variável que muda no tempo.

A informação sobre o número de doadores efetivos de rins até 18 anos de idade foi obtida somente em relação à quantidade total por ano. Se um paciente permanecesse na lista de espera em anos-calendários diferentes, era atribuído a ele à quantidade total de doadores efetivos de rins até 18 anos de idade de cada ano-calendário até a ocorrência do algum evento (transplante renal com doador vivo ou falecido, remoção da lista, óbito ou censura).

Para escolha do melhor modelo, foi usado o Akaike Information Criterion (AIC) como uma medida relativa de *goodness of fit* (Rossi, 2020). Com o uso da função *glmulti* do *software* R, diversos modelos com diferentes combinações de variáveis foram comparados e aquele com menor AIC foi apontado como o melhor modelo, visto o pressuposto de que o modelo que perde menos informação é o de melhor qualidade (Calcagno, 2010).

O pressuposto de proporcionalidade global de risco foi checado através do teste de proporcionalidade global. Foi realizada a análise de resíduos de Schoenfeld de cada variável do modelo, cuja avaliação gráfica permite identificar se há distribuição proporcional dos resíduos ao longo do tempo (Carvalho, 2011).

Além disso, o pressuposto da relação linear entre o log do risco (*hazard*) e as variáveis contínuas foi checado pelo resíduo de martingale. A pesquisa de pontos aberrantes (*outliers*) foi feita através da análise gráfica de resíduos *deviance*. Por último, a identificação de pontos

influentes foi feita pela análise gráfica de resíduos *score* contra a variável.

Para toda a análise estatística deste projeto, foi usado o *software* R versão 4.3.0 (R-PROJECT, 2023).

### **5.8.3 Análise de sensibilidade**

Crianças e adolescentes até 18 anos com falência de rins inscritos no SNT como priorização de transplante apresentam tempo de espera virtualmente zero a partir do momento em que há oferta de órgão compatível.

Como os pacientes priorizados têm o tempo diferenciado na lista de espera para transplante renal com doador falecido e a quantidade de pacientes com essa característica na amostra foi muito pequena (apenas 5 dentre os 296), foi realizada análise de sensibilidade com e sem tais pacientes.

Foi observado que a inclusão desta variável com uma variabilidade tão baixa no processo de modelagem prejudicava a acurácia das estimativas do modelo. Desta forma, os indivíduos priorizados foram mantidos na análise descritiva da amostra, porém excluídos da modelagem estatística.



## 6 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido primeiramente ao Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) e, após aprovação, à Secretaria Estadual de Saúde (SES-RJ) para obtenção de carta de anuência de acesso aos dados. Seguindo Resolução SES nº 2361/2021, uma vez recebida a autorização da SES-RJ para uso de dados restritos para fins de pesquisa científica, o instituto gestor dos dados vinculado à SES, neste caso o Programa Estadual de Transplantes (PET), poderia fornecer as informações ao(à) pesquisador(a).

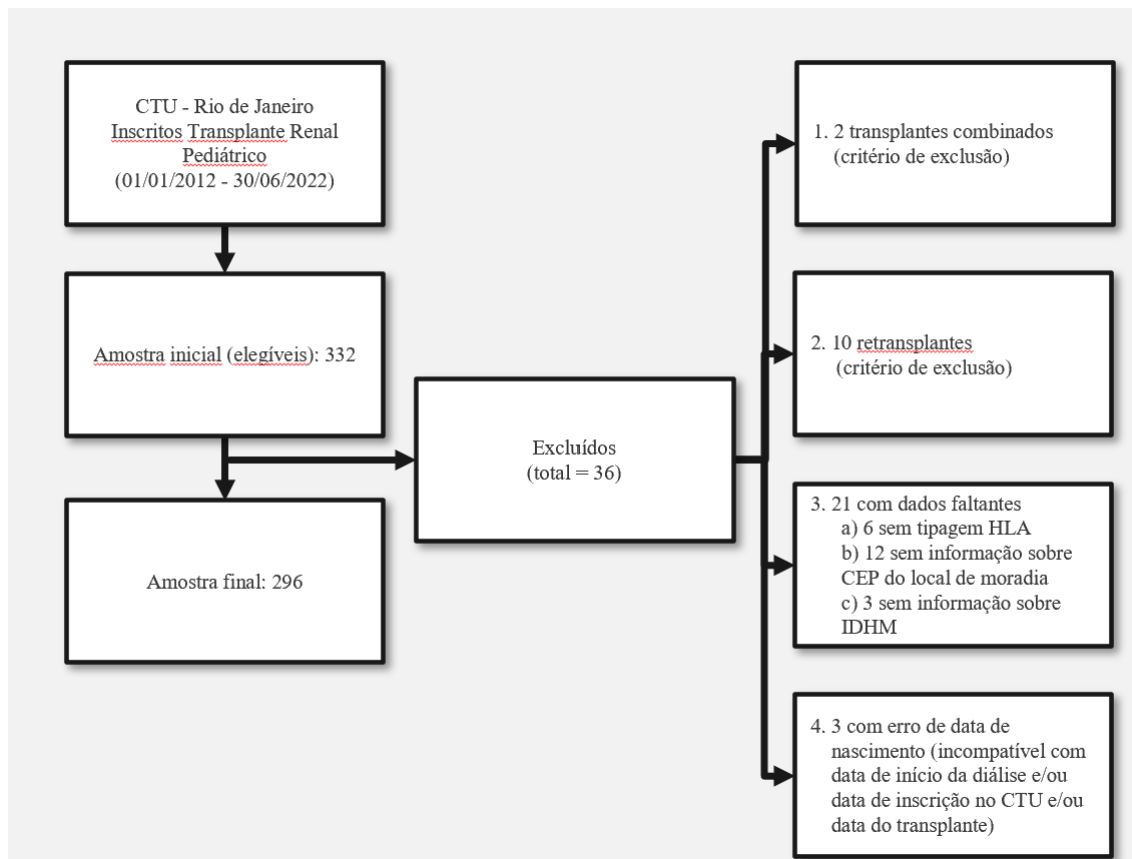
Os dados a serem coletados fazem parte de base secundária (Cadastro Técnico Único - CTU) e estão na plataforma do Sistema Informatizado de Gerenciamento (SIG) administrada a nível nacional pela Central Nacional de Transplantes (CNT) e estadual, pela Central Estadual de Transplantes (CET-RJ) que integra o PET. Os participantes da pesquisa não foram identificados por nome, Cadastro de Pessoa Física (CPF), Registro Geral da Central de Transplantes (RGCT) ou endereço completo. Em relação à moradia, foi solicitado somente o CEP da residência. Como estratégia adicional de proteção a dados sigilosos, a equipe de pesquisa se comprometeu a não divulgação pública dos dados através de: assinatura de Termo de Comprometimento de Utilização de Dados (TCUD); armazenamento dos dados em computador pessoal com senha.

Este projeto isentou-se da necessidade de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) primeiramente por não se tratar de estudo de intervenção, sem envolvimento direto de participantes. Além disso, por ser um estudo observacional retrospectivo, não há risco físico ou biológico direto. Por fim, por não haver acesso a nenhum dado que possa identificar o indivíduo, de forma que suas informações pessoais permaneceram sigilosas aos pesquisadores, não houve eventuais riscos secundários à divulgação de dados pessoais. Finalmente, a equipe de pesquisa se comprometeu a não divulgar ou compartilhar qualquer dado individual (mesmo que não identificado). Os resultados desta pesquisa serão divulgados de forma agregada.

## 7 RESULTADOS

A amostra deste trabalho contou inicialmente com 332 candidatos a transplante renal pediátrico inscritos no CTU no estado do Rio de Janeiro, no período de 01 de janeiro de 2012 a 30 de junho de 2022, dos quais 36 foram excluídos, resultando em uma amostra final de 296 participantes (Figura 4).

**Figura 4** - Fluxo de seleção da amostra final do estudo

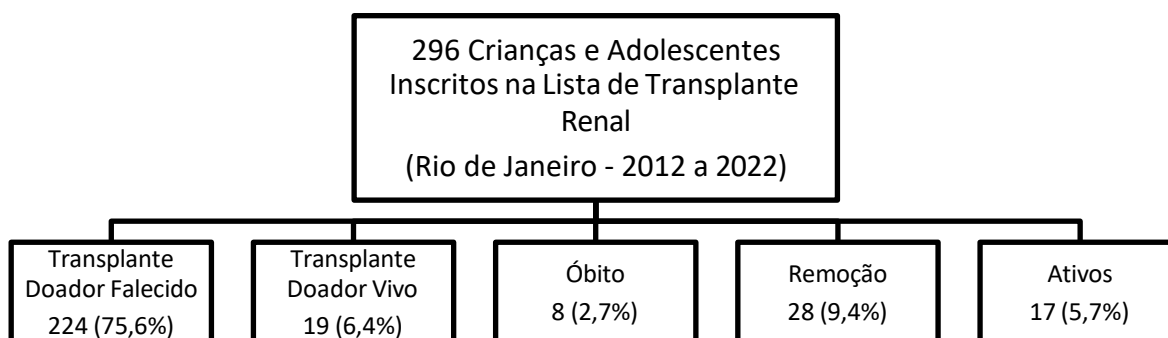


Fonte: Própria autora, 2023.

### 7.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Dos 296 pacientes que constituíram a amostra final deste estudo, cerca de 82% foram submetidos a transplante renal, sendo a maioria destes com doador falecido. Remoção da lista foi a principal causa de não transplantar (Figura 5).

**Figura 5** - Crianças e adolescentes inscritos na lista de espera do SNT para transplante renal no estado do Rio de Janeiro no período de 01/01/2012 a 30/06/2022



Fonte: Própria autora, 2023.

A quantidade de crianças e adolescentes até 18 anos que entraram na lista de espera por ano no estado do Rio de Janeiro variou de 14 a 48, com mediana de 26. Já o total de transplantes pediátricos por ano oscilou entre 6 e 48, com mediana de 19. Finalmente, o número de transplantes pediátricos com doador falecido por ano ficou entre 1 e 46, com mediana de 16. (Tabela 4).

**Tabela 4** - Número de crianças e adolescentes até 18 anos inscritos na lista de espera, total de transplantes e transplantes com doador falecido por ano, no estado do Rio de Janeiro de 01/01/2012 a 30/06/2022

Ano	Novos inscritos na lista de espera/ano (número absoluto /PMPP*)	Transplantes Totais (doador vivo e doador falecido) (número absoluto /PMPP*)	Transplantes com doador falecido (número absoluto /PMPP*)
2012	14/3,13	6/1,34	1/0,22
2013	20/4,43	20/4,43	14/3,10
2014	34/7,50	23/5,07	23/5,07
2015	40/8,77	30/6,58	30/6,58
2016	21/4,58	17/3,71	17/3,71
2017	26/5,64	10/2,17	10/2,17
2018	19/4,02	33/6,98	30/6,34
2019	30/6,31	19/3,99	16/3,36
2020	27/5,64	16/3,34	16/3,34
2021	48/9,98	48/9,98	46/9,5
2022**	17/7,07	11/4,57	11/4,57

\*PMPP=por milhão de população pediátrica (0 a 18 anos) do estado do Rio de Janeiro

Referência da população pediátrica: Observatório da criança e do adolescente

(<https://observatoriocrianca.org.br/cenario-infancia/temas/populacao/1048-populacao-estimada-pelo-ibge-segundo-faixas-etarias?filters=1,1626;23,1626;23,1626>)

\*\*para o ano de 2022, foram usadas as estimativas de população pediátrica para 2021 para metade do ano e dados sobre o transplante renal até 30/06/2022

Fonte: Própria autora, 2023.

### **7.1.1 Análise descritiva geral**

Considerando todos os inscritos, a maioria era da cor branca (45,6%) e do sexo masculino (56%), tinha idade entre 7 e 18 anos (90%), já recebera pelo menos uma transfusão de sangue (65,5%), possuía PRA abaixo de 50% (96,6%) e não apresentava pelo menos 2 homozigoses em HLA (287/97%). As tipagens sanguíneas A e O foram as mais encontradas (84%) (Tabela 5).

A mediana de tempo entre o início da diálise e a inscrição na lista de espera foi de 321 dias. A distância mediana entre o local de moradia do paciente inscrito e o centro transplantador foi de 24km, ao passo que a mediana do IDHM e do IVS foram, respectivamente, 0,76 (médio) e 0,28 (baixo) (Tabela 5).

Glomerulonefrites corresponderam a um terço da causa de falência de rins. Os transplantes preemptivos representaram 13,9% do total de transplantes no período. Houve somente 5 transplantes com priorização (1,7%), todos com doador falecido. O tempo até o transplante renal nos priorizados variou de 11 a 59 dias. Finalmente, os centros transplantadores 1 e 2 foram responsáveis por 228 transplantes (77%) (Tabela 5).

É interessante apontar que nesta amostra não houve registro de nenhum paciente com cor/raça amarela ou indígena, assim como não houve crianças e adolescentes na lista de espera com diagnóstico de diabetes ou perda de função de enxerto de doador vivo como causa da falência de rins.

### **7.1.2 Análise descritiva de acordo com desfecho clínico**

A maioria das 224 crianças e adolescentes que transplantaram com doador falecido apresentou características muito semelhantes às da amostra total (Tabela 5). Os inscritos que permaneceram na lista de espera até o término de observação deste estudo, transplantaram com doador vivo, faleceram ou foram removidos da lista apresentaram as frequências das características muito semelhantes às do grupo que transplantaram com doador falecido, porém com valores absolutos menores.

As características que apresentaram diferença estatisticamente significativas entre os grupos foram centro transplantador e PRA. Os centros transplantadores 1 e 2 foram responsáveis por 82% dos transplantes renais com doador falecido. Em relação ao perfil imunológico, a maior parte dos transplantados com doador falecido apresentaram PRA abaixo de 50% (22/98%) e não possuíam 2 homozigoses em HLA (217/96,9%) (Tabela 5).

**Tabela 5** - Características clínicas e sociodemográficas de crianças e adolescentes inscritas na lista de espera para transplantes renal pediátrico no estado do Rio de Janeiro de 2012 a 2022

	<b>Total N= 296<sup>1</sup></b>	<b>Transplante renal com doador falecido N=224</b>	<b>Transplante renal com doador vivo, Óbito, remoção ou censura N = 72</b>	<b>p-valor<sup>2</sup></b>
<b>Idade</b>				0,5
0 – 6 anos	31 (10%)	25 (11%)	6 (8,3%)	
7 – 18 anos	265 (90%)	199 (89%)	66 (91,7%)	
<b>Cor</b>				0,4
Branca	135 (46%)	103 (46%)	32 (44%)	
Negra	59 (20%)	48 (21%)	11 (15%)	
Parda	102 (34%)	73 (33%)	29 (40%)	
<b>Sexo</b>				0,8
Feminino	135 (46%)	103 (46%)	32 (44%)	
Masculino	161 (54%)	121 (54%)	40 (56%)	
<b>Centro transplantador</b>				0,003
Centro transplantador 1	119 (40%)	98 (44%)	21 (29%)	
Centro transplantador 2	109 (37%)	85 (38%)	24 (33%)	
Outros	68 (23%)	41 (18%)	27 (38%)	
<b>Transfusão sanguínea</b>				0,4
Não	102 (34%)	74 (33%)	28 (39%)	
Sim	194 (66%)	150 (67%)	44 (61%)	
<b>Transplante preemptivo</b>				0,7
Não	255 (86%)	192 (86%)	63 (88%)	
Sim	41 (14%)	32 (14%)	9 (13%)	
<b>Priorização</b>				0,3
Não	291 (98%)	219 (98%)	72 (100%)	
Sim	5 (1.7%)	5 (2.2%)	0 (0%)	

<b>Diagnóstico</b>				0,9
Glomerulonefrites	100 (34%)	75 (33%)	25 (35%)	
Insuficiência Renal Crônica	59 (20%)	46 (21%)	13 (18%)	
Outro	137 (46%)	103 (46%)	34 (47%)	
<b>Tipagem sanguínea</b>				0,7
Grupos sanguíneos frequentes (A ou O)	250 (84%)	188 (84%)	62 (86%)	
Grupos sanguíneos raros (B ou AB)	46 (16%)	36 (16%)	10 (14%)	
<b>PRA</b>				0,016
0 a 49%	286 (97%)	220 (98%)	66 (91,7%)	
≥50%	10 (3,4%)	4 (1,8%)	6 (8,3%)	
<b>Tempo entre início de diálise e inscrição na lista de espera</b>	321	321	321	0,9
	(104, 625)	(99, 625)	(113, 641)	
<b>IDHM</b>	0,75	0,75	0,76	0,2
	(0,69, 0,83)	(0,69, 0,83)	(0,72, 0,83)	
<b>IVS</b>	0,28	0,28	0,27	0,062
	(0,22, 0,36)	(0,23, 0,36)	(0,21, 0,31)	
<b>Distância entre local de moradia e centro transplantador (km)</b>	24	24	26	0,5
	(14, 49)	(14, 46)	(14, 88)	
<b>Presença de 2 Homozigoses em HLA</b>				>0,9
Não	287 (97%)	217(96,9%)	70 (96,2%)	
Sim	9 (3%)	7 (3,1%)	2 (2,8%)	

<sup>1</sup> n (%); Mediana (IQR)

<sup>2</sup> Teste de Chi quadrado de Pearson; Teste de Wilcoxon rank sum

PRA – *Panel Reactive Antibody*; IDHM – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal; IVS – Índice de Vulnerabilidade Social; HLA – *Human Leucocyte Antigen*

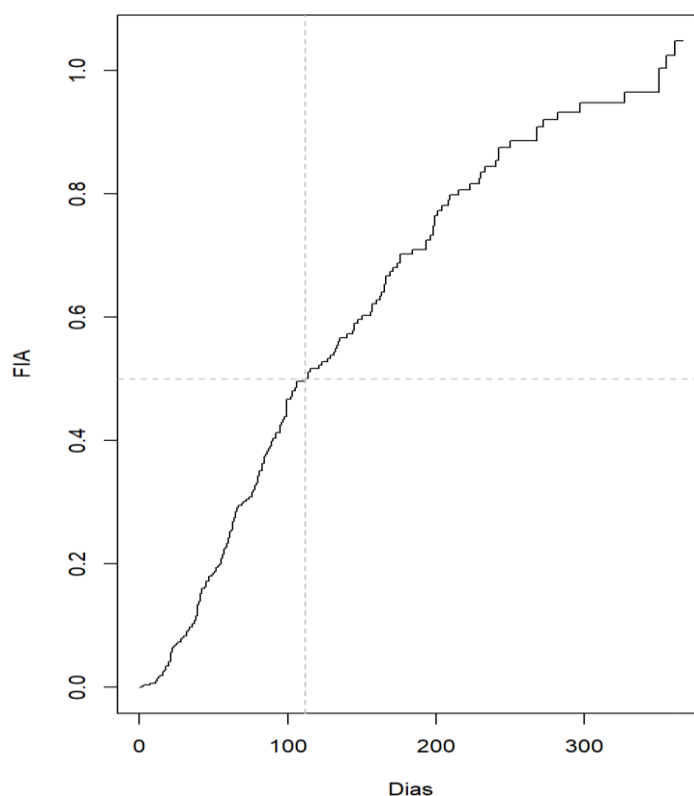
Fonte: Própria autora, 2023.

## 7.2 MODELAGEM ESTATÍSTICA

Através da função de risco acumulada ou função de risco cumulativa, estimou-se tempo de 112 dias para que 50% das crianças e adolescentes em lista de espera consigam o transplante renal

com doador falecido, levando em consideração o risco concorrente de óbito, remoção da lista ou transplante renal com doador vivo (Figura 6).

**Figura 6** - Função de incidência acumulada para a ocorrência do transplante renal com doador falecido para crianças e adolescentes inscritos na lista de espera no estado do Rio de Janeiro de 2012 a 2022



Legenda: FIA = função de incidência acumulada

Fonte: Própria autora, 2023.

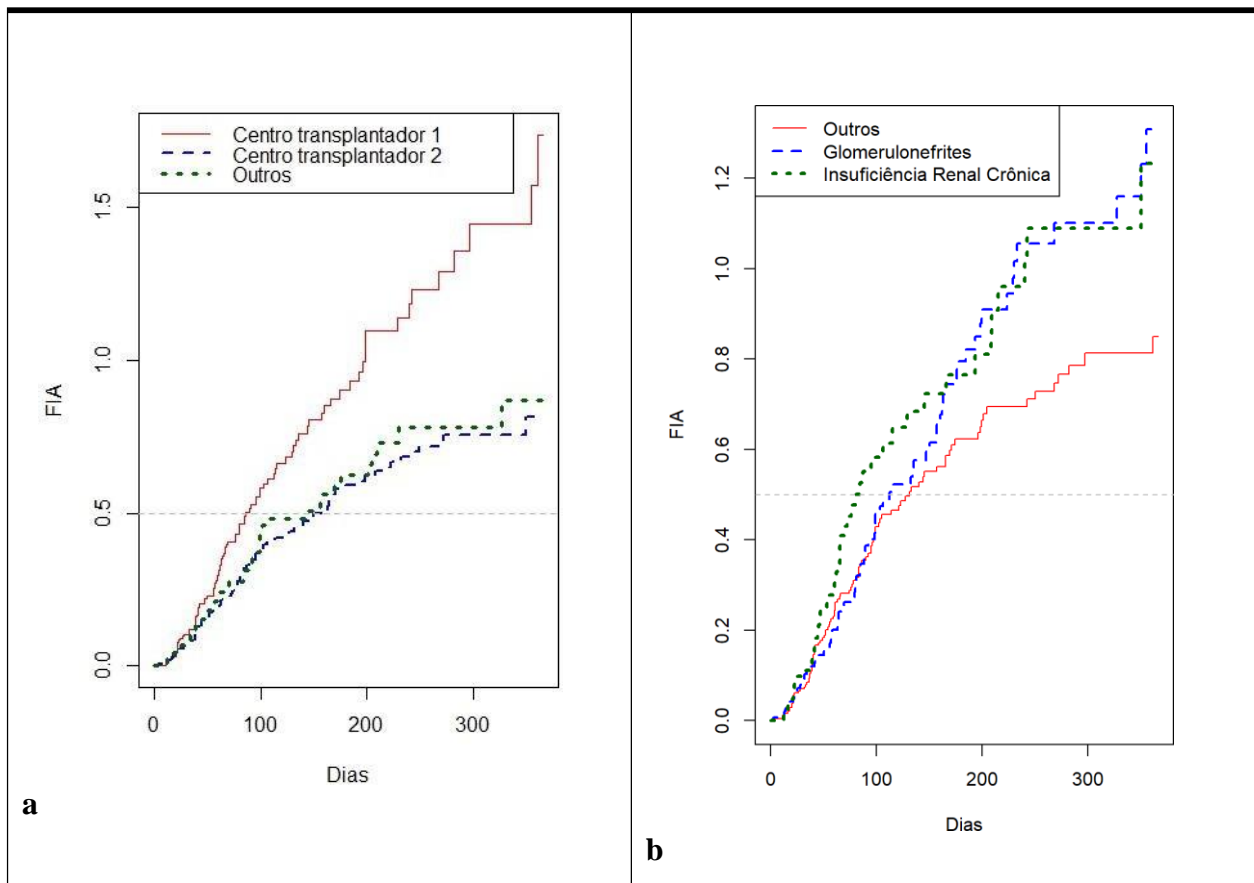
Quando estratificada por centro transplantador, a função de incidência acumulada mostrou que as crianças e adolescentes em lista de espera tinham 50% de probabilidade de serem transplantadas com doador falecido até 88 dias quando vinculadas ao centro transplantador 1, 152 dias, no caso do centro transplantador 2 e 146 dias, quando ligados a outros centros. Já quando analisada por diagnóstico da falência de rins, a probabilidade de transplante renal com doador falecido para 50% dos inscritos, frente o risco de sofrer os outros desfechos, foi de até 112 dias para os portadores de glomerulonefrite, 82 dias para os de insuficiência renal crônica e 131 dias para os de outras causas.

No caso de estratificação pela variável HLA, metade dos inscritos na lista de espera que apresentaram 2 homozigoses tiveram chance de transplantar com doador falecido em até 105 dias,

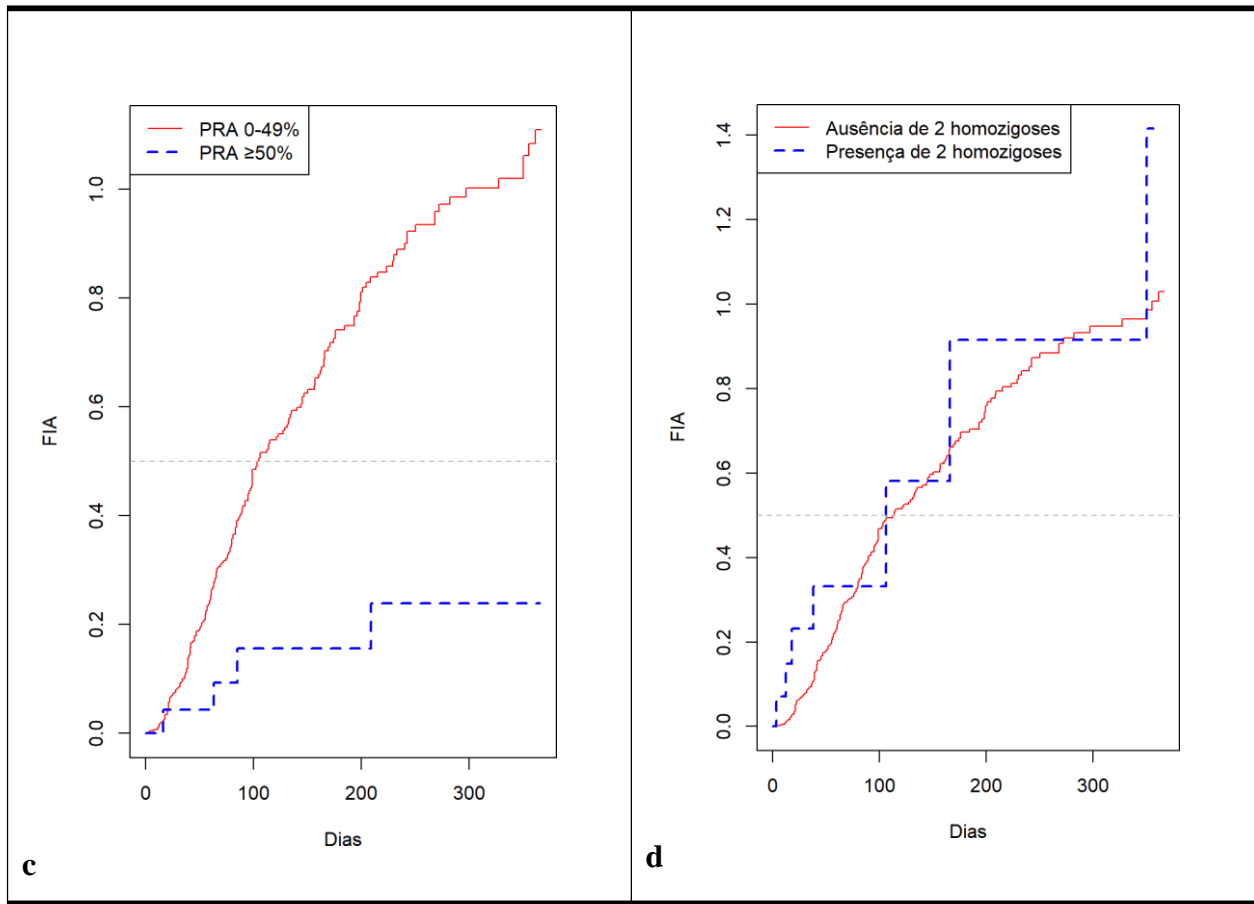
dados o risco concomitante dos outros eventos, e para os que não apresentavam homozigose, em até 112 dias (Figura 7).

Quando os inscritos na lista de espera para transplante renal pediátrico são avaliados de acordo com status do PRA, foi observado que no grupo com PRA  $\geq 50\%$ , somente 4 transplantaram com doador falecido, 2 faleceram, 1 foi removido e 3 estavam ativos na lista. Desta forma, não foi possível estimar o tempo até o transplante renal com doador falecido para 50% dos pacientes com essa característica de PRA. Em contrapartida, para os pacientes com PRA de 0 a 49%, este tempo foi de até 104 dias.

**Figura 7** - Função de incidência acumulada (FIA) estratificada por – a) centro transplantador (em cima à esquerda); b) diagnóstico (em cima à direita); c) status de PRA (embaixo à esquerda); d) presença de homozigose em HLA (embaixo à direita).







Fonte: Própria autora, 2023.

Na análise do modelo semiparamétrico de Cox simples, as variáveis com efeito estatisticamente significativo foram idade, PRA, centro transplantador, distância entre residência do candidato e centro transplantador, e estar inscrito na época da pandemia de COVID-19 (Tabela 6).

As crianças e adolescentes entre 7 e 18 anos apresentaram uma chance de transplantar com doador falecido 49% menor quando comparados aos menores de 7 anos (HR 0,51 / IC 0,33-0,79). Já com os inscritos com PRA de 50% ou mais, a probabilidade de transplante renal com doador falecido foi 73% menor se comparado aos com PRA abaixo de 50%.

Na análise múltipla estratificada pela variável estar inscrito durante a pandemia de COVID-19, as variáveis que tiveram impacto sobre o tempo em lista de espera para o transplante renal com doador falecido foram centro transplantador, diagnóstico, PRA e o número de oferta de rins por ano (Tabela 6).

As crianças e adolescentes vinculadas a centros transplantadores com baixo volume (menos que 2 transplantes ao ano) tiveram um risco 27% menor de transplantar quando comparadas às

inscritas pelo centro transplantador 1 de maior volume de transplantes. Ter insuficiência renal crônica como causa da falência de rins aumentou o risco de transplantar em 52% em relação às outras causas (excluindo glomerulonefrites).

Pacientes sensibilizados com PRA de 50% ou mais tinham uma chance 83% menor de conseguirem um rim de doador falecido quando comparados aos com PRA abaixo de 50%. Morar distante do centro transplantador também foi um fator que não teve associação ao tempo para o transplante renal com doador falecido (HR 1,0). Por outro lado, foi observado que o aumento da oferta de rins por ano tem efeito positivo sobre o tempo até o transplante. A cada 10 rins a mais ofertados por ano, a probabilidade de conseguir um rim de doador falecido para transplante aumentava em 17,3%.

**Tabela 6** - Modelo de riscos competitivos para o tempo até o transplante renal pediátrico com doador falecido de crianças e adolescentes inscritas na lista de espera no estado do Rio de Janeiro de 2012 a 2022

Variáveis	Análise Univariada HR (IC95%) <sup>1</sup>	p-valor	Análise Múltipla <sup>2</sup> HR (IC95%) <sup>1</sup>	p-valor
<b>PRA</b>				
0 a 49%	Referência			
≥50%	0,27 (0,09 - 0,85)	<b>0,025</b>	0,17 (0,05 - 0,56)	<b>0,0034</b>
<b>Centro transplantador</b>				
Centro transplantador 1	Referência			
Centro transplantador 2	0,47 (0,34 - 0,64)	<b>&lt;0,001</b>	0,87 (0,66 - 1,15)	0,35
Outros	0,26 (0,17 - 0,39)	<b>&lt;0,001</b>	0,67 (0,45 - 0,99)	<b>0,049</b>
<b>Diagnóstico</b>				
Outros	Referência			
Glomerulonefrites	0,90 (0,66 - 1,23)	0,5	1,04 (0,78 - 1,39)	0,75
Insuficiência Renal Crônica	1,32 (0,92 - 1,91)	0,13	1,52 (1,07 - 2,14)	<b>0,016</b>
<b>Distância entre local de moradia e centro transplantador (km)</b>	1,00 (1,00 - 1,00)*	<b>0,042</b>	0,99 (0,99 - 1,00)	0,056
<b>Número de doadores falecidos até 18 anos por ano</b>	0,99 (0,97 - 1,00)	0,08	1,01 (1,003 - 1,03)	<b>0,0146</b>

**Idade**

0 - 6 anos	Referência		-
7 - 18 anos	0,51 (0,33-0,79)	<b>0,002</b>	-

**Cor**

Branca	Referência		
Negra	1,15 (0,80-1,64)	0,5	-
Parda	0,82 (0,60-1,13)	0,2	-

**Sexo**

Feminino	Referência		
Masculino	0,90 (0,69-1,19)	0,5	-

**IDHM**

0,53 (0,10 - 2,71)	0,4	-
--------------------	-----	---

**IVS**

2,31 (0,54 - 9,89)	0,3	-
--------------------	-----	---

**Transfusão sanguínea**

Não	Referência		
Sim	1,23 (0,92 - 1,65)	0,2	-

**Presença de 2 homozigoses em HLA**

Não	Referência		
Sim	1,04 (0,50 - 2,15)	0,9	-

**Tipagem sanguínea**

Grupos sanguíneos frequentes (A ou O)	Referência		
Grupos sanguíneos raros (B ou AB)	0,90 (0,63 - 1,28)	0,6	-

**Transplante preemptivo**

Não	Referência		
Sim	1,21 (0,81 - 1,81)	0,3	-

**Tempo entre início de diálise e inscrição na lista de espera**

1,00 (1,00 - 1,00)	0,6	-
--------------------	-----	---

<b>COVID-19</b>	74 (10,4 - 525)	<b>&lt;0,001</b>	-
-----------------	-----------------	------------------	---

---

<sup>1</sup> HR – *Hazard ratio* (Razão de riscos); IC95% - Intervalo de confiança 95%

<sup>2</sup> Estratificada pela variável COVID-19

\*HR=0,9978 (0,9957 – 0,9999)

---

## 8 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou os possíveis fatores que impactam no tempo em lista de espera para o primeiro transplante renal com doador falecido em crianças e adolescentes, tendo como base a análise retrospectiva da coorte de inscritos no sistema nacional de transplantes (SNT) no estado do Rio de Janeiro de 2012 a 2022. Ou seja, o intuito deste trabalho foi avaliar o contexto da acessibilidade ao transplante renal pediátrico com doador falecido a partir da inscrição na lista de espera.

Para que o estudo fosse capaz de captar o efeito dos fatores somente sobre o transplante renal, os candidatos a transplantes renais combinados com outros órgãos foram excluídos, a fim de evitar que especificidades inerentes aos transplantes de outros órgãos pudessem atuar como fatores de confundimento em relação ao transplante renal.

Pacientes que transplantaram mais de uma vez durante o período de observação tiveram somente o tempo até o primeiro transplante analisado. Os dados referentes a segundos transplantes, seja com doador vivo ou falecido, foram excluídos. Essa medida teve como objetivo eliminar possíveis fatores de confundimento associados à perda do primeiro transplante sobre a listagem de pacientes para transplantes subsequentes (Kainz, 2022).

A adoção desses critérios de exclusão não teve um impacto tão grande sobre o tamanho final da amostra à medida que a exclusão destes pacientes representou uma diminuição de cerca de 3,6% do total de participantes. Por outro lado, o percentual de dados faltantes na amostra de 6,3% foi maior do que o antecipado. Esperava-se que a quantidade de dados faltantes fosse virtualmente zero pelo fato de os dados virem do CTU que não admite que a inscrição do candidato a transplante seja efetivada, a menos que todas as informações sejam preenchidas.

Com a amostra final de 296 crianças e adolescentes inscritos na lista de transplantes renal pediátrico de janeiro de 2012 a junho de 2022, observamos que o transplante renal com doador falecido seguiu a tendência nacional como o tipo de transplante renal mais realizado (ABTO, 2022). Aqui, ele representou cerca de 75% de todos os transplantes renais pediátricos no Rio de Janeiro.

Dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) 2022, da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO, 2022) mostram que o transplante renal pediátrico com doador falecido oscilou entre 89,5 e 96% do total de transplantes com crianças e adolescentes no país entre 2018 e 2022. Ainda segundo o RBT 2022, no período de 2018 a 2021, os novos inscritos na lista de espera para transplante pediátrico por ano no Brasil (pacientes incidentes) variaram de 3,8 a 7,6 pmpp de 0 a 17 anos, enquanto o número de transplantes pediátricos no país ficou entre 4,0 e 5,3 pmpp.

Quando se comparam os dados do RBT 2022 com os deste estudo para o mesmo período de 2018 a 2021, viu-se que, neste trabalho, a quantidade de ingressos na lista de espera para transplante renal pediátrico por ano, assim como o número de transplantes renais pediátricos por ano teve uma faixa de variação maior que a nacional. Isso provavelmente deveu-se a dois motivos. Primeiro, a faixa etária usada para população pediátrica no RBT 2022 foi de 0 a 17 anos e neste estudo, de 0 a 18 anos.

Neste estudo vimos queda expressiva no número de transplantes renais pediátricos no estado do Rio de Janeiro em 2020, primeiro ano da pandemia de COVID-19. No entanto, no segundo ano de pandemia, houve recuperação da quantidade de transplantes renais realizados, ultrapassando os dois anos pré-pandemia. Foi observado fenômeno parecido a nível nacional, segundo dados do RBT 2022: em 2021 foram realizados somente 4 transplantes renais pediátricos a menos que em 2019.

O tempo mediano para o transplante renal pediátrico com doador falecido, de 112 dias, foi menor quando comparado a outros estudos de base nacional. No Brasil, o tempo mediano foi de 9,8 meses, sendo de 8,2 meses para a região Sudeste (Nogueira, 2016). Nos Estados Unidos, de 197 dias (USRDS, 2019). Essa diferença poderia ser resultado tanto do perfil dos candidatos prevalentes na lista de espera, quanto da oferta de rins de doadores falecidos.

A análise das características da coorte deste estudo mostrou que a maioria dos listados eram do sexo masculino e adolescentes, o que vai ao encontro de resultados de outros estudos. Em trabalho de Nogueira *et al* (2016), a média de idade foi de 11,2 anos e o sexo masculino correspondeu a 58% dos inscritos em lista para transplante renal pediátrico no Brasil entre 2011 e 2013. Nos Estados Unidos (Hart, 2021), a faixa etária de 12 a 17 anos representou cerca de 58,4% dos listados e o sexo masculino, em torno de 60%, no ano de 2019.

Idade é um fator que tem efeito diferente sobre o tempo até o transplante renal com doador falecido em adultos e crianças. Quando somente a população de adultos é analisada, o aumento da idade está associado à redução da probabilidade de transplantar, provavelmente pelo aumento de comorbidades relacionadas à idade avançada (Couchad, 2021). O fenômeno inverso costuma acontecer na faixa etária pediátrica: os mais novos, sobretudo os de baixo peso, transplantam menos (Shelton, 2018). Assim, vemos que os extremos de idade, por motivos próprios de cada faixa etária, transplantam menos (Garcia-Garcia, 2021).

Neste estudo, a idade só teve efeito estatisticamente significativo na análise bruta e foi o oposto do esperado: maiores de 6 anos apresentaram menor risco de transplantar do que os até 6 anos de idade. O efeito encontrado pode ter sido em função do tamanho da amostra ou,

eventualmente das características desta população. Pensando na dificuldade que crianças menores e de baixo peso enfrentam para serem listadas, talvez as crianças inscritas nesta lista tenham algum viés de seleção.

A raça/cor branca foi a mais encontrada nesta amostra, seguindo também a tendência da literatura (Gillen, 2008; Anzdata, 2020). Não houve registro de crianças e adolescentes da raça/cor amarela e indígena. Isso pode refletir uma falha do centro transplantador ao inserir os dados do candidato a transplante no cadastro técnico único (CTU), dificuldade de (auto)declaração de raça/cor e consequente erro de classificação, ou mesmo representar a dificuldade de acessibilidade ao transplante desta parcela de crianças e adolescentes.

As questões de raça/cor e sexo são amplamente discutidas na literatura quando se fala no acesso ao transplante renal e os estudos apontam que pessoas da raça/cor preta e do sexo feminino tendem a transplantar menos (Patzner, 2012; Amaral, 2012; Marinho, 2012; ONISCU, 2003). No entanto, na presente pesquisa estas variáveis não impactaram no tempo até o transplante renal com doador falecido. Seriam necessários estudos com população maior para explorar melhor esse efeito.

Os indicadores socioeconômicos usados neste estudo mostraram bom desenvolvimento humano e situação de baixa vulnerabilidade social, refletindo uma população com melhores condições de acesso a serviços básicos, como saúde. Isso levanta o questionamento se crianças e adolescentes com piores condições de desenvolvimento humano teriam maior dificuldade para serem inscritas na lista de transplante renal e por isso estariam subrepresentadas nesta amostra.

Apesar de todos os centros transplantadores que realizam transplante renal pediátrico estarem situados na cidade do Rio de Janeiro e receberem pacientes de todo o estado, a mediana da distância percorrida entre o local de residência do inscrito e o centro transplantador não foi grande. Isso pode ter sido reflexo de duas situações: os candidatos a transplante renal pediátrico morarem relativamente próximos aos centros transplantadores ou os que residem em locais mais distantes não terem acesso ao transplante, seja por não serem referenciados a centros transplantadores ou por terem eventuais características que diminuam a probabilidade de serem listados.

Nenhum dos indicadores socioeconômicos foi estatisticamente significativo. Na literatura, baixos níveis de índices socioeconômicos estão associados à baixa transplantabilidade (Machado, 2012). Como neste estudo tanto o IDHM quanto o IVS mostraram uma população com baixa vulnerabilidade, isso pode ter sido um dos motivos da ausência de associação.

Ainda na questão sociodemográfica, este estudo não foi capaz de apontar uma associação

robusta da distância do local de moradia do inscrito ao centro transplantador com o tempo até o transplante renal com doador falecido. Como a mediana da distância foi relativamente baixa (menos de 25km), isso pode ter influenciado o fato desta variável não ter tido significância estatística. Dessa forma, o impacto da distância da residência do candidato a transplante sobre o tempo para o transplante renal permanece indefinido à medida que a literatura mostra resultados conflitantes (Cao, 2017; Samuel, 2012).

A principal causa da falência de rins nesta amostra foi diferente do que indica a literatura. As malformações congênitas do trato urinário são apontadas como o diagnóstico mais comum da falência de rins em estudos nacionais e internacionais (Nogueira, 2011; Hart, 2021). Essa diferença provavelmente ocorreu pela base de dados deste estudo ser o CTU que não dispõe malformação congênita do trato urinário como uma das opções de diagnóstico para o registro do paciente na lista de transplantes. Outras causas prevalentes na faixa etária pediátrica, como síndrome hemolítico-urêmica, nefropatias hereditárias e doenças císticas também não são opções disponíveis no CTU.

Assim, todo candidato a transplante renal com doença de base definida, mas cujo diagnóstico não se encontrava entre as opções do CTU, tinha como diagnóstico “outro”. Isso é diferente de candidatos com causa indefinida que são inscritos com o diagnóstico de “insuficiência renal crônica”.

Diante do resultado desta pesquisa, que apontou a causa “outros” como a mais prevalente entre os inscritos para transplante renal pediátrico, notamos a problemática existente na plataforma do SNT. Ao não incluir mais opções de diagnóstico para inscrição do candidato, deixa-se de identificar adequadamente a real causa da falência de rins em crianças e adolescentes.

Apesar da doença de base mais comum estar em desacordo com achados da literatura, a segunda causa de falência de rins em crianças e adolescentes, as glomerulonefrites, segue os resultados de outros estudos (Harambat, 2021; Shen, 2021).

A causa da falência de rins teve efeito positivo sobre o tempo até o transplante. Crianças e adolescentes listados por insuficiência renal crônica (causa desconhecida) apresentaram maior probabilidade de transplantar com doador falecido quando comparadas as com outras doenças, excetuando glomerulonefrites.

A causa da doença renal como um fator que impacta no tempo em lista de espera foi abordada nos trabalhos de Machado *et al* (2012) e Oniscu *et al* (2003). Em ambos os estudos, o tipo da doença de base influenciou o tempo até o transplante. No entanto, como ambos trabalharam somente com população adulta, as causas foram diferentes das encontradas nesta pesquisa.

Estudos pediátricos que avaliem o tempo até transplante renal como desfecho de interesse, somente com pacientes em lista de espera como população de base, e que tenham o efeito da causa da falência de rins estudado, são difíceis de encontrar. Patzer *et al* (2012), por exemplo, focaram no efeito das disparidades raciais e socioeconômicas no acesso ao transplante renal pediátrico. A etiologia da doença de base foi uma variável usada para o ajuste do modelo estatístico, mas seu efeito não foi mensurado. Gillen *et al* (2008) avaliaram o efeito da doença de base em pacientes até 18 anos listados, porém avaliaram mortalidade como desfecho.

O transplante preemptivo, aquele que ocorre sem o paciente ter passado por algum tratamento dialítico crônico, ainda é uma realidade para poucos. Nesta amostra, foram apenas 14% dos transplantes com doador falecido, assim como do total de transplantes. Evidenciando que a maioria das crianças e adolescentes ou são referenciadas para os centros transplantadores já em diálise ou começam a dialisar durante o processo de avaliação pré-transplante. Lembrando que a mediana do tempo entre o início da diálise até a inclusão na lista de espera para transplante renal pediátrico foi de 321 dias neste estudo.

A baixa taxa de transplantes renais preemptivos traz à tona a dificuldade no cuidado longitudinal com o paciente renal crônico. Para que a criança e o adolescente tenham o transplante renal como primeira modalidade de terapia de substituição renal é preciso que haja integração entre equipe de saúde responsável pelo cuidado com o paciente com doença renal crônica, familiares e cuidadores destes pacientes, e os centros transplantadores.

Vale a pena ressaltar que um dos motivos para a baixa proporção de transplantes preemptivos nesta amostra também possa ser o fato de a maioria dos transplantes terem sido com doador falecido, onde a logística para um transplante preemptivo é mais difícil. Isso porque depende de o paciente ter um grau de falência de rins suficientemente avançada para que o torne elegível para um transplante renal, porém com uma doença relativamente controlada para que ele permaneça em tratamento conservador por um tempo indeterminado, visto que não é possível prever quando o transplante ocorrerá no caso de doador falecido.

Por essa razão, os transplantes preemptivos são muito mais frequentes quando o doador é vivo (Friedewald, 2012). E essa particularidade foi observada neste trabalho, onde os transplantes renais preemptivos corresponderam a 88% dos transplantes renais com doador vivo em crianças e adolescentes até 18 anos.

Se por um lado o transplante preemptivo envolve pacientes que nunca dialisaram e, portanto, nunca foram submetidos a implantes de cateteres para diálise, a priorização diz respeito aos candidatos a transplante que se encontram numa situação crítica de falência de acesso para



diálise. Isso quer dizer que o transplante renal é a única alternativa como terapia de substituição renal, caso o acesso atual do paciente pare de funcionar.

Por conta dessa condição extrema, os pacientes priorizados assumem sempre a primeira posição da lista quando da oferta de um rim compatível. Neste estudo, somente 5 crianças e adolescentes foram listados sob esta condição e todos eles receberam um transplante de doador falecido. Dado o regime de exceção para alocação de rins sob o qual a priorização coloca o candidato a transplante, e a baixa incidência de pacientes priorizados, optou-se por excluir essa variável do processo de análise estatística inferencial.

O painel de reatividade contra anticorpos, ou PRA, é uma variável que sabidamente tem impacto sobre o tempo em lista de espera. Quanto maior o PRA, menor a probabilidade de transplantar e maior o tempo em fila (Bostock, 2013; Ryu, 2018). Lembrando que a sensibilização, e aumento do PRA, decorre da exposição a antígenos externos, como transfusão de sangue, gravidez e transplante prévio.

Neste estudo, apesar de grande parte dos inscritos ter sido submetida à transfusão de sangue, isso não teve grande impacto sobre o PRA, pois cerca de 61% dos 242 inscritos com PRA igual a zero tinham sido transfundidos. Em contraste, todos os 4 pacientes listados hipersensibilizados com  $PRA \geq 80\%$  haviam recebido transfusão sanguínea.

Vimos que, nesta pesquisa, o PRA foi a única variável a manter sua direção e magnitude de associação estatisticamente significativa nas análises univariada e múltipla, o que vai ao encontro da literatura. Em estudo de Gebel *et al* (2016), os pesquisadores mostraram como a proporção de listados hipersensibilizados que transplantam com doador falecido cai progressivamente à medida que o valor do PRA aumenta. Tafulo *et al* (2016), com dados de um centro transplantador em Portugal, também encontraram que a mediana do tempo até o transplante com doador falecido aumenta com valores de PRA mais altos, especialmente acima de 80%.

Na década de 1990, Sanfilippo *et al* (1992), analisaram as variáveis que tinham impacto sobre o tempo de espera para o transplante renal a partir de dados de todos os inscritos para transplante renal no Estados Unidos entre 1987 e 1990. Os autores encontraram que os fatores que mais impactavam negativamente o tempo até o transplante para os listados eram características imunobiológicas, como PRA elevado e tipagem sanguínea.

O tipo do centro transplantador, assim como o PRA, também apresentou impacto sobre o tempo até o transplante renal com doador falecido tanto na análise univariada quanto múltipla. Aqui, crianças e adolescentes inscritos em centros que realizam menos cirurgias apresentaram menor probabilidade de transplantar com doador falecido. Entretanto, na análise múltipla, somente

os centros transplantadores com baixo volume (até 2 transplantes pediátricos por ano) mantiveram o efeito negativo estatisticamente significativo sobre a probabilidade de transplantar em relação ao centro de maior volume.

Rana *et al* (2017) analisaram o impacto do centro transplantador na sobrevida dos candidatos menores de 18 anos listados para transplante renal nos Estados Unidos no período de 2002 a 2014. Ao estudar o efeito dos centros transplantadores com diferentes volumes de transplantes renais pediátricos por ano, os autores encontraram que a mediana de tempo até o transplante foi maior para os listados em centros com de mais de 10 transplantes por ano (232 dias) e a menor ocorreu naqueles com volume de 3 a 5 transplantes pediátricos por ano (132 dias). Os centros de baixo volume (menos de 3 transplantes renais pediátricos por ano) apresentaram mediana de 174 dias até o transplante.

Esses dados estão parcialmente em acordo com os encontrados nesta pesquisa, à medida que neste estudo os centros de baixo volume também apresentaram mediana de tempo até o transplante maior quando comparados ao centro de maior volume. Como o trabalho de Rana *et al* (2017) teve como desfecho primário a mortalidade durante o período em lista de espera e não o transplante renal com doador falecido como evento final, não é possível fazer uma comparação direta com o resultado do presente estudo sobre o impacto do centro transplantador em relação à probabilidade transplantar com doador falecido.

A tipagem HLA, um dos pilares para o sistema de alocação de rim, foi uma variável difícil de abordar do ponto de vista da análise estatística devido a seu grande polimorfismo e inúmeras combinações possíveis (Kransdorf, 2017). Além disso, para melhor avaliação do impacto da tipagem HLA de cada indivíduo seria necessário o conhecimento da distribuição de HLA na população de doadores do Rio de Janeiro, visto que a quantidade de compatibilidades (ou *matches*) entre doador e receptor é o que influencia na posição do inscrito na lista de espera.

A presença de homozigose em HLA no receptor, ou seja, a presença de dois alelos iguais no mesmo sítio de HLA A, B ou DR, como fator negativo sobre o tempo em lista de espera tem sido explorada na literatura (De Meester, 1998). Partindo do racional que o receptor homozigoto tem uma possibilidade de zero incompatibilidade no caso de um doador homozigoto, ao passo que o receptor heterozigoto tem duas possibilidades de zero incompatibilidade quando da oferta de um rim de doador homozigoto, os receptores com homozigoses estariam em desvantagens frente aos heterozigotos.

Segundo Gerbase de Lima (2016), com dados de receptores de transplante renal com doador falecido do Hospital do Rim (São Paulo/SP), 93% de rins de doadores homozigotos para o

HLA DR são transplantados para receptores heterozigotos. A autora propõe uma mudança no algoritmo de alocação de rins em que a pontuação passasse de 10 para 13 pontos para os receptores homozigotos HLA DR com zero incompatibilidade neste *loci*.

Sendo assim, optou-se por trabalhar a variável HLA de acordo com a presença de homozigose ou não. Para que o efeito prejudicial que a presença de homozigose fosse mais bem captado, decidimos então avaliar o impacto de pelo menos 2 homozigoses sobre o tempo até o transplante renal pediátrico com doador falecido. Hipotetizando que quanto mais homozigoses, maior a probabilidade de incompatibilidades HLA entre receptor e doador, o que resultaria em menor pontuação na lista de ranqueamento quando da oferta de um rim e, portanto, menor chance de ser transplantado.

Nesta pesquisa, a presença de duas homozigoses conferiu um tempo mediano menor até o transplante renal com doador falecido quando comparada à ausência de homozigose. Essa diferença foi de 10 dias apenas e não foi estatisticamente significativa. É possível que isso deva ter ocorrido pelo fato dos alelos em homozigose das crianças e adolescentes na lista de espera sejam mais comumente encontrados na população geral (de doadores do Rio de Janeiro).

Na análise univariada, somente idade, centro transplantador, PRA, distância entre residência e centro transplantador, e estar inscrito durante a pandemia de COVID-19 foram significativas estatisticamente. Dentre elas, idade e estar inscrito durante a pandemia de COVID-19 apresentaram efeitos opostos ao esperado.

O número de doadores até 18 anos falecidos efetivos de rins é sem dúvida um dos fatores que mais impactam no tamanho da fila de espera para transplante renal com doador falecido, dada que a oferta é sempre inferior ao número de candidatos a transplante renal (ABTO, 2022). Neste estudo, o efeito dessa variável não foi diferente, ainda que seu efeito só tenha sido estatisticamente significativo na análise múltipla.

Ainda no trabalho de Sanfilippo *et al* (1992), os autores mostraram que além do PRA elevado, taxas de retirada de rins abaixo de 35 pmp e uma razão paciente:doador maior que 3,4 estavam associadas a maior tempo até o transplante renal com doador falecido. Esses números refletem, em última análise, como a baixa oferta de rins de doadores falecidos impactam negativamente o tempo de espera até o transplante renal.

O efeito da pandemia de COVID-19 sobre o tempo até o transplante renal com doador falecido não foi mensurado, à medida que foi usado para controlar o efeito das demais variáveis e evitar confundimentos. Apesar da magnitude do impacto da pandemia não ter sido medida, vimos que o número de transplantes renais pediátricos em 2020 reduziu em relação aos dois anos

anteriores. Em contraste, 2021 foi o ano com maior número de transplantes e de novos inscritos na lista de espera no período estudado. É possível que isso tenha sido um dos fatores que tenha influenciado a razão de riscos de estar inscrito na pandemia na análise univariada.

O presente estudo teve como limitações o pequeno tamanho da amostra, a falta de informações individuais sobre renda familiar e escolaridade do cuidador para melhor avaliação do status socioeconômico, ausência de dados como peso do candidato a transplante e mais opções para classificação da doença de base. Além disso, não foi possível ter acesso a informações sobre o número de recusas a alguma oferta de órgão que um candidato a transplante renal pediátrico possa ter tido. Isso porque a base de dados não diferenciava a negativa de pré-oferta de órgãos (ou seja, antes da formação da lista de 10 receptores elegíveis para o órgão ofertado) da recusa após o aceite do órgão.

Nenhuma dessas informações fazem parte da base de dados do SNT. No entanto, a falta dessas informações não invalida os resultados deste trabalho haja vista que as medidas aqui utilizadas como proxy são largamente usadas e aceitas na literatura.

Por outro lado, um dos pontos de destaque desta pesquisa foi ter sido capaz de traçar o perfil de crianças e adolescentes inscritas na lista de espera para o transplante renal e avaliar o efeito relativo de muitas variáveis individuais que não costumam ser analisadas conjuntamente quando o desfecho é tempo para o transplante renal com doador falecido. Além disso, apontou a necessidade da plataforma para inscrição do candidato a transplante no SNT ter mais opções para inclusão de informações sobre status socioeconômico dos candidatos e para dados clínicos específicos para a população pediátrica.

Estudos de base nacional seriam indicados para explorar melhor o efeito dos fatores clínicos e sociodemográficos aqui analisados para que se possa identificar eventuais iniquidades no acesso ao transplante renal pediátrico com doador falecido para as crianças e adolescentes em lista de espera. Assim como identificar possíveis fatores passíveis de ações à nível de saúde pública que visem a diminuir o tempo em fila de espera para o transplante renal com doador falecido.

## 9 CONCLUSÃO

Os fatores que mais impactaram sobre o tempo até o transplante pediátrico com doador falecido foram oferta de rins, fator imunológico, característica do centro transplantador e a causa da falência de rins. Diante desses achados, confirmou-se a necessidade de investir em captação e distribuição de rins para redução do tempo em fila de espera. Viu-se também que a falta de informações socioeconômicas individuais e específicas à pediatria na base de dados prejudicou a análise mais acurada das características da população pediátrica listada para transplante renal.

É possível que ações preventivas que evitem a hipersensibilização do candidato a transplante renal e políticas especiais de alocação de rins para os hipersensibilizados tenham potencial para reduzir o tempo de espera para o transplante renal. Por último, a capacitação de mais centros transplantadores que mantenham volume moderado e contínuo de cirurgias pode ser uma via para a redução da fila de espera para o transplante renal com doador falecido para crianças e adolescentes.

## REFERÊNCIAS

- ABTO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019)**. Ano XXV, n. 4. São Paulo: ABTO, 2019.
- ABTO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), jan-dez 2020**. Disponível em: <https://site.abto.org.br/rbt/>. Acesso em: 09 mar. 2022.
- ABTO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), 2019**. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-completo.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2022.
- ALEXANDER, R. T.; FOSTER, B. J.; TONELLI, M. A.; *et al.* Survival and transplantation outcomes of children less than 2 years of age with end-stage renal disease. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 10, p. 1975–1983, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2195-8>. Acesso em: 11 dez. 2023.
- AMARAL, S.; PATZER, R. E.; KUTNER, N. *et al.* Racial Disparities in Access to Pediatric Kidney Transplantation Since Share 35. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 6, p. 1069–1077, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011121145>. Acesso em: 11 dez. 2023.
- ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Homepage**. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet\\_br.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_br.def). Acesso em: 20 mar. 2022.
- ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Resolução CONSUR nº 12, de 04/11/1998**. Dispõe sobre a cobertura de transplante e seus procedimentos por parte das operadoras de planos e seguros privados de assistência à saúde. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/consultas\\_publicas/cp\\_31\\_docapoio\\_res\\_consul\\_12.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/consultas_publicas/cp_31_docapoio_res_consul_12.pdf). Acesso em: 20 mar. 2022.
- ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Resolução Normativa – RN nº 465, de 24/02/2021**. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 e naqueles adaptados conforme previsto no artigo 35 da Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998; fixa as diretrizes de atenção à saúde; e revoga a Resolução Normativa – RN nº 428, de 7 de novembro de 2017, a Resolução Normativa – RN nº 453, de 12 de março de 2020, a Resolução Normativa – RN nº 457, de 28 de maio de 2020 e a RN nº 460, de 13 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=NDaZMw==>. Acesso em: 20 mar. 2022.
- AROGUNDADE, F. A. Kidney transplantation in a low-resource setting: Nigeria experience. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 2, p. 241–245, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.23>. Acesso em: 11 dez. 2023.

ATAEY, A.; JAFARVAND, E.; ADHAM, D.; *et al.* The Relationship Between Obesity, Overweight, and the Human Development Index in World Health Organization Eastern Mediterranean Region Countries. **Journal of Preventive Medicine and Public Health**, v. 53, n. 2, p. 98–105, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3961/jpmp.19.100>. Acesso em: 11 dez. 2023.

ATLAS BRASIL. **Atlas do Desenvolvimento humano no Brasil**, 2023. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/consulta>. Acesso em 24 dez. 2022.

AUSTRALIA AND NEW ZEALAND DIALYSIS AND TRANSPLANT REGISTRY. **ANZDATA Registry**. 43rd Report, Chapter 7: Kidney Transplantation. Adelaide, Australia, 2020. Disponível em: <http://www.anzdata.org.au>. Acesso em: 18 mai. 2022.

AXELROD, D. A.; SCHNITZLER, M. A.; XIAO, H.; *et al.* An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. **American Journal of Transplantation**, v. 18, n. 5, p. 1168–1176, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ajt.14702>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BADOCH, A. T. C.; SILVEIRA, F.; SILVEIRA, F. P.; *et al.* Doadores de órgãos efetivos no Paraná e correlação com o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, v. 4, n. 1, p. 12–21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.32811/25954482-2021v4n1p12>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BANDEIRA, M.; CARRIJO, E. Abstracts For The 17th Ipna Congress, Iguagu, Brazil, September 2016: Poster Presentations. **Pediatric Nephrology**, v. 31, n. 10, p. 1765-1983, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3467-5>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BATISTA, C. M. M.; MOREIRA, R. S. L.; PESSOA, J. L. E.; *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para o transplante renal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, n. 3, p. 280–286, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201700042>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BOENINK, R.; ASTLEY, M. E.; HUIJBEN, J. A.; STEL, V. S.; *et al.* The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. **Clinical Kidney Journal**, v. 15, n. 3, p. 452–472, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab273>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BONGIOVANNI, I.; COUILLEROT-PEYRONDET, A.; SAMBUC, C.; *et al.* Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 12, n. 2, p. 104–115, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.10.004>. Acesso em: 11 dez. 2023.

BOSTOCK, I. C.; ALBERÚ, J.; HERNÁNDEZ-MENDEZ, E. A.; *et al.* Probability of deceased donor kidney transplantation based on % PRA. **Transplant immunology**, v. 28, n. 4, p. 154-158, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2013.05.002>. Acesso em: 23 jun. 2023

BRASIL. Decreto-Lei 2268/1997. Regulamenta a Lei nº 9434, de 04 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fim de transplante e tratamento, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, p. 2191, 05 de fevereiro de 1997. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=9434&ano=1997&ato=f40ETVU90MJpWTdd3>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BRASIL. Portaria de consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 28 de setembro de 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus/publicacoes/portaria-de-consolidacao-no-4-de-28-de-setembro-de-2017.pdf/view>. Acesso em 20 mar. 2022.

BRASIL. Portaria nº 2600 de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 21 de outubro de 2009. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html). Acesso em: 20 mar. 2022.

BRASIL. Portaria nº 684, 16 de junho de 2021. Exclui procedimento e altera registro de atributos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS referentes a Transplantes. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 16 de junho de 2021.

Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Saes/2021/prt0684\\_18\\_06\\_2021.html#:~:text=Exclui%20procedimento%20e%20altera%20registro,do%20SUS%20referentes%20a%20Transplantes](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Saes/2021/prt0684_18_06_2021.html#:~:text=Exclui%20procedimento%20e%20altera%20registro,do%20SUS%20referentes%20a%20Transplantes). Acesso em: 03 ago. 2022.

BRASIL. Serviços e Informações do Brasil. **Gov.br**, 2023. Disponível em:

<https://www.gov.br/pt-br/servicos/consultar-posicao-em-lista-de-espera-transplante-de-orgaos-e-corneas>. Acesso em: 27 jun. 2023.

CALCAGNO, V.; DE MAZANCOURT, C. glmulti: An R Package for Easy Automated Model Selection with (Generalized) Linear Models. **Journal of Statistical Software**, v. 34, n. 12, p. 1–29, 2010. Disponível em: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v034i12>. Acesso em: 24 jun. 2023.

CAO, B.; ADLER, J. T.; BABABEKOV, Y. J.; *et al.* Pediatric kidney transplantation and mortality: Distance to transplant center matters. **Pediatric Transplantation**, v. 22, n. 2, p. e13120, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316061/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V. L.; CODEÇO, C. T.; *et al.* **Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2011.

CECKA, J. M. Calculated PRA (CPRA): The New Measure of Sensitization for Transplant Candidates: Sensitized Patients, PRA and CPRA. **American Journal of Transplantation**, v. 10, n. 1, p. 26–29, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02927.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

CFM - CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2173 de 23 de novembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica. **Diário Oficial da União**, n. 240, seção 1, p. 50-275, Brasília, 15 de dezembro de 2017. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20171205/19140504-resolucao-do-conselho-federal-de-medicina-2173-2017.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2022.

CHARNAYA, O.; CHIANG, T. P-Y.; WANG, R.; *et al.* Effects of COVID-19 pandemic on pediatric kidney transplant in the United States. **Pediatric Nephrology**, v. 36, n. 1, p. 143–151, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04764-4>. Acesso em: 11 dez. 2023.



CHAUVERS, B.; NAJARIAN, J. S.; HUMAR, A. Kidney transplantation in infants and small children. **Pediatric Transplantation**, v. 11, n. 7, p. 702–708, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00768.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

CHEN, M.; ZHOU, G.; SI, L. Ten years of progress towards universal health coverage: has China achieved equitable healthcare financing? **BMJ Global Health**, v. 5, n. 11, p. e003570, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003570>. Acesso em: 11 dez. 2023.

CHERCHIGLIA, M. L.; MACHADO, E. L.; SZUSTER, D. A.; *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 4, p. 639–649, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000400007>. Acesso em: 11 dez. 2023.

CHIODINI, B.; HERMAN, J.; LOLIN, K.; *et al.* Outcomes of kidney transplantations in children weighing 15 kilograms or less: a retrospective cohort study. **Transplant International**, v. 31, n. 7, p. 720–728, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tri.13108>. Acesso em: 11 dez. 2023.

CONASS - CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. **Painel nacional: COVID-19**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

COUCHOUD, C.; BAYER, F.; RABILLOUD, M.; *et al.* Effect of age and care organization on sources of variation in kidney transplant waiting list registration. **American Journal of Transplantation**, v. 21, n. 11, p. 3608–3617, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ajt.16694>. Acesso em: 11 dez. 2023.

CUNHA, C. B. da; LEÓN, A. C. P.; SCHRAMM, J. M. A.; *et al.* Tempo até o transplante e sobrevida em pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 4, p. 805–813, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000400008>. Acesso em: 11 dez. 2023.

DE MEESTER, J.; PERSIJN, G. G.; WUJCIAK, T.; *et al.* The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. **Transplantation**, v. 66, n. 9, p. 1154–1159, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00007890-199811150-00007>. Acesso em: 11 dez. 2023.

DE SOUZA, V. C.; GARCIA, C. D.; PESTANA, J. M.; *et al.* Collaborative Brazilian pediatric renal transplant registry (CoBrazPed-RTx): A report from 2004 to 2018. **Pediatric Transplantation**, v. 23, n. 6, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31332958/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

DHARNIDHARKA, V. R.; FIORINA, P.; HARMON, W. E. Kidney Transplantation in Children. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 6, p. 549–558, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1314376>. Acesso em: 11 dez. 2023.

DO VAL, M. L.; MENEZES, F. S.; MASSAOKA, H. T.; *et al.* Cardiovascular risk in children and adolescents with end stage renal disease. **Clinics**, v. 74, p. e859, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e859>. Acesso em: 11 dez. 2023.

DURAND-ZALESKI, I.; COMBE, C.; LANG, P. International Study of Health Care

Organization and Financing for end-stage renal disease in France. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 2–3, p. 171–183, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9025-8>. Acesso em: 11 dez. 2023.

FAVOINO, B.; CAGGIANELLI, L. F.; MININNI, D.; *et al.* Rare phenotype and transplantability in cadaveric kidney transplant. **Transplantation Proceedings**, v. 36, n. 3, p. 479–480, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.02.006>. Acesso em: 11 dez. 2023.

FELTRAN, L. S.; CUNHA, M. F. M.; PERENTEL, S. M. R. M.; *et al.* Is Preoperative Preparation Time a Barrier to Small Children Being Ready for Kidney Transplantation? **Transplantation**, v. 104, n. 3, p. 591–596, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002807>. Acesso em: 11 dez. 2023.

FERRAZ, F. H. R. P. **Vulnerabilidade no acesso ao tratamento dialítico no Brasil: uma análise bioética**. 2015. Dissertação (Mestrado em Bioética) – Universidade de Brasília, Brasília, 2015. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/18853>. Acesso em: 28 Jun. 2023.

FINE, J. P.; GRAY, R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. **Journal of the American Statistical Association**, v. 94, n. 446, p. 496–509, 1999. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/01621459.1999.10474144>. Acesso em: 11 dez. 2023.

FOSTER, B. J.; DAHHOU, M.; PLATT, R. W.; *et al.* Change in Mortality Risk Over Time in Young Kidney Transplant Recipients: Mortality in Pediatric Kidney Transplant. **American Journal of Transplantation**, v. 11, n. 11, p. 2432–2442, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03691.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

FREGNI, F.; ILLIGENS, B M.W. **Critical thinking in clinical research: applied Theory and Practice Using Case Studies**. New York, NY: Oxford University Press, 2018.

FRIEDEWALD, J. J.; REESE, P. P. The Kidney-First Initiative: What Is the Current Status of Preemptive Transplantation? **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 19, n. 4, p. 252–256, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3384698/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

FUKUHARA, S.; YAMAZAKI, C.; HAYASHINO, Y.; *et al.* The organization and financing of end-stage renal disease treatment in Japan. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 2–3, p. 217–231, 17 Sep. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9017-8>. Acesso em: 11 dez. 2023.

GARCIA, C. D.; PEREIRA, J. D.; GARCIA, V. D. **Doação de Transplante de Órgãos e Tecidos**. São Paulo: Segmento Farma, 2015.

GARCIA, G. G.; HARDEN, P.; CHAPMAN, J. The global role of kidney transplantation. **The Lancet**, v. 379, n. 9820, p. e36–e38, 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60202-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60202-5). Acesso em: 11 dez. 2023.

GARCIA, V. D.; KEITEL, E. Funding for kidney transplantation. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 3, p. 301–302, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-E007>. Acesso em: 11 dez. 2023.

GARCIA-GARCIA, G.; TONELLI, M.; IBARRA-HERNANDEZ, M.; *et al.* Access to kidney transplantation in Mexico, 2007–2019: a call to end disparities in transplant care. **BMC Nephrology**, v. 22, n. 1, p. 99, Dec. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02294-1>. Acesso em: 11 dez. 2023.

GEBEL, H. M.; KASISKE, L. B.; GUSTAFSON, S. K.; *et al.* Allocating Deceased Donor Kidneys to Candidates with High Panel–Reactive Antibodies. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 3, p. 505–511, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2215%2FCJN.07720715>. Acesso em: 11 dez. 2023.

GILL, J. S.; TONELLI, M.; JOHNSON, N.; *et al.* The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. **Kidney International**, v. 68, n. 5, p. 2345–2351, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00696.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

GILLEN, D. L.; STEHMAN-BREEN, C. O.; SMITH, J. M.; *et al.* Survival Advantage of Pediatric Recipients of a First Kidney Transplant Among Children Awaiting Kidney Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 8, n. 12, p. 2600–2606, Dec. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02410.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

GLANDER, P.; BUDDE, K.; SCHMIDT, D.; *et al.* The “blood group O problem” in kidney transplantation--time to change? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 6, p. 1998–2004, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp779>. Acesso em: 11 dez. 2023.

GOLDSTEIN, S. L.; GRAHAM, N.; BURWINKLE, T.; *et al.* Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. **Pediatric Nephrology**, v. 21, n. 6, p. 846–850, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0081-y>. Acesso em: 11 dez. 2023.

HARAMBAT, J.; MADDEN, I.; HOGAN, J. Épidémiologie de la maladie rénale chronique chez l'enfant. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 17, n. 6, p. 476–484, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.06.001>. Acesso em: 11 dez. 2023.

HART, A.; LENTINE, K. L.; SMITH, J. M.; *et al.* OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. **American Journal of Transplantation**, v. 21, p. 21–137, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595191/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

HART, A.; SALKOWSKI, N.; SNYDER, J. J.; *et al.* Beyond “Median Waiting Time”: Development and Validation of a Competing Risk Model to Predict Outcomes on the Kidney Transplant Waiting List. **Transplantation**, v. 100, n. 7, p. 1564–1570, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001185>. Acesso em: 11 dez. 2023.

HEIDT, S.; WITVLIET, M. D.; HAASNOOT, G. W.; *et al.* The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. **Transplant Immunology**, v. 33, n. 2, p. 51–57, Oct. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2015.08.006>. Acesso em: 11 dez. 2023.

HILLESHEIM, E.; AMBRÓSIO, V. L. S.; FACINCANI, I. Development of Height and Body Mass Index After Pediatric Kidney Transplantation: Experience of the Nephrology Pediatric Service at HCFMRP- USP, 2005-2014. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 3, 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002016000300327](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000300327). Acesso em: 11 dez. 2023.

HIRTH, R. A. The organization and financing of kidney dialysis and transplant care in the United States of America. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 4, p. 301–318, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9019-6>. Acesso em: 11 dez. 2023.

HOGAN, J.; SAVOYE, E.; MACHER, M-A.; *et al.* Rapid access to renal transplant waiting list in children: impact of patient and centre characteristics in France. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 10, p. 1973–1979, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu220>. Acesso em: 11 dez. 2023.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Homepage**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

IRODAT - INTERNATIONAL REGISTRY IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION. Publications. **IRODaT Newsletter 2020**. Disponível em: <https://www.irodat.org/?p=publications>. Acesso em: 16 abr. 2022.

IRODAT - INTERNATIONAL REGISTRY IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION. Publications. **IRODaT Newsletter 2021**. Disponível em: <https://www.irodat.org/?p=publications>. Acesso em 16 abr. 2022.

ISP - INSTITUTO DE SEGURANÇA PÚBLICA. **Visualização de dados. Letalidade**. Disponível em: <http://www.ispvisualizacao.rj.gov.br/Letalidade.html>. Acesso em: 01 mar. 2022.

JOHNSON, R. J.; WARADY, B. A. Long-term neurocognitive outcomes of patients with end-stage renal disease during infancy. **Pediatric Nephrology**, v. 28, n. 8, p. 1283–1291, Aug. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2458-z>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KAINZ, A.; KAMMER, M.; REINDL-SCHWAIGHOFER, R.; *et al.* Waiting Time for Second Kidney Transplantation and Mortality. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 1, p. 90–97, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965955/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KENNEDY, S. E.; MACKIE, F. E.; ROSENBERG, A. R.; *et al.* Waiting Time and Outcome of Kidney Transplantation in Adolescents. **Transplantation**, v. 82, n. 8, p. 1046–1050, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000236030.00461.f4>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KHAIRALLAH, P.; AGGARWAL, N.; AWAN, A. A.; *et al.* The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient - One year into the pandemic. **Transplant International**, v. 34, n. 4, p. 612–621, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tri.13840>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KIM, J. J.; FUGGLE, S. V.; MARKS, S. D. Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? **Pediatric Nephrology**, v. 36, n. 1, p. 31–40, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04393-6>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KLEOPHAS, W.; REICHEL, H. International study of health care organization and financing: development of renal replacement therapy in Germany. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 2–3, p. 185–200, 17 Sep. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9020-0>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KONSTANTYNER, T.; SESSO, R.; CAMARGO, M. F.; *et al.* Pediatric Chronic Dialysis in Brazil: Epidemiology and Regional Inequalities. **PLOS ONE**, v. 10, n. 8, p. e0135649, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135649>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KRANSDORF, E. P.; PANDO, M. J.; GRAGERT, L.; *et al.* HLA Population Genetics in Solid Organ Transplantation. **Transplantation**, v. 101, n. 9, p. 1971–1976, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28832450/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

KU, E.; LEE, B. K.; MCCULLOCH, C. E.; *et al.* Racial and Ethnic Disparities in Kidney Transplant Access Within a Theoretical Context of Medical Eligibility. **Transplantation**, v. 104, n. 7, p. 1437–1444, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002962>. Acesso em: 11 dez. 2023.

LEE, K. S.; PARK, S-C.; KHOSHNOOD, B.; *et al.* Human development index as a predictor of infant and maternal mortality rates. **The Journal of pediatrics**, v. 131, n. 3, p. 430-433, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)80070-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)80070-4). Acesso em: 11 dez. 2023.

LEE, S.; YOO, K. D.; AN, J. N.; *et al.* Factors affecting mortality during the waiting time for kidney transplantation: A nationwide population-based cohort study using the Korean Network for Organ Sharing (KONOS) database. **PLOS ONE**, v. 14, n. 4, p. e0212748, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212748>. Acesso em: 11 dez. 2023.

LEVEY, A. S.; ECKARDT, K-U.; DORMAN, N. M.; *et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. **Kidney International**, v. 97, n. 6, p. 1117–1129, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>. Acesso em: 11 dez. 2023.

LIMA, M. G. Características da Política de Alocação de Rim e Fígado no Brasil. In: **Congresso Luso Brasileiro De Transplantação**, 13 a 15 de outubro, 2016, Porto, Portugal. Disponível em: [http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Biblioteca\\_Teses/mariagerbase-portugal2016.pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Biblioteca_Teses/mariagerbase-portugal2016.pdf). Acesso em: 05 ago. 2021.

LUÑO, J. The organization and financing of end-stage renal disease in Spain. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 4, p. 253–267, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9021-z>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MACHADO, E. L.; CAIAFFA, W. T.; CÉSAR, C. C.; *et al.* Iniquities in the access to renal transplant for patients with end-stage chronic renal disease in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. suppl 2, p. s284–s297, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011001400015>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MACHADO, E. L.; GOMES, I. C.; ACURCIO, F. A.; *et al.* Fatores associados ao tempo de espera e ao acesso ao transplante renal em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 12, p. 2315–2326, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012001400010>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MAGEE, B. A.; MARTIN, J.; COLE, M.; *et al.* Effects of HLA-Matched Blood Transfusion for Patients Awaiting Renal Transplantation. **Transplantation**, v. 94, n. 11, p. 1111–1116, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318271d776>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MANNS, B. J.; MENDELSSOHN, D. C.; TAUB, K. J. The economics of end-stage renal disease

care in Canada: incentives and impact on delivery of care. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 2–3, p. 149–169, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9022-y>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MARINHO, A.; CARDOSO, S. D. S.; ALMEIDA, V. V. de. Desigualdades por sexo e por raça e o direito aos transplantes de órgãos no Brasil. **Revista de Direito Sanitário**, v. 13, n. 1, p. 38, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9044.v13i1p38-53>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MARINHO, A.; CARDOSO, S. S.; ALMEIDA, V. V. **Os transplantes de órgãos nos estados brasileiros**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2007. Disponível em: [https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1575/1/TD\\_1317.pdf](https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1575/1/TD_1317.pdf). Acesso em: 11 dez. 2023.

MCDONALD, S. P.; CRAIG, J. C.; Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 26, p. 2654–62, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa031643>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MEIER-KRIESCHE, H.-U.; KAPLAN, B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: A Paired Donor Kidney Analysis<sup>1</sup>. **Transplantation**, v. 74, n. 10, p. 1377–1381, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00007890-200211270-00005>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MEIER-KRIESCHE, H.-U.; PORT, F. K.; OJO, A. O.; *et al.* Effect of waiting time on renal transplant outcome. **Kidney International**, v. 58, n. 3, p. 1311–1317, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00287.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MONTE, S. J. H.; NETO, J. M. M.; RAMPIM, G. F.; *et al.* Polimorfismo do sistema HLA em uma amostra de mestiços da população de Teresina, Piauí. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 422–426, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302004000400034>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MOURA-NETO, J. A.; MOURA, A. F.; SOUZA, E. Cinquenta Anos Do Primeiro Transplante No Brasil. **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 19, n. 4, p. 26–29, 2016. Disponível em: <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/118>. Acesso em: 11 dez. 2023.

MULLER, E. Transplantation in Africa – an overview. **Clinical Nephrology**, v. 86, n. S1, p. 90–95, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5414/CNP86S125>. Acesso em: 11 dez. 2023.

NAHAS, M. I. P. Metodologia de construção de índices e indicadores sociais, como instrumentos balizadores da gestão municipal da qualidade de vida urbana: uma síntese da experiência de Belo Horizonte. In: D. J. HOGAN; R. L., do CARMO; J. M. P., da CUNHA; *et al* (Orgs). **Migração e Ambiente nas Aglomerações Urbanas**. Campinas: Núcleo de Estudos de População/UNICAMP, 2001. pp. 461-487.

NEVES, P. D. M. M.; SESSO, R. C. C.; THOMÉ, F. S.; *et al.* Brazilian dialysis survey 2019. **Braz. J. Nephrol**, v. 43, n. 2, p. 217-227, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/QwHfyDrdJ3DHqhsJfPtT5QM/#>. Acesso em: 11 dez. 2023.

NICHOLS, T. J.; PRICE, M. B.; VILLARREAL, J. A.; *et al.* Most pediatric transplant centers are low volume, adult-focused, and in proximity to higher volume pediatric centers. **Journal of**

**Pediatric Surgery**, v. 55, n. 8, p. 1667–1672, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.10.019>. Acesso em: 11 dez. 2023.

NOGUEIRA, P. C. K.; CARVALHO, M. F. C.; FELTRAN, L. S.; *et al.* Inequality in pediatric kidney transplantation in Brazil. **Pediatric Nephrology**, v. 31, n. 3, p. 501–507, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3226-z>. Acesso em: 11 dez. 2023.

NOGUEIRA, P. C. K.; FELTRAN, L. S.; CAMARGO, M. F.; *et al.* Estimated prevalence of childhood end-stage renal disease in the state of São Paulo. **Rev Assoc Med Bras**, v. 57, n. 4, p. 436–441, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/mpnDMf7fFsNXvcQHtcJSTF/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 11 dez. 2023.

NOORDZIJ, M.; LEFFONDRÉ, K.; STRALEN, K. J.; *et al.* When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 11, p. 2670–2677, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23975843/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

OLIVEIRA, J. G. R.; OLIVEIRA, M. R. B.; VIEIRA, L. J. E. S.; *et al.* Increasing violent deaths and organ transplantation in Brazil: is there a parallel? **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 3, 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002016000300383](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000300383). Acesso em: 11 dez. 2023.

ONISCU, G. C. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. **BMJ**, v. 327, n. 7426, p. 1261–0, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7426.1261>. Acesso em: 11 dez. 2023.

OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa sobre COVID-19. **Histórico da pandemia de COVID-19**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 10 set. 2023.

ORR, N. I. T.; McDONALD, S. P.; McTAGGART, S.; *et al.* Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New Zealand. **Pediatric Nephrology**, v. 24, n. 9, p. 1719–1726, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19373494/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

PATZER, R. E.; AMARAL, S.; KLEIN, M.; *et al.* Racial Disparities in Pediatric Access to Kidney Transplantation: Does Socioeconomic Status Play a Role?: Pediatric Renal Transplant Access. **American Journal of Transplantation**, v. 12, n. 2, p. 369–378, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03888.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

PET - PROGRAMA ESTADUAL DE TRANSPLANTES. **Estatísticas**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <http://www.transplante.rj.gov.br/Site/Conteudo/Estatisticas.aspx>. Acesso em: 14 abr. 2022.

PET - PROGRAMA ESTADUAL DE TRANSPLANTES. **Plano Estadual de Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos 2021-2025**. Governo do Estado do Rio de Janeiro. Secretaria de Saúde. Rio de Janeiro, RJ. Disponível em: <http://www.cib.rj.gov.br/arquivos-para-baixar/boletins-cib/2428-plano-estadual-doacao-e-transplante-de-orgaos-2021-2025/file.html>. Acesso em: 20 mar. 2022.

PONTORIERO, G.; POZZONI, P.; Del VECCHIO, L.; *et al.* International Study of Health Care Organization and Financing for renal replacement therapy in Italy: an evolving reality. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 2–3, p. 201–215, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9016-9>. Acesso em: 11 dez. 2023.

POUDEL, A. N.; ZHU, S.; COOPER, N.; *et al.* Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. **PLOS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0259164, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259164>. Acesso em: 11 dez. 2023.

RANA, A.; BREWER, E. D.; SCULLY, B. B.; *et al.* Poor outcomes for children on the wait list at low-volume kidney transplant centers in the United States. **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 4, p. 669–678, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757587/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

RAVANAN, R.; CALLAGHAN, C. J.; MUMFORD, L.; *et al.* SARS-CoV-2 infection and early mortality of waitlisted and solid organ transplant recipients in England: A national cohort study. **American Journal of Transplantation**, v. 20, n. 11, p. 3008–3018, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780493/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

RAVAZZI-GAUCH, C.; BAJAY, M. M.; CALDAS, H. C.; *et al.* HLA-A, -B, and -DRB1 allele and haplotype diversity in a cohort of Brazilian renal transplant candidates. **Human Immunology**, v. 77, n. 6, p. 464–469, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108963/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

RIBEIRO JUNIOR, M. A. F.; NÉDER, P. R.; AVEIRO, I. A.; *et al.* Impact of COVID-19 on the number of transplants performed in Brazil during the pandemic. Current situation. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 48, p. e20213042, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20213042>. Acesso em: 11 dez. 2023.

RIGHINI, M.; CAPELLI, I.; BUSUTTI, M.; *et al.* Impact of the Type of Dialysis on Time to Transplantation: Is It Just a Matter of Immunity? **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 1054, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/4/1054>. Acesso em: 11 dez. 2023.

ROSSI, R.; MURARI, A.; GAUDIO, P.; *et al.* Upgrading Model Selection Criteria with Goodness of Fit Tests for Practical Applications. **Entropy**, v. 22, n. 4, p. 447, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/e22040447>. Acesso em: 11 dez. 2023.

ROTELLA, A. A. F.; NASCIMENTO, R. A.; CAMARGO, M. F. C.; *et al.* Emotional repercussions and quality of life in children and adolescents undergoing hemodialysis or after kidney transplantation. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018221>. Acesso em: 11 dez. 2023.

R-PROJECT. **The R-project for statistical computing**. 2023. Previous release of R for Windows. Disponível em: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/>. Acesso em: 24 set. 2023.

RUPPEL, P.; FELIPE, C. R.; MEDINA-PESTANA, J. O.; *et al.* The influence of clinical, environmental, and socioeconomic factors on five-year patient survival after kidney transplantation. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 151–161, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3865>. Acesso em: 11 dez. 2023.



RYU, J.-H.; KOO, T. Y.; HA, J. Y.; *et al.* Factors Associated With Waiting Time to Deceased Donor Kidney Transplantation in Transplant Candidates. **Transplantation Proceedings**, v. 50, n. 4, p. 1041–1044, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.038>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SAMUEL, S. M.; HEMMELGARN, B.; NETTEL-AGUIRRE, A.; *et al.* Association between residence location and likelihood of transplantation among pediatric dialysis patients: Distance to center and transplantation. **Pediatric Transplantation**, v. 16, n. 7, p. 735–741, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22489932/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SANFILIPPO, F. P.; VAUGHN, W. K.; PETERS, T. G.; *et al.* Factors Affecting the Waiting Time of Cadaveric Kidney Transplant Candidates in the United States. **JAMA**, v. 267, n. 2, p. 247–252, 1992. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/394408>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SCHOLD, J. D.; GREGG, J. A.; HARMAN, J. S.; *et al.* Barriers to Evaluation and Wait Listing for Kidney Transplantation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 7, p. 1760–1767, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2215/CJN.08620910>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SCORNIK, J. C.; BROMBERG, J. S.; NORMAN, D. J.; *et al.* An update on the impact of pre-transplant transfusions and allosensitization on time to renal transplant and on allograft survival. **BMC Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 217, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107093/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SHELTON, B. A.; SAWINSKI, D.; RAY, C.; *et al.* Decreasing deceased donor transplant rates among children ( $\leq 6$  years) under the new kidney allocation system. **American Journal of Transplantation**, v. 18, n. 7, p. 1690–1698, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ajt.14663>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SHEN, Q.; FANG, X.; MAN, X.; *et al.* Pediatric kidney transplantation in China: an analysis from the IPNA Global Kidney Replacement Therapy Registry. **Pediatric Nephrology**, v. 36, n. 3, p. 685–692, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929532/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SILVA, S. B.; CAULLIRAUX, H. M.; ARAÚJO, C. A. S.; *et al.* Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 6, 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016000605005&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000605005&lng=pt&tlng=pt). Acesso em: 11 dez. 2023.

SLANH - SOCIEDADE LATINO-AMERICANA DE NEFROLOGIA E HIPERTENSÃO. Registro Latinoamericano de Diálisis y Transplante Renal. **Reporte 2019**. Disponível em: <https://www.slanh.net/registros/>. Acesso em: 17 abr. 2022.

SOARES, L. P. S. **Os estigmas do adolecer com doença renal: significados das experiências de adoecimento crônico**. 2020. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/47323>. Acesso em: 11 dez. 2023.

SOUZA, S. M. M. **Bioética da proteção e a equidade no acesso ao transplante renal no**

**Brasil, de acordo com a posse de plano de saúde privado.** 2016. Tese (Doutorado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/18244>. Acesso em: 11 dez. 2023.

STANTON, E. A. The Human Development Index: A History. Working Paper Series. Political Economy Research Institute. **University of Massachusetts-Amherst**, n. 127, p. 37, 2007. Disponível em: [https://scholarworks.umass.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1101&context=peri\\_workingpapers](https://scholarworks.umass.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1101&context=peri_workingpapers). Acesso em: 15 abr. 2022.

SYPEK, M. P.; DAVIES, C. E.; LE PAGE, A. K.; *et al.* Paediatric deceased donor kidney transplant in Australia: A 30-year review—What have paediatric bonuses achieved and where to from here? **Pediatric Transplantation**, v. 25, n. 6, Sep. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ptr.14019>. Acesso em: 15 abr. 2022.

TAFULO, S.; MALHEIRO, J.; DIAS, L.; *et al.* Low transplantability of 0 blood group and highly sensitized candidates in the Portuguese kidney allocation algorithm: quantifying an old problem in search of new solutions. **HLA**, v. 88, n. 5, p. 232–238, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tan.12895>. Acesso em: 15 abr. 2022.

TANG, S. C. W.; YU, X.; CHEN, H. C.; *et al.* Dialysis Care and Dialysis Funding in Asia. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 75, n. 5, p. 772–781, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.005>. Acesso em: 11 dez. 2023.

TONELLI, M.; WIEBE, N.; KNOLL, G.; *et al.* Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. **American Journal of Transplantation**, v. 11, n. 10, p. 2093–2109, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883901/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

TONELLI, M.; KLARENBACH, S.; ROSE, C.; *et al.* Access to Kidney Transplantation Among Remote- and Rural-Dwelling Patients With Kidney Failure in the United States. **JAMA**, v. 301, n. 16, p. 1681, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383959/>. Acesso em: 11 dez. 2023.

USRDS - UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. **2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States.** National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019. Disponível em <https://www.usrds.org/previous-adrs/2010-2019/>. Acesso em: 17 abr. 2022.

VOS, T.; LIM, S. S.; ABBAFATI, C.; *et al.* Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9). Acesso em: 11 dez. 2023.

WEAVER, D. J.; SOMERS, M. J. G.; MARTZ, K.; *et al.* Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 12, p. 2319–2330, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3759-4>. Acesso em: 11 dez. 2023.

WHITING, J. F.; KIBERD, B.; KALO, Z.; *et al.* Cost-effectiveness of organ donation: evaluating investment into donor action and other donor initiatives. **Am J Transplant**, v. 4, n. 4, p. 569-573, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00373.x>. Acesso em: 11 dez. 2023.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV)**. Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso em: 06 mar. 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

WIKSTRÖM, B.; FORED, M.; EICHLEAY, M. A.; *et al.* The financing and organization of medical care for patients with end-stage renal disease in Sweden. **International Journal of Health Care Finance and Economics**, v. 7, n. 4, p. 269–281, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10754-007-9014-y>. Acesso em: 11 dez. 2023.

WOLFE, R. A.; ASHBY, V. B.; MILFORD, E. L.; *et al.* Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 23, p. 1725–1730, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>. Acesso em: 11 dez. 2023.

WUJCIK, T.; OPELZ, G. A proposal for improved cadaver kidney allocation. *Transplantation*, v. 56, n. 6, p. 1513-1517, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00007890-199312000-00044>. Acesso em: 23 jun. 2023.

ZHANG, H.; ZHANG, C.; ZHU, S.; *et al.* Direct medical costs of end-stage kidney disease and renal replacement therapy: a cohort study in Guangzhou City, southern China. **BMC Health Services Research**, v. 20, n. 1, p. 122, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-4960-x>. Acesso em: 11 dez. 2023.